

ПЕРСПЕКТИВИ УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АПОМОРФІНУ

КАРАБАНЬ І.М., КАРАСЕВИЧ Н.В., ГАСЮК Т.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

ВСТУП

Оптимізація лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона є складним, багатограним і безперервним процесом, що безпосередньо впливає на якість життя. Основне положення цього огляду — необхідність індивідуалізованої терапії, що забезпечує оптимальну рухову функцію з найменшими негативними наслідками. Апоморфін, агоніст дофаміну, що використовується як невідкладна терапія для пацієнтів з моторними флуктуаціями, з потенційним позитивним впливом на немоторні симптоми, — це єдина протипаркінсонічна діюча речовина, спроможність якої контролювати рухові симптоми прирівняна до здатності леводопи. Введення у вигляді періодичних підшкірних ін'єкцій — найбільш ефективний і доступний шлях корекції дофамінергічної недостатності при хворобі Паркінсона. Наведені в огляді дані багаточисельних досліджень підтверджують високу ефективність, адекватну переносимість і перспективність застосування апоморфіну в комплексній патогенетичній терапії захворювання.

ЛІКУВАННЯ МОТОРНИХ ФЛУКТУАЦІЙ ПРИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічне нейродегенеративне захворювання, що характеризується прогресуючою втраатою дофамінергічних нейронів у pars compacta чорної субстанції. Замісна дофамінова терапія леводопой і агоністами дофамінових рецепторів є золотим стандартом лікування, що забезпечує достатній контроль симптомів на ранніх стадіях захворювання. Незважаючи на це, приблизно через 5 років лікування спостерігається прогресуюче виснаження експресії дофаміну, викликане дегенерацією дофамінергічних нейронів, що клінічно проявляється моторними флуктуаціями, які зустрічаються майже в 50 % випадків і значно погіршують якість життя пацієнтів.

Після розвитку моторних флуктуацій терапевтичні підходи включають: збільшення доз леводопи або скорочення інтервалів між її прийомами, додавання інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) і/або моноаміноксидаз (МАО-В) або додавання агоністів дофаміну для пацієнтів, які ще не приймали цей клас лікарських засобів.

Однак у значній частині пацієнтів залишаються неадекватно контрольовані моторні флуктуації, незважаючи на застосування низки пероральних лікарських засобів.

Після багаторічних робіт у цьому напрямку було запропоноване лікування за допомогою підшкірних ін'єкцій агоніста дофамінових рецепторів апоморфіну, який почали широко використовувати для терапії при ХП із супутніми неадекватно контрольованими моторними флуктуаціями з метою отримання клінічного ефекту.

Апоморфін — це високоліпofільний неерголіновий агоніст дофаміну короткої дії, що впливає на дофамінові рецептори D1 і D2 типів.

У клінічних дослідженнях останніх десятиліть достовірно встановлена ефективність апоморфіну для скорочення часу періодів «виключення», що виникають у пацієнтів із ХП на тлі терапії леводопой.

Зовсім недавно були опубліковані результати відкритого дослідження **AM-ІМПАКТ**, проведеного в США [67]. Дослідження AM-ІМПАКТ стало IV фазою багаточисельного дослідження, покликаною оцінити ефект ін'єкцій апоморфіну в пацієнтів із тривалою ранковою акінезією через відстрочене або неналежне «включення» після першої ранкової дози леводопи. Ранкова акінезія вважалася дійсною, якщо час до «включення» леводопи в пацієнта перевищував 45 хвилин за умови постійної добової дози леводопи протягом мінімум 3 днів і одного тижня від виділого періоду. Слід зазначити, що пацієнти в цьому відкритому дослідженні мали більш тривалий час до періоду «включення» ранкової дози леводопи, що становив у середньому 1 годину, і частота неефективних разових доз леводопи протягом доби була високою.

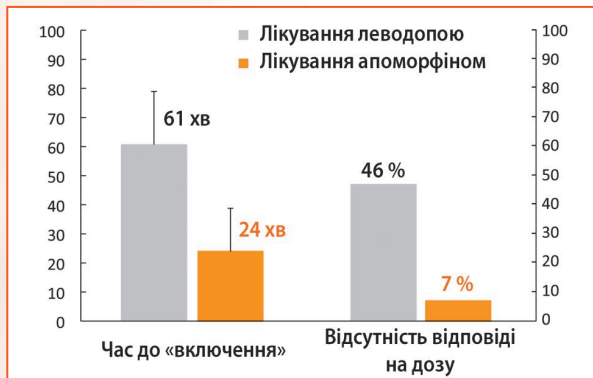


Рисунок 1. Час до «включення» і відсоток відсутності відповіді на леводопу й апоморфін у дослідженні AM-ІМПАКТ (n = 88). Пацієнти записували в щоденнику кожні 5 хвилин час до «включення» після прийняття разової дози леводопи або апоморфіну з маркуванням «так» або «ні» до початку «включення» ≤ 60 хв. Значення 100 було прийнято для пацієнтів, які не повідомляли про «включення» дози леводопи. Підшкірні ін'єкції апоморфіну продемонстрували більшу ефективність щодо відновлення стану «включення» порівняно з монотерапією леводопой (n = 88)

Скорочення часу до «включення» (середнє скорочення на 37 хв) і підвищення надійності відповіді (частота неефективних доз при прийомі ранкової дози леводопи становила 46 % проти 7 % з апоморфіном) були клінічно значущими, про що свідчило значне покращання, яке відмічалось пацієнтами за шкалами оцінки якості життя й загального клінічного враження (CGI) (рис. 1).

Також важливо відзначити, що апоморфін діє швидше, ніж леводопи, навіть коли леводопи вводиться в диспергованій формі. Встановлено, що серед усіх наявних протипаркінсонічних лікарських засобів апоморфін викликає найбільш швидке полегшення симптомів періоду «виключення» в пацієнтів із ХП з моторними флуктуаціями. Так, в одному з прямих досліджень Merello et al. проаналізували затримку й тривалість дії ін'єкцій апоморфіну порівняно з дисперговою формою леводопи/бензеразиду [10]. У цьому рандомізованому сліпом дослідженні 12 пацієнтів зі значними моторними флуктуаціями отримували одноразову дозу апоморфіну або дисперговану форму леводопи 2 дні поспіль. Дослідження показало, що апоморфін швидше нівелював періоди «виключення» (8 хв для апоморфіну проти 27 хв для диспергової леводопи).

До того ж було показано, що апоморфін має переваги перед іншими агоністами дофаміну, тому що він має менше побічних ефектів і викликає значне покращання моторних і немоторних симптомів, таких як гіпергідроз, ніктурія, нетримання сечі, втоми і розлади настрою.

Єдиним зареєстрованим апоморфіном для підшкірних ін'єкцій в Україні є Дацептон® провідної австрійської компанії «EVER Нейро Фарма». Ін'єкції Дацептону виконуються за допомогою високотехнологічної шприц-ручки D-mine® Pen. Завдяки цьому пацієнт може самостійно комфортно й безпечно робити ін'єкції.

ВИСНОВОК

Дацептон® — це єдиний доступний у даний час лікарський засіб, що дає такий же протипаркінсонічний ефект, як і леводопи. Дацептон® має найшвидший початок дії порівняно з усіма використовуваними в даний час протипаркінсонічними лікарськими засобами.

Уведений у вигляді підшкірної ін'єкції, Дацептон® дає надійне й швидке «включення» та забезпечує пацієнтам з тяжкими моторними флуктуаціями кращий контроль і незалежність у рухах, адекватну повсякденну активність та гідну якість життя.

Список літератури знаходиться у статті.

EVER
PHARMA

Дацептон® – швидкодіючий агоніст дофамінових рецепторів, який достовірно скорочує час до «включення» на пізній стадії хвороби Паркінсона.

Я
«ВКЛЮЧЕНИЙ»

Шприц-ручка D-mine® Pen дозволяє пацієнту контролювати «включення» та покращує якість життя.

Дацептон®, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл. Склад: 1 мл розчину містить 10 мг апоморфіну гідрохлориду гемідрату; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Показання. Лікування моторних флуктуацій (феномен «включення-виключення») у пацієнтів із хворобою Паркінсона, стан яких недостатньо контролюється пероральними протипаркінсонічними препаратами. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Пригнічення функції дихання, деменція, психотичні захворювання або печінкова недостатність. Апоморфін гідрохлорид гемідрат не можна застосовувати пацієнтам, які мають відповідь «включення» на леводопу з тяжкою дискінезією або дистонією. Супутнє застосування з ондансетроном. Препарат Дацептон®, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, протипоказаний дітям та підліткам віком до 18 років. Побічні реакції. З боку крові та лімфатичної системи. Нечасто: повідомляти про розвиток гемолітичної анемії і тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримували апоморфін. Рідко: еозинофілія рідко спостерігалася під час лікування апоморфіну гідрохлоридом гемідратом. З боку імунної системи. Рідко: оскільки препарат містить натрію метабісульфіт, можливі алергічні реакції (зокрема, анафілаксія і бронхоспазм). Психічні розлади. Дуже часто: галюцинації. Часто: нейропсихічні розлади (зокрема, легка транзиторна сплутаність свідомості та зорові галюцинації) спостерігалися під час лікування апоморфіну гідрохлоридом гемідратом. Частота невідома: розлади контролю імпульсивної поведінки (патологічна пристрасть до азартних ігор, підвищене лібідіо, гіперсексуальність, непереборний потяг до покупок або витрачання грошей, булімія та компульсивне переїдання) можуть спостерігатися у пацієнтів під час лікування агоністами дофаміну, включаючи апоморфін; агресія, тривожне збудження. З боку нервової системи. Часто: транзиторний седативний ефект при введенні кожної дози апоморфіну гідрохлориду гемідрату може спостерігатися на початку лікування; зазвичай цей ефект минає через кілька тижнів після початку лікування; застосування апоморфіну супроводжується сонливістю; також повідомляти про випадки запаморочення. Нечасто: апоморфін може індукувати дискінезії під час періоду «включення», які в деяких випадках можуть бути тяжкими і призвести до відміни терапії у певній кількості пацієнтів; застосування апоморфіну супроводжувалося епізодами раптового засинання. Частота невідома: неприємність; головний біль. З боку судин. Нечасто: ортостатична гіпотензія спостерігається нечасто та зазвичай є транзиторною. Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади. Часто: позіхання спостерігалося під час лікування апоморфіном. Нечасто: повідомляти про утруднене дихання. З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: нудота і блювання, особливо у початковий період лікування апоморфіном, зазвичай при відсутності застосування домперидону. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Нечасто: повідомлялося про локальні та генералізовані висипання. Системні розлади та ускладнення у місці введення. Дуже часто: у більшості пацієнтів спостерігаються реакції у місці ін'єкції, особливо при безперервному застосуванні, зокрема підшкірні вузлики, ущільнення, еритема, болісність і паникуліт; можливі інші місцеві реакції (зокрема, подразнення, свербіж, синці та біль). Нечасто: повідомляти про некроз і виразки у місці ін'єкції. Частота невідома: повідомляти про периферичний набряк. Результати лабораторних досліджень. Нечасто: повідомляти про позитивні проби Кумбса при лікуванні пацієнтів апоморфіном. Більше інформації можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: за рецептом. Дата останнього перегляду: березень 2020. Заявник: EVER Нейро Фарма ГмбХ, Обербургай 3, 4866 Унтерха-на-Аттерзее, Австрія.

для підшкірного
використання

Дацептон®
Апоморфіну гідрохлорид

¹ Österreichische Post AG, MZ 072037411 M. MEDIAMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629.

² <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>.

³ <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>.



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com



Том 17, № 4, 2021



«Аксiмед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 4, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 17, № 4, 2021

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 5 від 29.06.2021 р.

Українською та англійською мовами

*Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.*

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,86.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-122.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Перший заступник головного редактора

Станіслав Костянтинович ЄВТУШЕНКО

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошин П.В. (Харків, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна) —

заступник головного редактора

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)

Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)

Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)

Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)

Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)

Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

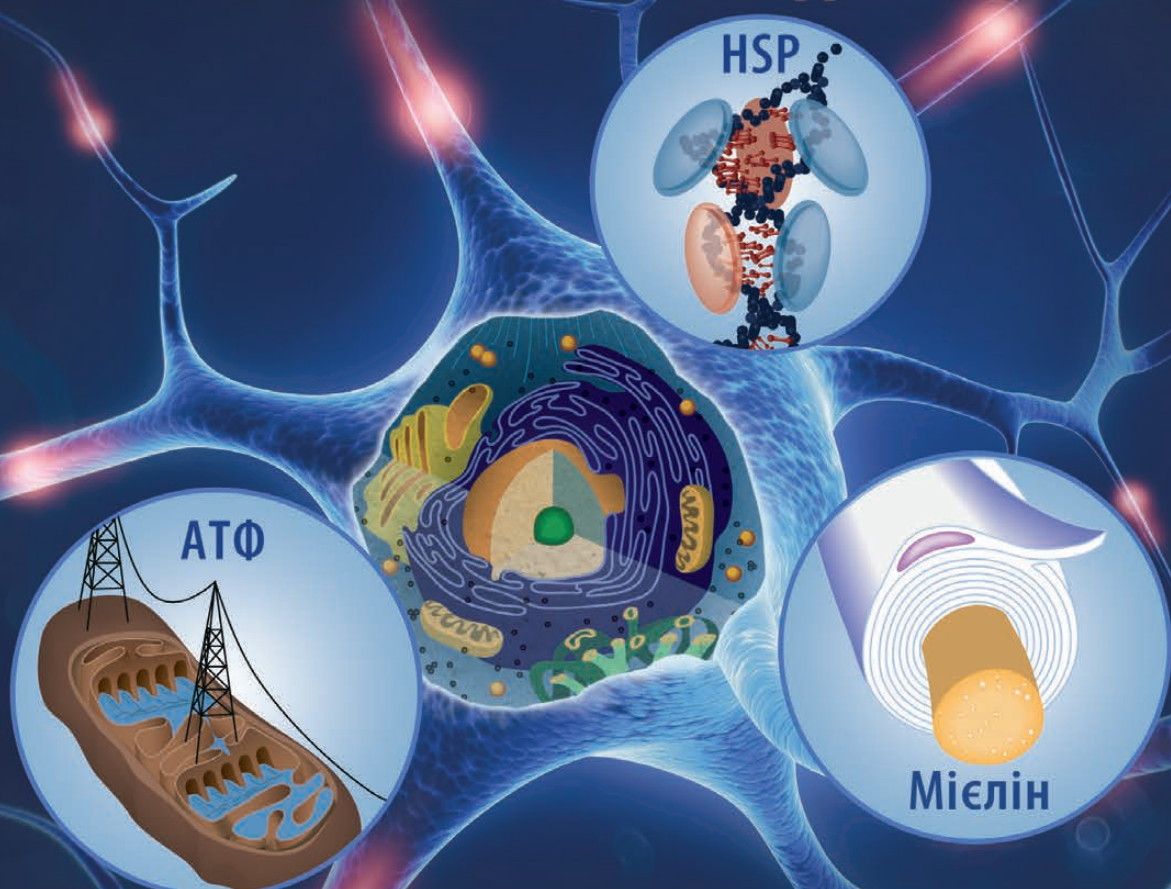
☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуоючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Нейропротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'являх паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та доз.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10-13 років – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA7560101 від 17.01.2016

Зміст

Анонс

Перша спільна конференція Української академії дитячої інвалідності (УАДІ) та Європейської академії дитячої інвалідності (EACD) «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності»	8
--	---

Оригінальні дослідження

<i>Фартушина О.Є., Палагута Г.В., Євтушенко С.К., Яцинін Р., Селіна О.Г., Тваскус Г.М., Фартушний Є.М.</i>	
Класична форма хвороби Фабрі: презентація клінічного випадку в жителя Закарпаття.....	11
<i>Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Цимбалюк Я.В.</i>	
Характер та інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів у віддалений період хреботно-спинномозкової травми	15
<i>Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M.</i>	
Тривале лікування цитиколіном запобігає зниженню когнітивних функцій та забезпечує кращу якість життя після першого ішемічного інсульту	26
<i>Жевнеронок І.В., Шалькевич Л.В., Смичек В.Б., Бурдь Т.Н., Яковлев А.Н., Наумчик І.В., Виниченко М.Л., Зобікова О.Л., Мясніков С.О.</i>	
Спадкові нервово-м'язові захворювання в дітей у Республіці Білорусь: дані Республіканського Перістру	32

Contents

Announcement

The first joint conference of the Ukrainian Academy of Childhood Disability (UACD) and the European Academy of Childhood Disability (EACD) "Medical and social rehabilitation of children with disabilities"	8
--	---

Original Researches

<i>Olena Ye. Fartushna, Hanna V. Palahuta, Stanislav K. Yevtushenko, Rostyslav Yatsynyn, Olha G. Selina, Gabriele M. Tvaskus, Yevhen M. Fartushnyi</i>	
Classic Fabry disease: a clinical case presentation in a resident of Transcarpathia	11
<i>O.S. Nekhlopochyn, V.V. Verbov, Ia.V. Tsymbaliuk</i>	
Pain type and intensity in long-term spinal cord injury	15
<i>Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M.</i>	
Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke	26
<i>I.V. Zhauniaronak, L.V. Shalkevich, V.B. Smychek, T.N. Burd, A.N. Yakovlev, I.V. Naumchik, M.L. Vinichenko, O.L. Zobikova, S.O. Miasnikov</i>	
Hereditary neuromuscular diseases in children of Belarus: Republican Register date.....	32

Орос М.М., Семеренко О.О.,
Павлик А.О., Саламова Х.М.,
Кампов Н.М., Сичевська Л.Л.,
Юсипович Т.Д.

Ефективність застосування
препарату Алфлутоп
у вертеброневрології39

M.M. Oros, H.M. Salamova,
N.M. Kampov, A.O. Pavlyk,
O.O. Semerenko, L.L. Sychevska,
T.D. Yusypovych

The effectiveness
of Alflutop in vertebral
neurology39

Огляд

Марценковський Д.І., Марценковський І.А.

Депресії у дітей та підлітків
унаслідок психологічної
травматизації45

Review

D.I. Martsenkovskiy, I.A. Martsenkovskiy

Post-traumatic
depressions in children
and adolescents45

Практикуючому неврологу

Бурчинський С.Г.

Мультиmodalність фармакологічного
захисту мозку як основа успішної терапії
в ангіоневрології55

To Practicing Neurologist

S.H. Burchynskiy

Multimodality of pharmacological brain
protection as a basis for successful therapy
in angioneurology55

Орос М.М.

Вивчення ефективності та переносимості
ін'єкційних міорелаксантів із центральним
механізмом дії при неспецифічному болю
в спині з м'язово-тонічним синдромом
та при міофасціальному больовому
синдромі спини63

M.M. Oros

Study of the efficacy and tolerability
of injectable muscle relaxants with
a central mechanism of action
in non-specific back pain
with muscle-tonic syndrome
and in myofascial back pain syndrome63

Карабань І.М., Карасевич Н.В.,
Гасюк Т.В.

Перспективи успішного лікування
хвороби Паркінсона із застосуванням
апоморфіну69

I.M. Karaban, N.V. Karasevych,
T.V. Hasiuk

Prospects for successful treatment
of Parkinson's disease
with the use of apomorphine69

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.,
Юзва О.О.

Ранні інфантильні епілептичні
енцефалопатії типів 1 та 2:
огляд літератури та власне
спостереження89

L.H. Kirillova, O.O. Miroshnikov,
O.O. Yuzva

Early infantile epileptic
encephalopathy type 1 and 2:
literature review
and own observation89

Матеріали конференції

XII Міжнародний медичний форум

«Інновації в медицині —
здоров'я нації»97

Proceedings of the Conference

XII International Medical Forum

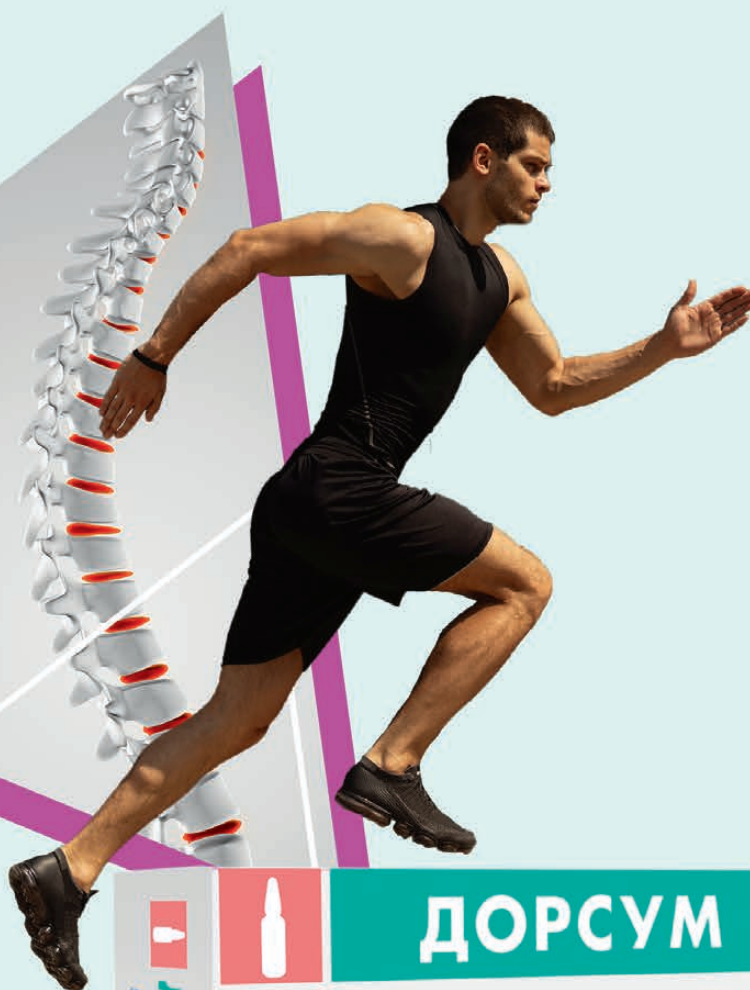
“Innovations in Medicine —
the Health of the Nation”97

Вимоги до оформлення статей 103

Guidelines for submitting articles 103

ДОРСУМ

Ін'єкційний міорелаксant з центральним механізмом дії



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДОРСУМ, РП № UA/17619/01/01

Інформація з безпеки лікарського засобу Дорсум

Склад. 1 мл розчину для ін'єкцій містить метоксарбамолу 100 мг. Характеристика. Розчин для ін'єкцій. Метоксарбамол є міорелаксantом центральної дії із седативними властивостями. Механізм дії не встановлений, але, можливо, він пов'язаний із загальним пригніченням центральної нервової системи (ЦНС). Його дія проявляється полегшенням болю, зменшенням спазму м'язів та підвищенням руховості ураженого м'яза. Показання до застосування. Для полегшення дискомфорту, пов'язаного із гострим болем при захворюваннях опорно-рухового апарату, як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності (м'язового відпочинку), фізіотерапії та інших заходів. Протипоказання. Не слід призначати пацієнтам із захворюваннями нирок або з підозрою на їх існування через наявність у лікарському засобі поліетиленгліколю 300, який збільшує навантажувальний і затримку сечовиділення у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Плинуватість до метоксарбамолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Спосіб застосування та дози. Призначений тільки для внутрішньом'язового застосування. Загальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мл на добу протягом не більше 3 днів після, за винятком лікування правця. У разі, якщо стан пацієнта потребує продовження лікування метоксарбамолом, подібний курс можна повторити після 48-годинної перерви. Дозування та частота ін'єкцій повинні ґрунтуватися на тяжкості стану та реакції на лікування. Для полегшення симптомів середнього ступеня тяжкості достатньою може бути одна доза 1 грам. Для найважчих випадків або в післяопераційному стані додаткові дози в 1 грам можна повторювати кожні 8 годин, максимум до 3 г на добу протягом не більше 3 днів після. Спеціальні інструкції щодо застосування при правці. Існують клінічні дані, які свідчать про те, що метоксарбамол може сприятливо впливати на контроль нервово-м'язових проявів правця. Проте це не замінює зазначену процедуру обробки рани, застосування правця антибіотиків, пеніциліну, тетрацикліну, трагетолу, контролю балансу рідини та симптоматичне лікування. Ін'єкційний метоксарбамол слід якомога швидше додати до курсу лікування. За детальною інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування препарату. Побічна дія. Повідомити про такі побічні реакції при застосуванні метоксарбамолу (див. з них можуть бути пов'язані з надмірно швидким виконанням внутрішньом'язової ін'єкції): анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гарячка, головний біль, брадикардія, почервогіння (приливи), артеріальна гіпотензія, тромбоемболія, реакції гіперчутливості, амнезія, сплутаність свідомості, дисліпія, неприємний смак, втрата свідомості, сонливість та ін. (повний перелік — див. інструкцію). Передозування. Інформація про гостру токсичність метоксарбамолу обмежена. Передозування метоксарбамолом часто поєднується з алкоголем або іншими засобами, що пригнічують ЦНС, та включає такі симптоми: нудота, сонливість, розмитість зору, артеріальна гіпотензія, судороги та кома. У постмаркетинговому періоді повідомляли про летальні випадки від передозування метоксарбамолом або при його застосуванні разом з іншими засобами, що пригнічують ЦНС, алкоголем або психотропними засобами.

Особливості застосування

Незважаючи на повідомлення про успішність припинення епілептичних судом при застосуванні метоксарбамолу, застосовувати його пацієнтам з епілепсією не рекомендується. Не рекомендується для підшкірного введення. Як і для інших лікарських засобів, які вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно, слід ретельно контролювати дози та дотримуватися швидкості ін'єкції. Швидкість введення не повинна перевищувати 3 мл на хвилину, тобто дві ампули по 5 мл вводити приблизно протягом 3 хвилин. Оскільки ін'єкційний препарат метоксарбамолу гіпертонічний, слід уникати судинної екстравазації. Горизонтальне положення пацієнта зменшить ймовірність побічних реакцій. Пацієнта необхідно попередити про те, що метоксарбамол може викликати сонливість або запаморочення, що може погіршити здатність керувати автотранспортом або обслуговувати інші механізми. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Метоксарбамол може інгібувати дію гіростигміну броміду, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із м'язовою (Masthenia gravis), які отримують антихолінестеразні засоби. Оскільки метоксарбамол може чинити дію загального пригнічення ЦНС, пацієнти, які отримують ін'єкційний метоксарбамол, повинні бути попереджені про комбінацію ефектів з алкоголем та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС. Застосування у період вагітності або годування груддю. Ін'єкційний метоксарбамол не слід застосовувати вагітним жінкам, особливо на ранніх термінах вагітності, та жінкам, які планують вагітність, за виключенням того, коли, за оцінкою лікаря, потенційна користь перевищує можливий ризик. Метоксарбамол та/або його метаболіти виділяються у молоко тварин. Однак немає даних про виділення його метаболітів у грудне молоко людини. Слід дотримуватися обережності при призначенні метоксарбамолу жінкам, які годують груддю. Діти. Безпека та ефективність ін'єкційного метоксарбамолу у педіатричних пацієнтів не встановлена, крім випадків застосування при правці (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Термін придатності 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. За детальною інформацією зверніться до тексту інструкції препарату ДОРСУМ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дорсум, Р.П. UA/17619/01/01.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (видавання), ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це зазначено в чинній інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

©2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам: +38 044 422 50 72, +38 063 233 90 54, або напишіть: phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 26.10.2020

Матеріал придатний до: 26.10.2022

Шановні колеги!



Від імені організаційного комітету прошую вас взяти участь в Першій спільній конференції Української академії дитячої інвалідності (УАДІ) та Європейської академії дитячої інвалідності (EACD) **«Меди-ко-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності»**, яка відбудеться 16–18 вересня 2021 року.

Як відомо, в Україні спеціальність «дитяча неврологія» входить до переліку основних спеціальностей, як і в десяти інших європейських країнах. Саме цей факт є головною передумовою цієї конференції.

Провідні спікери EACD погодилися поділитися своїми напрацюваннями щодо покращення участі дітей з обмеженням життєдіяльності та їхніх родин у повсякденному житті, особливо в умовах поточної технологічної революції. Відомо, що в цивілізованих європейських країнах діти з церебральним паралічем, досягнувши

повноліття, у 60–70 % випадків можуть самі себе забезпечити і бути повноцінними членами суспільства. В Україні відсоток таких дітей на порядок нижчий. Це і є основним мотивом для налагодження співпраці між EACD та УАДІ.

Однією з особливостей конференції є участь дитячого невролога з Італії pana Андреа Гузетті, який проведе сертифіковану підготовку фахівців — дитячих неврологів і неонатологів перинатальних центрів з питань оцінки та визначення факторів ризику затримки раннього розвитку немовлят.

До зустрічі на конференції!

**З повагою, голова організаційного комітету, голова правління
ГО «Українська академія
дитячої інвалідності»
Володимир Мартинюк ■**



UACD/EACD
2021



European Academy of
Childhood Disability



І спільна конференція

Української академії дитячої інвалідності (UACD) та Європейської академії дитячої інвалідності (EACD)

«Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності»

Конференція присвячена 25-річчю ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи»

Міністерства охорони здоров'я України

16–18 вересня 2021 року, м. Київ, Україна

Шановні колеги!

Організаційний комітет UACD разом з EACD запрошує лікарів — дитячих неврологів, лікарів ФРМ, педіатрів, сімейних лікарів, ортопедів, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, психологів, логопедів, спеціальних педагогів, соціальних працівників та інших фахівців взяти участь у І спільній науково-практичній конференції, яка відбудеться **16–18 вересня 2021 року в м. Києві**. Захід входить до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України, які проводитимуться у 2021 році» (№ 269).

Тематика програми:

1. Реабілітація новонароджених та дітей раннього віку з наслідками перенесеного ушкодження нервової системи в пре-/перинатальному періоді.
2. Мультидисциплінарний підхід у реабілітації дітей з церебральним паралічем та іншими органічними ураженнями нервової системи.
3. Стандарти лікування та реабілітації дітей з прогресуючими нервово-м'язовими захворюваннями (ПМД та СМА).
4. Діагностика та лікування дітей з епілепсією.

Майстер-класи Європейської академії дитячої інвалідності — GPES/IAACD:

16 вересня. Вихід за рамки «фіксуючої» моделі інтенсивної терапії: важливо, що люди можуть робити і що хочуть робити.

17 вересня. Доказова практика — використання найкращих наявних доказів у реабілітації для прийняття рішень як на індивідуальному, так і на програмному рівнях.

18 вересня. Шкала **HINE** (Hammersmith Infant Neurological Examination) — оцінка та визначення факторів ризику затримки раннього розвитку немовлят.

Організаційний комітет:

Володимир Мартинюк. Голова організаційного комітету, голова правління ГО «Українська академія дитячої інвалідності», +38 (044) 201 35 11, ukrmedcentr@gmail.com

Оксана Назар. Заступник голови організаційного комітету, національний координатор Європейської академії дитячої інвалідності, +38 (067) 680 10 64, dr.ovnazar@gmail.com

Реєстрація на сайті заходу: <http://rimononline.in.ua/rehabilitation160921>

Умови участі. Для членів **Української академії дитячої інвалідності** — **безкоштовно.**

Стати членом Української академії дитячої інвалідності: <http://childneuro.gov.ua/uacdcenter>

Реєстраційний внесок включає участь у всіх наукових та практичних секціях, синхронний переклад, електронні матеріали конференції, сертифікат 20 балів.

Будь ласка, почитуйтеся вільно та звертайтеся до технічного організатора, якщо вам потрібна будь-яка додаткова інформація або допомога. Координатор проєкту — Алла Варняга, тел.: +38 (044) 537 52 77, моб.: +38 (098) 894 15 46 або e-mail: rimon.foundation@gmail.com, <http://rimon.in.ua>

Технічний організатор

Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «РІМОН», вул. Велика Житомирська, 20, 9-й поверх, бізнес-центр «Панорама», Київ, Україна. Тел./факс: +38 (044) 537 52 77, e-mail: foundation@rimon.in.ua
Більше інформації на сайті <http://rimon.in.ua>

Професійний організатор конгресу ТОВ «Проджектс Інн», <http://projects-inn.com>



30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



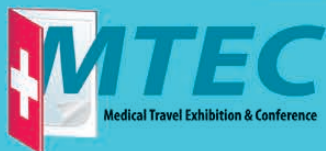
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



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

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237595>

Olena Ye. Fartushna¹, Hanna V. Palahuta², Stanislav K. Yevtushenko³, Rostyslav Yatsynyn⁴,
Olha G. Selina¹, Gabriele M. Tvaskus⁵, Yevhen M. Fartushnyi¹

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

²Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology,
Uzhhorod, Ukraine

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

⁴Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

⁵Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Classic Fabry disease: a clinical case presentation in a resident of Transcarpathia

Abstract. Background. Fabry disease is an inherited X-linked disorder of α -galactosidase deficiency that results in the accumulation of globotriaosylceramide and related neutral glycosphingolipids and may cause a wide range of symptoms affecting multiple systems. We aimed to provide a narrative literature overview of Fabry disease, with a clinical case presentation. **Materials and methods.** We provided a comprehensive clinical, neurological, laboratory, and instrumental analysis of Fabry disease in a young white adult admitted to the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology (Uzhhorod, Ukraine). **Results and conclusions.** We have presented a brief literature overview of the disease, supported with a clinical case of classic Fabry disease in a young white resident of Transcarpathia.

Keywords: Fabry disease; classical phenotype; case report; review

Introduction

Lysosomal storage disorders are a group of heterogeneous diseases caused by compromised enzyme function leading to multiple organ failure [1]. Fabry disease is a rare X-linked deficiency of α -galactosidase activity in lysosomes that results in the accumulation of globotriaosylceramide and related neutral glycosphingolipids [2]. This article presents a brief literature overview of the disease with a clinical case of classic Fabry disease in a resident of Transcarpathia (Ukraine).

The purpose of the study: we aimed to provide a narrative literature overview of Fabry disease with a clinical case presentation.

Materials and methods

We have provided a comprehensive clinical, neurological, laboratory, and instrumental analysis of Fabry disease in a young white adult admitted to the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology (Uzhhorod, Ukraine).

Results and discussion

Lysosomal storage diseases are a group of nearly 60 inherited disorders characterized by inappropriate lipid accumulation in lysosomes due to specific enzyme deficiencies. Gaucher disease was the first of these disorders to be described in 1882 [3], followed by Fabry

disease in 1898 [4–6]. Pompe disease (also known as glycogen storage disease type II) was the first disease to be identified as a lysosomal storage disease in 1963 [7–9]. Most lysosomal storage diseases are characterized by progressive course, often resulting in severe manifestations and early death. Lysosomal storage diseases should be considered in the differential diagnosis of patients with neurologic, muscular, renal degeneration, unexplained hepatomegaly, splenomegaly, cardiomyopathy, or skeletal dysplasias and deformities [10–17].

Definition

Fabry disease, or Anderson-Fabry disease, is an inherited disorder belonging to the group of lysosomal storage diseases caused by a significant decrease in the activity or absence of α -galactosidase A enzyme due to mutations in the GLA gene [1, 18]. Deficiency of α -galactosidase A leads to the accumulation of globotriaosylceramide and related glycosphingolipids in the lysosomes of cells of various organs, including the heart, kidneys, nervous system, and vascular endothelium [19, 20]. Fabry disease is inherited by a recessive X-linked type. Hemizygous men have a single mutant X chromosome that they pass on only to their daughters, not sons, which determines the classical phenotype of the disease.

Epidemiology

The prevalence of the disease in different countries varies widely (from 1 per 117,000 to 1 per 476,000 population) [21]. The International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database is constantly updated and contains information on approximately 1,200 patients. According to the Okhmatdyt Clinic, in 2019, twenty patients (18 adults and 2 children) were diagnosed in Ukraine; according to the world statistics, the potential number of patients in Ukraine is 800.

History

English dermatologist William Anderson and German dermatologist Johannes Fabry first described the disease in 1898, independently of each other.

In 1898 in England, Fabry described a 13-year-old patient affected by nodular purpura and subsequent albuminuria and he classified this clinical case as angiokeratoma corporis diffusum. That same year in Germany Anderson described a clinical case of a patient aged 39 with angiokeratomas, proteinuria, finger deformity, varicose veins, and lymphedema and suggested this was a case of systemic disorder [22].

In childhood, the disease is manifested itself in pain in the hands and feet, angiokeratomas, hypohidrosis, asthenia; in older age, abdominal pain, lung, kidney, heart damage appear; there is a risk of transient ischemic attacks and stroke [21, 23]. The disease is progressive, accompanied by a decrease in the quality of life and life expectancy. The death of patients

usually occurs in the fourth decade of life due to cardiovascular, cerebrovascular complications, or renal failure [24].

Clinical case

A twenty-four-year-old man presented to his primary care physician complained of the following:

- constant intense burning pain in the hands and feet, which is exacerbated by exercise;
- hypothermia, and overheating;
- episodic tinnitus;
- hearing loss in the right ear;
- episodes of diarrhea;
- dry skin;
- rapid fatigue.

From the age of eight, the patient had attacks of burning intense pain in the feet, which were provoked by hypothermia, overheating, and physical activity. Gradually, over the next two years, the pain became constant, and significantly disrupted the normal functioning of the patient. At the age of 20, the first complaints of burning pain in the hands, provoked by exercise, appeared.

Based on clinical data, a genetic disease was suspected. The results of routine hematological tests were within normal limits. Electromyoneurography showed no pathological changes either. In the plan of diagnostic search, taking into account the patient's complaints, a genetic study was carried out, a molecular diagnosis of the GLA gene was performed, which revealed a mutation of p.560T>A (r.M187K) in the hemizygous state. There were no signs of damage to vital organs and systems characteristic of Fabry disease: proteinuria and signs of chronic kidney disease, heart disease according to electrocardiography and echocardiography, as well as cerebrovascular manifestations.

The patient was diagnosed with a hereditary metabolic disorder from the group of lysosomal storage disorders: Fabry-Anderson disease, X-linked type of inheritance (E75.2). He was referred to the Center for Orphan Diseases for enzyme replacement therapy. The patient receives a lifetime course of fabrazyme at a dose of 1 mg/kg every 2 weeks.

Family history: parents refused genetic testing.

Conclusions

Our case presents a late diagnosis of Fabry disease at the age of 20 with the participation of specialist physicians (neurologist, geneticist). In Transcarpathia, selective screening is actively conducted among children and adults at high clinical risk. Early diagnosis of the disease and enzyme replacement therapy significantly improve the state of patients, delaying disease progression and the development of complications as when patients reach 30–40 years of age, they can develop kidney disease, heart disease, and stroke.

References

1. Vellodi A. *Lysosomal storage disorders*. Br. J. Haematol. 2005. 128. 413–31. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05293.x.
2. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA. 1999. 281(3). 249–54.

3. Gaucher P.C.E. De l'épithélioma primitive de la rate. Thèse de Paris. 1882.
4. Anderson W. A case of "angiokeratoma". *Br. J. Dermatol.* 1898. 10. 113-17.
5. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. Dermatol. Syph.* 1898. 43. 187-200.
6. Mehta A., Beck M., Linhart A. et al. History of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A., Beck M., Sunder-Plassmann G., eds. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Ch. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11615>.
7. Hers H.G. α -glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem. J.* 1963. 86. 11-6.
8. Baudhuin P., Hers H.G., Loeb H. An electron microscopic and biochemical study of type II glycogenosis. *Lab. Invest.* 1964. 13. 1139-52.
9. Palahuta H.V., Fartushna O.Ye., Oros M.M. et al. Glycogen storage disease type II: a narrative literature review and a case report of late-onset Pompe disease in a young white child. *Wiad. Lek.* 2021. 74(4). 1032-1036. doi: 10.36740/WLek202104141.
10. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, eds. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015.
11. Palahuta H.V., Fartushna O.Ye. The role of magnetic resonance imaging of muscles in the differential diagnosis of certain forms and subtypes of limb-girdle muscular dystrophy: case analysis. *International Neurological Journal*. 2020. 16(8). 43-47. doi: 10.22141/2224-0713.16.8.2020.221960.
12. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. *Tranzytorni ishemichni ataky [Transient Ischemic Attacks]*. Kyiv: PH "Avitsena", 2014. 216 p. (in Ukrainian.)
13. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events. *International Neurological Journal*. 2016. 8(86). 34-39. (in Ukrainian.) doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909.
14. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Detection and removal of vascular risk factors as important area of primary prevention of transient ischemic attack. *Ukrainian Medical Journal*. 2015. 1(105). 23-27. (in Ukrainian.) Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_1_8.
15. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Behavioral risk factors modification as a component of primary prevention of transient ischemic attack and/or stroke. *Ukrainian Medical Journal*. 2014. 6(104). 42-44. (in Ukrainian.)
16. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A. et al. Osnovnyye i ovyye faktory riska, sposobstvuyushchiye razvitiyu ishemicheskikh insultov u lits molodogo vozrasta [Main and new risk factors promoting the development of ischemic stroke in young persons]. *International neurological Journal*. 2013. 6(60). 92-100. (in Russian.)
17. Yevtushenko S.K. Geterogennyi ishemicheskii insult u detey [Heterogeneous ischemic stroke in children]. *International neurological Journal*. 2011. 370. 92-100. (in Russian.)
18. Zarate Y.A., Hopkin R.J. Fabry's disease. *Lancet*. 2008. 372(9647). 1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
19. Havndrup O., Christiansen M., Stoevring B., Jensen M., Hoffman-Bang J., Andersen P.S. et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur. J. Heart Fail.* 2010. 12(6). 535-40. doi: 10.1093/eurjhf/hfq073.
20. McGorrian C., Constant O., Harper N., O'Donnell C., Codd M., Keelan E. et al. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace*. 2013. 15(7). 1050-8. doi: 10.1093/europace/eus408.
21. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. 5. 30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
22. Bartolotta C., Filogamo M., Colomba P. et al. FP907 history of Anderson-Fabry disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. 30(3). iii379. doi: 10.1093/ndt/gfv186.08.
23. Van Der Tol L., Svarstad E., Ortiz A., Tøndel C., Oliveira J.P., Vogt L. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2015. 114. 242-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007.
24. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics*. 2001. 38. 750-760. doi: 10.1136/jmg.38.11.750.

Received 18.05.2021

Revised 31.05.2021

Accepted 08.06.2021 ■

Information about authors

Olena Y. Fartushna, MD, M.Med.D, PhD, clinical neurologist, Senior Lecturer at the Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4641-0836>

Hanna V. Palahuta, PhD student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; contact tel.: +38 (094) 847 04 56; <https://orcid.org/0000-0001-7348-4390>

Stanislav K. Yevtushenko, MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: centerkramatorsk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2528-716>

Rostyslav Yatsynyn, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8691-1769>

Olha G. Selina, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8291-5583>

Gabriele M. Tvaskus, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; <https://orcid.org/0000-0001-9437-1854>

Yevhen M. Fartushnyi, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5199-5373>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. There was no any role of the funding source.

Authors contribution: Olena Y. Fartushna — article concept and design, data acquisition, interpretation of data, literature search and overview, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Hanna V. Palahuta — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature search and overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Stanislav K. Yevtushenko — study concept and design, interpretation of the data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Rostyslav Yatsynyn — interpretation of the data, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Olha G. Selina — interpretation of the data, literature overview, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Gabriele M. Tvaskus — interpretation of the data, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Yevhen M. Fartushnyi — interpretation of the data, literature overview, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Фартушна О.Є.¹, Палагута Г.В.², Євтушенко С.К.³, Яцинін Р.⁴, Селіна О.Г.¹, Тваскус Г.М.⁵, Фартушний Є.М.¹

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

²Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

⁴Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

⁵Литовський університет медичних наук, м. Каунас, Литва

Класична форма хвороби Фабрі: презентація клінічного випадку в жителя Закарпаття

Резюме. Актуальність. Хвороба Фабрі є спадковою Х-зчепленою хворобою дефіциту α -галактозидази, що призводить до накопичення глоботріаозилцераміду та пов'язаних із ним нейтральних глікосфінголідів й може спричинити широкий спектр клінічних симптомів. **Мета дослідження:** надати короткий опис літератури щодо хвороби Фабрі, проілюстрований клінічним випадком. **Матеріали та методи.** Проведено комплексний клінічний, неврологічний, лабора-

торний та інструментальний аналіз хвороби Фабрі в молодій білої дорослої людини, яка надійшла до Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород, Україна).

Результати та висновки. Наведений короткий огляд літератури, підкріплений клінічним випадком класичної форми хвороби Фабрі в молодого білого жителя Закарпаття.

Ключові слова: хвороба Фабрі; класичний фенотип; клінічний випадок; огляд

УДК 616.8-009.7-06:616.711+616.832]-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237596>

Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Цимбалюк Я.В.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

Характер та інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів у віддалений період хребетно-спинномозкової травми

Резюме. Актуальність. Біль є одним із найпоширеніших вторинних станів, що спостерігаються у пацієнтів, які перенесли хребетно-спинномозкову травму (ХСМТ). Від 65 до 85 % пацієнтів з ХСМТ мають больові відчуття, причому у третини реєструють сильний/нестерпний біль. Незважаючи на велику кількість досліджень, низка питань, що мають принципове значення для вибору терапії больових відчуттів, практично не вивчена. **Мета дослідження:** визначити типи, підтипи й інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів, які перенесли ХСМТ шийного відділу хребта на субаксіальному рівні. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період з 2010 до 2020 р. з приводу травматичного пошкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні. Оцінювали стан через 12–18 міс. після травми. Функціональний клас неврологічних розладів визначали за застосуванням шкали ASIA. Больові відчуття характеризували за використанням Міжнародної класифікації болю при ушкодженні спинного мозку. Інтенсивність больових відчуттів оцінювали за використанням цифрової рейтингової шкали. **Результати.** Стійкі больові відчуття через 12–18 міс. після перенесеної ХСМТ на субаксіальному рівні шийного відділу хребта зареєстровані у 86,42 % із 81 постраждалого, із них один підтип болю відзначався у 38,57 % пацієнтів з больовими відчуттями, два підтипи — у 40,0 %, три підтипи — у 21,43 %. Елементи ноцицептивного болю відзначались у 54,32 % потерпілих, нейропатичного — у 71,6 %. Розподіл за підтипами болю був таким: скелетно-м'язовий біль зафіксували у 54,32 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 44,44–66,16) обстежених, нейропатичний на рівні травми — у 51,85 % (95% ДІ 41,98–63,77), нейропатичний біль нижче за рівень травми — у 43,21 % (95% ДІ 33,33–54,91). Ноцицептивний вісцеральний та інший нейропатичний біль реєстрували епізодично — у 4,94 % (95% ДІ 1,23–9,09) і 3,7 % (95% ДІ 1,23–7,94) пацієнтів відповідно. При зіставленні характеру болю та функціонального класу за ASIA виявлено, що частотний патерн розподілу підтипів болю статистично значуще корелював з рівнем неврологічних розладів. Найбільша інтенсивність больових відчуттів відзначалась у пацієнтів з функціональним класом неврологічних розладів C за ASIA. **Висновки.** Отримані дані дали змогу виявити закономірності клінічної картини у потерпілих з різним рівнем неврологічних розладів, що має практичне значення для розроблення оптимальних схем фармакологічної дії.

Ключові слова: біль; інтенсивність; міжнародна класифікація; травма шийного відділу; неврологічний дефіцит

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Нехлопочин Олександр Сергійович, доктор філософії, науковий співробітник відділу спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна; e-mail: AlexeyNS@gmail.com, контактний тел.: +380 95 033 04 48.

For correspondence: Oleksii Nekhopochyn, PhD, Researcher at the Department of spinal neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com, contact phone +380 95 033 04 48.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Хреботно-спинномозкова травма (ХСМТ), яка є одним із найтяжчих наслідків впливу травматичного чинника на організм людини, часто призводить до втрати або пошкодження сенсорних, моторних і вегетативних функцій, що зумовлює низку вторинних симптомом-комплексів. Біль є одним із найпоширеніших вторинних станів, які трапляються в цієї групи постраждалих [1]. Результати великих багатоцентрових досліджень демонструють, що від 65 до 85 % пацієнтів із ХСМТ відмічають больові відчуття, причому у третини реєструють сильний/нестерпний біль [2]. При оцінці пацієнтами власного стану больові відчуття розглядають як один із п'яти найнегативніших наслідків перенесеної ХСМТ. У низці досліджень продемонстровано, що інтенсивність больових відчуттів безпосередньо корелює зі сприйняттям пацієнтами когнітивної, фізичної й емоційної функціональності після перенесеної травми. Хронічний біль також значною мірою пов'язаний з депресією, хронічною втомою та зниженням якості життя [3].

Відзначено, що у пацієнтів із ХСМТ біль є однією з найскладніших терапевтичних мішеней [4]. Основна проблема полягає в тому, що біль у цієї категорії постраждалих часто буває складним і багатофакторним, зокрема нейропатичний біль, який іноді є хронічним і несприйнятливим до багатьох доступних сьогодні методів лікування [5, 6]. У низці досліджень продемонстровано, що близько 50–60 % пацієнтів з ХСМТ страждають від нейропатичного болю протягом першого року після травми [7].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених цій тематиці, низку питань, що мають принципове значення для практичної діяльності лікаря, який проводить терапію цієї категорії постраждалих, не вивчено. Зокрема, суперечливими є критерії визначення характеру болю, залежність типу і ступеня інтенсивності болю від рівня неврологічних розладів, частота поєднання різних підтипів болю в постраждалих.

Мета дослідження: визначити типи, підтипи та інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів, які перенесли хреботно-спинномозкову травму шийного відділу хребта на субаксіальному рівні.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне обсерваційне.

Учасники дослідження

Для проведення дослідження використано базу даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період з 2010 до 2020 р. з приводу травматичного пошкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні. Аналізувались результати контрольних оглядів пацієнтів через 12–18 міс. після хірургічного втручання.

Від усіх пацієнтів отримана інформована згода на обробку результатів лікування при дотриманні конфіденційності та публікацію узагальнених результатів. Проведення дослідження затверджено комісією з

етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 4 від 05.09.2018 р.). Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи (номер держреєстрації 0119U000110).

Критерії залучення:

- травматичне ушкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні, що супроводжувалося пошкодженням невральних структур хребтового каналу;
- вік пацієнтів від 18 до 70 років;
- наявність детально задокументованих характеристик больових відчуттів;
- неврологічний дефіцит на момент контрольного огляду відповідав функціональному класу A–D за шкалою ASIA (American Spinal Injury Association);
- наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії вилучення:

- наявність в анамнезі травм і/або хірургічних втручань на хребті або органах шиї до моменту отримання травми, аналізованої в цьому дослідженні;
- наявність до травми анамнестично і/або інструментально підтверджених запальних, неопластичних або клінічно значущих дегенеративно-дистрофічних змін будь-якого відділу хребта;
- наявність до моменту травми неврологічного дефіциту будь-якої етіології та ступеня вираженості (в результаті перенесених черепно-мозкових травм, демієлінізувальних процесів у центральній нервовій системі, пошкодження периферичних нервів тощо);
- наявність неопластичного процесу будь-якої локалізації або будь-якої соматичної патології в стадії декомпенсації;
- наявність стійких порушень психіки та поведінки;
- наявність до травми хронічних больових відчуттів будь-якої етіології, що потребують регулярного прийому лікарських препаратів;
- наявність післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень.

Методи оцінки клінічних даних

До базових демографічних даних належали стать, вік, механізм отримання травми. На підставі даних доопераційної комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії визначали рівень пошкодження та характер кістково-травматичних змін, який класифікували згідно з AO Spine subaxial cervical spine classification system [8]. Функціональний клас неврологічних розладів визначали з застосуванням шкали ASIA. Детальну оцінку неврологічного статусу проведено відповідно до рекомендацій ISNCSCI (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) [9, 10]. Зареєстровані больові відчуття характеризували з використанням Міжнародної класифікації болю при пошкодженні спинного мозку (CM) (International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification) [11]. Класифікація передбачає виділення трьох ієрархічних рівнів болю при травмі CM.

До першого рівня належали основні типи болю: ноцицептивний, нейропатичний, інший або невизна-

чений. На другому рівні для нейропатичних і ноцицептивних категорій виділено підтипи болю. Третій рівень використовують для визначення основного джерела болю, а також патології, якщо вона відома (табл. 1). З огляду на відсутність широкого використання зазначеної класифікації у вітчизняній клінічній практиці, детальнішу її характеристику наведено в розділі «Обговорення». Інтенсивність больових відчуттів для кожного типу болю оцінювали з використанням цифрової рейтингової шкали (Numerical Rating Scale (NRS)), де 0 відповідав відсутності болю, а 10 — максимально можливого болю [12]. Для характеристики болю пропонували варіанти з короткої форми опитувальника болю Мак-Гілла (Short-form McGill Pain Questionnaire) [13].

Статистична обробка

Статистичну обробку даних виконували з застосуванням середовища для статистичних розрахунків R (версія 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing), з поширенням відповідно до стандартної громадської ліцензії GNU (GPL), версія 2. При аналізі ймовірність статистичної похибки першого роду (α) приймали за 0,05, похибки другого роду (β) — за 0,2. Для оцінки характеру частот розподілу ознаки використовували критерій χ^2 Пірсона, а при порівнянні частот між підгрупами — точний тест Фішера через невелику кількість спостережень у деяких підгрупах. Визначення статистичної значущості відмінності за інтенсивністю болю між підгрупами проводили з застосуванням тесту Краскела — Уолліса з post-hoc тестом Коновера — Імана. Поправку на множинність порівняння виконано за методом Yoav Benjamini та Yosef Hochberg. Дані наведені у вигляді медіани та 95% довірчого інтервалу.

Результати

Загальна характеристика пацієнтів

При аналізі історій хвороби виявлено 118 пацієнтів, які відповідали критеріям цього дослідження. В результаті подальшої обробки 37 випадків було вилучено через черепно-мозкову травму в анамнезі ($n = 3$), перенесені раніше операції на хребті ($n = 2$) або периферичних нервах ($n = 1$), перенесений спондилодисцит ($n = 2$), наявність злоякісного новоутворення ($n = 3$), цукровий діабет у стадії субкомпенсації або декомпенсації ($n = 5$), хронічні больові синдроми до травми ($n = 11$), післяопераційні ускладнення ($n = 1$), недостатню кількість клінічних даних ($n = 9$). Таким чином, частота залучення становила 69,0 %, і для подальшого аналізу використані дані 81 пацієнта: 26 (32,1 %) жінок і 55 (67,9 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів на момент контрольного огляду становив 42,9 року. Загальну характеристику досліджуваної вибірки наведено в табл. 2.

Частота і тип больових відчуттів

Аналіз і статистична обробка первинних даних виявили, що стійкі больові відчуття через 12–18 міс. після ХСМТ на субаксіальному рівні шийного відділу хребта зареєстровано у 70 (86,42 %) постраждалих, із них один підтип болю — у 27 (38,57 % від усіх пацієнтів з больовими відчуттями), два підтипи — у 28 (40,0 %), три — у 15 (21,43 %). Не відзначали наявності стійкого болю 11 (13,58 %) пацієнтів.

Елементи ноцицептивного болю зафіксовано у 44 (62,86 % від усіх пацієнтів з больовими відчуттями або 54,32 % від усіх постраждалих) пацієнтів, нейропатичний біль — у 58 (82,86 або 71,6 % відповідно). Інші типи болю, а також біль неуточненого характеру в нашому дослідженні не виявлено.

Таблиця 1. Міжнародна класифікація болю при пошкодженні спинного мозку [11]

Рівень 1. Тип болю	Рівень 2. Підтип болю	Рівень 3. Основне джерело болю та/або патологія
Ноцицептивний	Скелетно-м'язовий	Наприклад: артрит плечового суглоба, латеральний епіконділіт, багатуламковий перелом стегнової кістки, спазм квадратного м'яза попереку
	Вісцеральний	Наприклад: інфаркт міокарда, біль у животі при кишковій непрохідності, холецистит
	Інший ноцицептивний	Наприклад: головний біль при вегетативній дизрефлексії, мігрень, хірургічний розріз шкіри
Нейропатичний	Біль на рівні ХСМТ	Наприклад: компресія спинного мозку, компресія нервового корінця, компресія кінського хвоста
	Біль нижче за рівень ХСМТ	Наприклад: ішемія спинного мозку, компресія спинного мозку
	Інший нейропатичний	Наприклад: карпальний тунельний синдром, тригемінальна невралгія, діабетична полінейропатія
Інший		Наприклад: фіброміалгія, комплексний регіонарний больовий синдром 1-го типу, інтерстиціальний цистит, синдром подразненого кишечника
Неуточнений		

Розподіл підтипів больових відчуттів у пацієнтів наведено на рис. 1.

Наведені дані свідчать про те, що найчастішим підтипом є скелетно-м'язовий біль, який відзначався у 44 (54,32 %) пацієнтів (95% ДІ 44,44–66,16). Нейропатичний біль на рівні ХСМТ зареєстровано у 42 (51,85 %) постраждалих (95% ДІ 41,98–63,77), нейропатичний біль нижче за рівень травми — у 35 (43,21 %) осіб (95% ДІ 33,33–54,91). Ноцицептивний вісцеральний та інший нейропатичний біль фіксували епізодично — у 4

(4,94 %) (95% ДІ 1,23–9,09) і 3 (3,7 %) (95% ДІ 1,23–7,94) пацієнтів відповідно.

Досить закономірним є той факт, що характер больових відчуттів у пацієнтів із ХСМТ визначається як ступенем пошкодження нервових структур, так і збереженням чутливості. При обробці даних виявлено, що частотний патерн розподілу підтипів болю статистично значуще варіював залежно від функціонального класу ASIA ($\chi^2 = 32,958$; $df = 8$; $p < 0,001$). Розподіл підтипів болю наведений на рис. 2.

У пацієнтів з клінічною картиною повного пошкодження СМ, що відповідає функціональному класу А за ASIA, найчастіше реєстрували нейропатичний біль на рівні ушкодження — 60,87 % (95% ДІ 43,48–81,23) постраждалих. Нейропатичний біль нижче за рівень травми зафіксували у 39,13 % (95% ДІ 21,74–59,49) пацієнтів, скелетно-м'язовий біль — у 30,43 % (95% ДІ 17,39–51,69). У зв'язку з повною відсутністю чутливості нижче за рівень травми у цієї категорії постраждалих ноцицептивний вісцеральний біль не відзначався. Як наведено на рис. 2, функціональний клас А є єдиною категорією з переважанням за частотою нейропатичного болю на рівні травми. Поясненням такого розподілу може бути той факт, що за інших однакових умов ступінь пошкодження СМ, що визначає функціональний клас, корелює з частотою і ступенем травмування корінців СМ на рівні ХСМТ. Однак на тлі тяжкої спинномозкової травми, що супроводжується набряком СМ, клінічна картина травми корінців значно замаскована. Нейропатичний біль на рівні пошкодження у віддалений період травми фактично є проявом цього ушкодження.

Дещо іншу картину спостерігали у пацієнтів з функціональним класом В. Найчастіше (у 60 % (95% ДІ 40,00–94,47) випадків) зареєстрований нейропатичний біль нижче за рівень ушкодження. Це, ймовірно, зумовлено частково збереженою чутливістю та вираженими постратравматичними змінами в СМ, що визначає іритацию провідників, які функціонують, і велику частоту зазначеного типу болю порівняно з класом А за ASIA. Нейропатичний біль на рівні травми зафіксований у 40 % (95% ДІ 20,00–74,47)

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів (n = 81)

Показник	Значення
Стать жіноча чоловіча	26 (32,1 %) 55 (67,9 %)
Вік, роки середнє арифметичне $\pm$ стандарт- не відхилення медіана (діапазон)	42,96 $\pm$ 15,88 42,0 (18–69)
Обставини отримання травми дорожньо-транспортна пригода пірнання падіння з висоти падіння на площині інше	33 (40,7 %) 16 (19,8 %) 20 (24,7 %) 8 (9,9 %) 4 (7,9 %)
Рівень пошкодження C3 C4 C5 C6 C7	5 (6,17 %) 10 (12,35 %) 28 (34,57 %) 20 (37,04 %) 8 (9,88 %)
Тип пошкодження (AO Spine) A B C	45 (55,56 %) 16 (19,75 %) 20 (24,69 %)
Функціональний клас ASIA A B C D	23 (28,4 %) 10 (12,35 %) 17 (20,99 %) 31 (38,27 %)

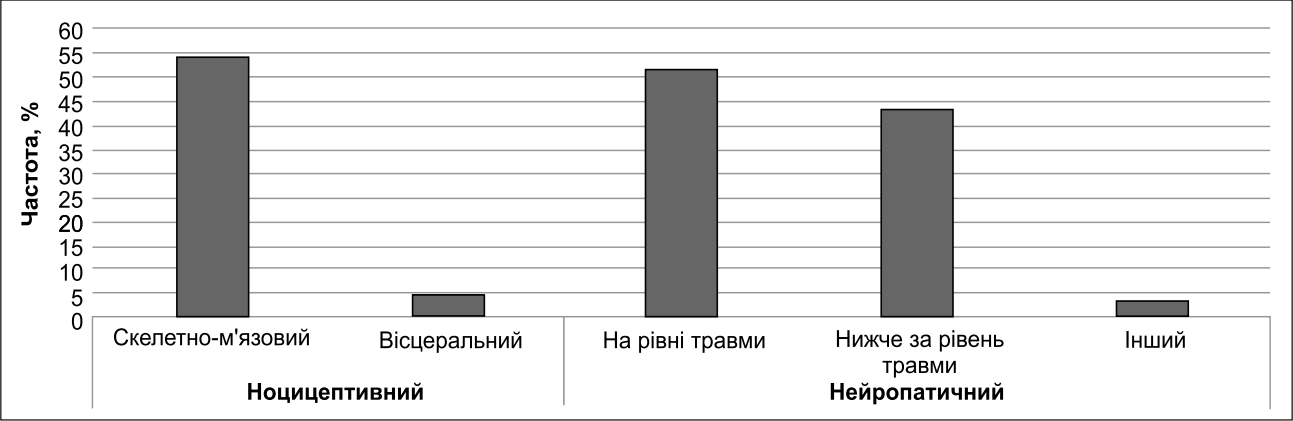


Рисунок 1. Частота підтипів болю в пацієнтів з хребетно-спинномозковою травмою на субаксіальному рівні шийного відділу хребта

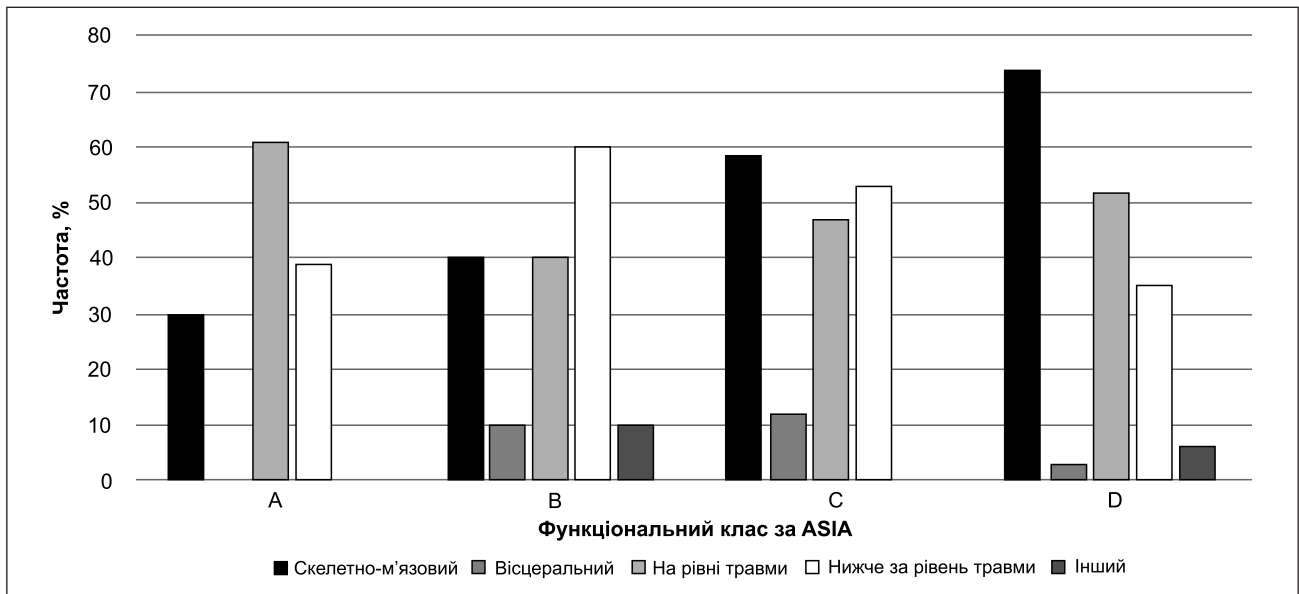


Рисунок 2. Характер розподілу підтипів болю у пацієнтів з хреботно-спинномозковою травмою на субаксіальному рівні шийного відділу хребта залежно від ступеня неврологічних розладів

постраждалих, що дещо менше, ніж при повному ураженні СМ. Відзначено збільшення частоти виникнення ноцицептивного болю. Так, вісцеральний біль зареєстрували у 10 % (95% ДІ 0–26,53) пацієнтів. У нашому обстеженні він спричинений хронічним циститом. Порівняно з класом А за ASIA відзначено збільшення частоти скелетно-м'язового болю — 40 % (95% ДІ 20,00–74,47), який через збереження деякої чутливості зафіксували не лише на рівні травми, а й нижче. У 10 % (95% ДІ 0–26,53) випадків спостерігали інший нейропатичний біль, пов'язаний з травматичним відривом корінців.

У пацієнтів з функціональним класом С переважав скелетно-м'язовий біль (58,82 % (95% ДІ 41,18–84,86) постраждалих), який у більшості випадків виявлявся болючою спастикою в нижніх кінцівках. Нейропатичний біль на рівні травми і нижче за рівень травми реєстрували майже з однаковою частотою — у 47,06 % (95% ДІ 29,41–73,84) та 52,94 % (95% ДІ 35,29–79,72) пацієнтів з функціональним класом С відповідно. Ноцицептивний вісцеральний біль відзначався у 11,76 % (95% ДІ 5,88–29,15) випадків.

При мінімальних неврологічних розладах (функціональний клас D) переважав скелетно-м'язовий біль,

на який скаржились 74,19 % (95% ДІ 61,29–89,86) пацієнтів. Відзначалось деяке збільшення частоти появи нейропатичного болю на рівні травми — 51,61 % (95% ДІ 35,48–69,55) порівняно з функціональними класами з грубішою неврологічною симптоматикою, тоді як частота нейропатичного болю нижче за рівень травми була меншою, ніж в інших групах, — 35,48 % (95% ДІ 22,58–54,40). Ноцицептивний, вісцеральний та інший нейропатичний біль зафіксовано в 1 (3,23 %) (95% ДІ 0–8,66) і 2 (6,45 %) (95% ДІ 0–12,9) пацієнтів з функціональним класом D за ASIA відповідно.

Результати попарного порівняння частоти різних підтипів больових відчуттів у пацієнтів з різним ступенем вираженості неврологічних розладів наведені в табл. 3.

Отримані дані свідчать, що кожен функціональний клас характеризується унікальним патерном розподілу підтипів болю. За наявності класів B–D за ASIA виявлено таку закономірність: з підвищенням ступеня вираженості неврологічних розладів відзначалось зменшення частоти скелетно-м'язового болю, незначне зменшення частоти нейропатичного болю на рівні травми і збільшення частоти нейропатичного болю нижче за рівень травми. У пацієнтів з функці-

Таблиця 3. Попарний аналіз статистичної значущості відмінностей за розподілом больових відчуттів між пацієнтами з різними функціональними класами за ASIA

Р*		Функціональний клас за ASIA		
		В	С	Д
Функціональний клас за ASIA	А	< 0,005	< 0,005	< 0,005
	В	–	0,019	< 0,005
	С	0,019	–	0,008

Примітка: * — точний тест Фішера з поправкою на множинність порівняння за методом Yoav Benjamini та Yosef Hochberg.

ональним класом А за ASIA зазначені тенденції відсутні. Це можна пояснити значно ширшим спектром можливих патоморфологічних змін, що визначають клініку повного пошкодження СМ, порівняно з іншими функціональними класами.

Інтенсивність больових відчуттів

Одним із базових параметрів, що визначає якість життя пацієнтів у віддалений період ХСМТ, є інтенсивність больових відчуттів. При аналізі виявлено, що легкі больові відчуття (1–3 бали за NRS) хоча б одного підтипу зареєстровані в 17 (20,99 %) пацієнтів, помірно виражені (4–6 балів за NRS) — у 49,38 %, виражений больовий синдром — у 13 (16,05 %). При цьому у 13,58 % постраждалих зафіксовані помірно виражені болі одночасно ноцицептивного та нейропатичного характеру, а у 3,7 % — виражені. Розподіл больових відчуттів за інтенсивністю залежно від вираженості неврологічних розладів наведений на рис. 3.

Ноцицептивний скелетно-м'язовий біль. Максимальні показники зареєстровані в пацієнтів з функціональним класом С за ASIA (6 (95% ДІ 5,26–7,14) балів), а мінімальні — з класом А за ASIA (2 (95% ДІ 1,26–3,31) бали). Значення показників для функціональних класів В і D за ASIA становили 4 (95% ДІ 2,7–5,3) і 3 (95% ДІ 2,7–3,82) бали відповідно. Така закономірність, імовірно, пояснюється тим, що скелетно-м'язовий біль у пацієнтів з клінікою повного пошкодження СМ зумовлений лише посттравматичними та післяопераційними змінами шийного відділу хребта, тоді як при неповному пошкодженні — поєднанням зазначеного чинника та спастики, яка найбільш виражена при функціональному класі С за ASIA.

Нейропатичний біль на рівні травми. При аналізі виявлено кореляцію між рівнем неврологічних розладів і вираженістю больових відчуттів. Так, максимальні показники відзначались при функціональному класі А за ASIA (4,5 (95% ДІ 3,31–6,12) бала), а мінімальні — при D за ASIA (2 (95% ДІ 1,81–3,32) бали). Значення показників для В і С за ASIA становили 4 (95% ДІ 2,7–5,3) і 2,5 (95% ДІ 1,5–3,5) бала відповідно. Вартий уваги значний розкид значень показника інтенсивності при класі А за ASIA — від 1 до 9 балів. Можливе пояснення цього явища наведено вище.

Нейропатичний біль нижче за рівень травми. Мінімальні показники відзначались при функціональних класах D і А за ASIA (відповідно 4 (95% ДІ 2,19–4,17) та 4 (95 % ДІ 2,65–5,57) бали), максимальні — при функціональному класі С за ASIA (6 (95% ДІ 4,49–6,39) балів). Значення показника при функціональному класі В за ASIA становило 5,5 (95% ДІ 3,54–7,46) бала.

Ноцицептивний вісцеральний біль у нашому дослідженні виявлено в невеликій кількості пацієнтів. Медіана показника для класів В, С і D за ASIA становила відповідно 3,0; 4,5 (95% ДІ 1,85–10,85) і 2,0 бали.

Інший нейропатичний біль зареєстрований у пацієнтів з функціональними класами В і D за ASIA. Його інтенсивність становила 5,0 і 5,5 бала.

Наведені дані свідчать, що найбільш виражені больові відчуття мають місце у пацієнтів з функціональним класом С за ASIA (табл. 4).

Обговорення

Незважаючи на безперечну клінічну значущість, класифікація больових відчуттів при травматичному пошкодженні СМ є відносно новим інструментом

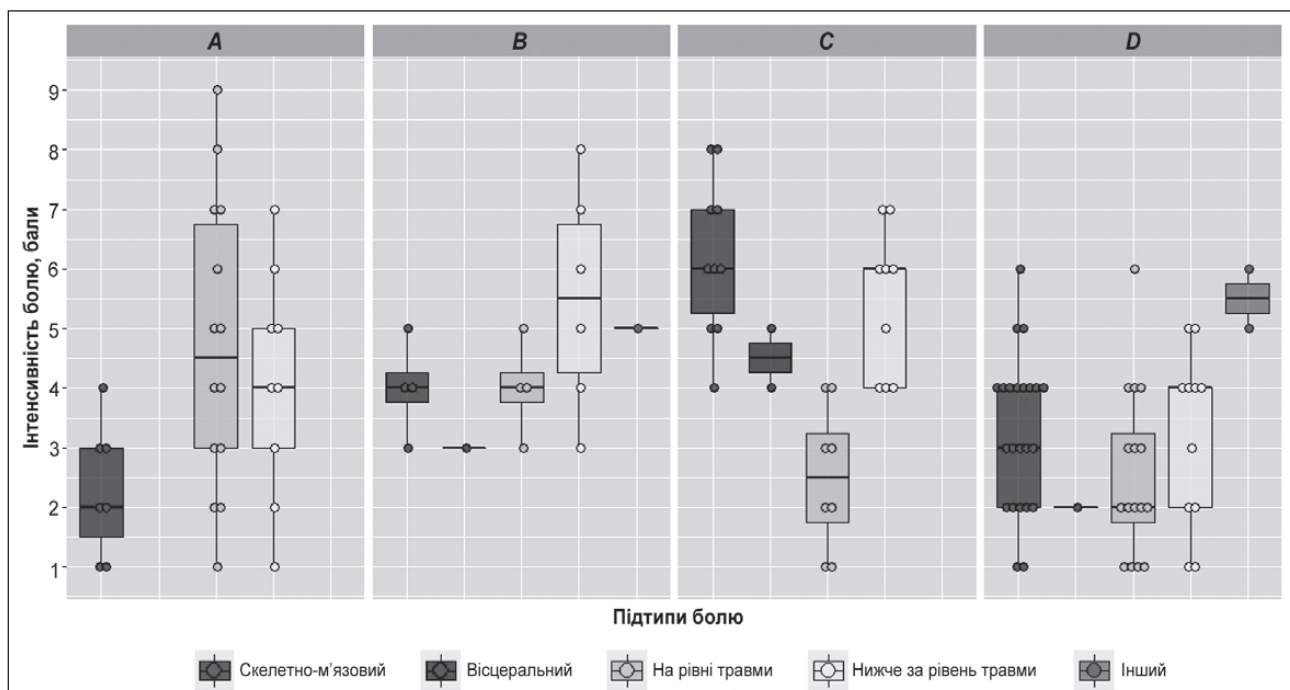


Рисунок 3. Інтенсивність різних підтипів болю залежно від вираженості неврологічних розладів

Таблиця 4. Результати оцінки статистичної значущості відмінностей за інтенсивністю основних підтипів болю

Р**		Функціональний клас за ASIA		
		А	В	С
Ноцицептивний скелетно-м'язовий біль ($\chi^2 = 22,712$; $df = 3$; $p < 0,001$)*				
Функціональний клас за ASIA	В	0,017	–	–
	С	< 0,001	0,016	–
	Д	0,031	0,102	< 0,001
Нейропатичний біль на рівні травми ($\chi^2 = 10,089$; $df = 3$; $p = 0,018$)*				
Функціональний клас за ASIA	В	0,596	–	–
	С	0,027	0,059	–
	Д	0,014	0,056	0,5
Нейропатичний біль нижче за рівень травми ($\chi^2 = 9,759$; $df = 3$; $p = 0,021$)*				
Функціональний клас за ASIA	В	0,118	–	–
	С	0,093	0,461	–
	Д	0,119	0,018	0,011

Примітки: * — критерій Краскела — Уолліса; ** — тест Коновера — Імана з поправкою на множинність порівняння за методом Yoav Benjamini та Yosef Hochberg.

оптимізації терапії цієї категорії пацієнтів. Так, до початку ХХІ століття не існувало будь-якого уніфікованого підходу до визначення характеру хронічного болю, пов'язаного з перенесеною ХСМТ. B.L. Hicken і співавт. в аналітичному огляді літератури, опублікованому в 2002 р., навели 29 схем оцінки больових відчуттів у пацієнтів, зокрема таксономію Міжнародної асоціації з вивчення болю (2000), класифікацію D.D. Cardenas і співавт. (2002), класифікацію Брюсе — Ragnarsson (2006) і Міжнародну класифікацію болю при пошкодженні СМ (2012) [11, 14–17]. Саме остання сьогодні є найдосконалішим інструментом визначення типів/підтипів болю при травматичному пошкодженні СМ. Нижче наведені основні принципи класифікації больових відчуттів згідно з зазначеною системою оцінки.

Ноцицептивний біль. Сучасна номенклатура визначає ноцицептивний біль як біль, що виникає в результаті активації ноцицепторів — закінчень периферичних нервів або сенсорних рецепторів, здатних обробляти та передавати болісні відчуття.

Скелетно-м'язовий (ноцицептивний) біль може виникати в зоні, де наявна хоча б мінімально збережена чутливість, і визначається подразненням ноцицепторів у кістково-м'язових структурах (м'язах, сухожилках, зв'язках, суглобах, кістках). Такий тип болю може спостерігатися як на рівні ХСМТ, так і нижче.

Для скелетно-м'язового болю характерні одна або декілька з наведених нижче ознак:

- біль посилюється/зменшується або змінює характер при рухах або зміні положення тулуба/кінцівок;
- болючість кістково-м'язових структур при пальпації;
- наявність інструментально підтвердженої патології кістково-м'язових структур, що відповідають рівню зареєстрованих больових відчуттів;

- біль характеризується як тупий або ниючий;
- зменшення больових відчуттів при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів або опіоїдів.

Приклади, запропоновані авторами класифікації: біль при спондилоартрозі, переломах хребта, травми м'язів, м'язовому спазмі тощо. Відсутність верифікованої кістково-м'язової патології, що лежить в основі болю, а також реакції на терапію може свідчити про нейропатичний характер болю.

Вісцеральний (ноцицептивний) біль належить до болів, що локалізуються у грудній клітці, черевній порожнині або малому тазі, виникають у внутрішніх органах.

Про наявність вісцерального болю може свідчити:

- часовий зв'язок з прийомом їжі або вісцеральними функціями (наприклад, з констипацією);
- болючість внутрішніх органів при пальпації живота;
- інструментально підтверджена патологія внутрішніх органів, що відповідає виявам болю;
- біль описується пацієнтами як спазматичний, тупий;
- супутні нудота і потовиділення.

Прикладами вісцерального (ноцицептивного) болю є біль, спричинений запором, інфекцією сечовивідних шляхів, каменем у сечоводі, непрохідністю кишечника, холециститом та інфарктом міокарда тощо. Якщо біль локалізується у грудній клітці, черевній порожнині або тазі, але не спостерігається зв'язок між зазначеними відчуттями та будь-якою вісцеральною функцією та немає ознак вісцеральної патології, то причиною слід вважати нейропатичний біль або на рівні травми, або нижче за рівень травми, залежно від характеру пошкодження. Наприклад, по-

стійний біль, що реєструється в аногенітальній ділянці, без ознак вісцеральної патології слід класифікувати як нейропатичний, характерний для пошкодження корінців кінського хвоста. Якщо, наприклад, біль у черевній порожнині розвивається через декілька років після травми спинного мозку, то найімовірніше, що він пов'язаний із вісцеральною патологією, навіть не верифікованою інструментально, і не вважається нейропатичним.

Інший (ноцицептивний) біль належить до болів, які не відповідають категорії м'язово-скелетних або вісцеральних. Ці болі можуть бути опосередковано пов'язані з ХСМТ (наприклад, біль унаслідок пролежнів або головний біль вегетативної дизрефлексії) або не пов'язані з травмою СМ (наприклад, мігрень).

Нейропатичний біль визначають як біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи.

Біль на рівні ХСМТ (нейропатичний) належить до болів, що виникають в результаті ураження нервового корінця (корінців) або СМ. Біль локалізується сегментарно на рівні ХСМТ або в трьох дерматоматх нижче за цей рівень. Критичною ознакою є те, що біль на рівні ХСМТ не може виникати значно нижче за рівень травми, за винятком тих випадків, коли він спричинений пошкодженням кінського хвоста. Якщо біль виявляється в одному чи декількох дерматоматх на рівні ХСМТ або нижче, але поширюється на один дерматом вище, то його також можна класифікувати як нейропатичний біль на рівні ХСМТ. З іншого боку, якщо немає доказів пошкодження кінського хвоста, то будь-який біль, що відчувається в межах трьох дерматомів ХСМТ і поширюється нижче, не слід описувати як біль на рівні ХСМТ. Необхідна умова для класифікації болю як болю на рівні ХСМТ — пошкодження має охоплювати СМ або нервові корінці, що спричиняє біль. Біль може бути однобічним або двобічним. Нейропатичний біль, що виникає на рівні ХСМТ, але не пов'язаний з пошкодженням СМ або нервових корінців, наприклад при пошкодженні сплетення, класифікують як інший (нейропатичний) біль.

Біль на рівні ХСМТ може виникати в результаті патології в двох різних ділянках, які часто складно диференціювати:

- 1) спинний мозок — уражується центральна соматосенсорна система;
- 2) нервові корінці — уражується периферична соматосенсорна система.

Про наявність болю на рівні ХСМТ свідчать такі ознаки:

- чутливі розлади в зоні локалізації болю;
- алодинія або гіпералгезія в цій зоні;
- пацієнти характеризують біль як пекучий, поколюючий, гострий, штрикучий, стискаючий, подібний до удару електричним струмом.

Біль, що виникає сегментарно та супроводжується посттравматичною сириномієлією, класифікують як біль на рівні ХСМТ. При цьому фактична сегментарна зона неврологічних розладів зазвичай

ширша, ніж вихідна, яка визначається безпосередньо травмою СМ.

Біль нижче за рівень ХСМТ (нейропатичний) належить до нейропатичних болів, що відчуваються більше ніж на три дерматоми нижче за ХСМТ. Необхідна умова для класифікації такого болю — ураження має охоплювати СМ, і біль, можливо, виникає в результаті цього ураження. Нейропатичний біль, що виникає в зазначеній зоні, але не пов'язаний з пошкодженням СМ, класифікують як інший (нейропатичний) біль. Клінічні ознаки болю нижче за рівень ХСМТ аналогічні таким у разі болю на рівні ХСМТ, але мають іншу локалізацію.

Біль нижче за рівень ХСМТ реєструють у пацієнтів як з повним, так і з частковим пошкодженням СМ. Нейропатичний біль, пов'язаний з пошкодженням кінського хвоста, має корінцевий характер, тому його визначають як біль на рівні ХСМТ незалежно від локалізації. Якщо біль локалізується нижче трьох дерматомів від рівня ХСМТ і поширюється до рівня ушкодження, то його класифікують як біль нижче за рівень ХСМТ (нейропатичний), за винятком випадків, коли пацієнт може виділити окремі його складові (біль на рівні ХСМТ і біль нижче за рівень ХСМТ), наприклад за ступенем інтенсивності або характером. У таких випадках ці больові відчуття класифікують окремо.

Інший (нейропатичний) біль належить до нейропатичних болів на рівні або нижче за рівень ХСМТ, але патогенетично не пов'язаних з ушкодженням СМ. Наприклад, постгерпетична невралгія, біль, пов'язаний з діабетичною нейропатією, компресійна мононевропатія, центральний постінсультний біль, біль при поперековій радикулопатії в осіб з неповною тетраплегією і біль, спричинений ураженням СМ внаслідок розсіяного склерозу, не пов'язаним з первинною травмою СМ. Біль, що виникає на рівні ХСМТ або нижче, але явно пов'язаний з відривом нервового корінця, також класифікують як інший (нейропатичний) біль.

Інші типи болю. Інший тип болю визначають за відсутності ідентифікованого патологічного подразника, будь-якого ідентифікованого запалення або пошкодження нервової системи, відповідального за біль. Цей тип болю також називають дисфункціональним боєм. Прикладами є комплексний регіонарний больовий синдром типу I, біль при інтерстиціальному циститі, синдромі подразненого кишечника та фіброміалгія. Цей тип слід указувати лише для болю, який вважають не пов'язаним з основною травмою СМ. Цю категорію не слід використовувати для характеристики болю, що виникає незабаром після травми, має нейропатичні та ноцицептивні властивості та чинить пов'язані з ними глибокі вегетативні зміни.

Невідомі (неуточнені) типи болю. Невідомий біль належить до типів болю, які не можна з будь-яким ступенем вірогідності віднести до жодної з наведених вище категорій. Такий тип болю класифікують лише у разі невідомої етіології, а не болю, ймовірно,

змішаної етіології, тобто болю як з ноцицептивними, так і з нейропатичними властивостями, а також у разі певних больових синдромів невідомої етіології, наприклад фіброміалгії. Для болів, що мають як ноцицептивні, так і нейропатичні властивості, ці компоненти слід класифікувати окремо, використовуючи відповідні ноцицептивні, нейропатичні чи інші підтипи. Певні больові синдроми неуточненої етіології (наприклад, фіброміалгія) слід класифікувати як інший біль, а не неуточнений біль.

Незважаючи на уявну простоту наведеної класифікації, практичне визначення підтипу болю в пацієнтів, які перенесли ХСМТ, найчастіше пов'язане з певними труднощами. На думку більшості дослідників, основною проблемою є верифікація типу болю в пацієнтів з клінікою неповного пошкодження СМ, а саме диференціація між нейропатичним болем, що супроводжує спастичну, та ноцицептивним скелетно-м'язовим болем, спричиненим спастикою [18]. Відомо, що як спастика, так і нейропатичний біль, що виникають після ушкодження СМ, фактично є негативними проявами нейропластичності, спрямованої на максимально можливе в межах наявних патоморфологічних змін відновлення втрачених функцій [19].

Центральний нейропатичний біль має багато спільних рис зі спастикою і в деяких публікаціях названий сенсорною спастичністю [20]. Як біль, так і спастичність можуть мати пізній початок та повільно розвиватися після травми СМ, а після появи часто набувають хронічного характеру. Крім того, обидва стани можуть провокуватися дотиком або іншою стимуляцією. Відзначено, що габапентин і прегабалін, що є класичними препаратами, які застосовують для лікування нейропатичного болю, також впливають на спастичність [21]. Агоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), що іноді використовують при спастичності у формі бензодіазепінів, впливають на центральний біль, зокрема алодинію та гіпералгезію [22].

З іншого боку, трициклічний антидепресант амітриптилін, що також є препаратом першої лінії для лікування нейропатичного болю, збільшує інтенсивність спастики [23]. Найчастіше використовуваний препарат для зменшення спастики баклофен не має доведеного ефекту при нейропатичному болі [24]. Певні типи болю, наприклад біль, що тисне або стискає, особливо складно класифікувати як ноцицептивний або нейропатичний. Крім того, регулярне вживання протисудомних препаратів, знеболювальних засобів як ГАМКергічної дії, так і нестероїдних протизапальних, значною мірою розмиває клінічну картину й ускладнює верифікацію типу больового відчуття. Відзначено, що у разі нейропатичного болю при наслідках ХСМТ пацієнтам буває складно оцінити його інтенсивність, оскільки пекучі відчуття сильно відрізняються від класичного розуміння болю. Крім того, неприємні небулочі відчуття, що часто реєструють у постраждалих, значно ускладнюють об'єктивізацію скарг.

Критично оцінюючи отримані нами результати, слід зазначити, що основним недоліком проведеного дослідження є його ретроспективний характер, що не дало змогу використати вузькоспеціалізовані інструменти оцінки різних підтипів болю, а невеликий розмір вибірки вплинув на статистичну значущість отриманих результатів. Аналіз досліджень зі схожим дизайном виявив, що більшість авторів при оцінці патернів болю в пацієнтів з наслідками ХСМТ не обмежуються певною ділянкою СМ, що, на нашу думку, є значним недоліком, оскільки це дає розмитішу клінічну картину, а в деяких випадках — результати, незрівнянні з даними інших авторів [25–28]. Обрана нами субаксіальна ділянка шийного відділу хребта як локалізація ХСМТ дала змогу не проводити диференціацію ноцицептивного вісцерального та нейропатичного болю на рівні травми, що підвищило точність отриманих даних.

Отримані нами дані не дають змогу з високою вірогідністю виявити інтенсивність кожного підтипу больових відчуттів у віддалений період ХСМТ на субаксіальному рівні шийного відділу хребта, лише демонструють певні закономірності клінічної картини у потерпілих з різним рівнем неврологічних розладів, що має практичне значення для розроблення оптимальних схем фармакологічного впливу і проведення подальших проспективних досліджень.

Висновки

1. Больові відчуття через 12–18 міс. після ХСМТ зареєстровані у 4/5 пацієнтів. Ноцицептивний характер болю відзначали 54 % постраждалих, нейропатичний — 72 %. Більше одного підтипу болю зареєстровано у 61 % пацієнтів.
2. Найчастішими підтипами болю в пацієнтів, які перенесли травматичне ушкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні, є ноцицептивний скелетно-м'язовий біль, нейропатичний біль на рівні травми і нижче за рівень травми.
3. Встановлено, що частотний патерн розподілу підтипів болю статистично значуще корелює з рівнем неврологічних розладів.
4. Найбільша інтенсивність больових відчуттів відзначена в пацієнтів з функціональним класом неврологічних розладів С за ASIA.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи відділу спінальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України «Дослідити механізми та розробити комплекс лікувальних заходів для зменшення інвалідизації та покращення якості життя хворих з хреботно-спинномозковою травмою», № держреєстрації 0119U000110.

Інформація про внесок кожного автора: *Нехлопчин О.С.* — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Вербов В.В.* — збирання й обробка матеріалу, написання тексту; *Цимбалюк Я.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Siddall P.J., Loeser J.D. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2001. 39(2). 63-73. doi: 10.1038/sj.sc.3101116. PMID: 11402361.
2. de Miguel M., Kraychete D.C. Pain in patients with spinal cord injury: a review. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2009. 59(3). 350-357. doi: 10.1590/s0034-70942009000300011. PMID: 19488549.
3. Tran J., Dorstyn D.S., Burke A.L. Psychosocial aspects of spinal cord injury pain: a meta-analysis. *Spinal Cord*. 2016. 54(9). 640-648. doi: 10.1038/sc.2016.66. PMID: 27163453.
4. Schomberg D., Miranpuri G., Duellman T., Crowell A., Ve-muganti R., Resnick D. Spinal cord injury induced neuropathic pain: Molecular targets and therapeutic approaches. *Metabolic Brain Disease*. 2015. 30. 645-658. doi: 10.1007/s11011-014-9642-0. PMID: 25588751.
5. Tsybaliuk V.I., Yaminskyi Y. Rezultaty khirurhichnoho likuvannya nevropatichnoho bolovoho syndromu u khvorykh iz naslidkamy travmatychnoho ushkodzhennia spynnoho mozku. *International neurological journal*. 2011. 42(4). 71-75.
6. Alles S.R.A., Smith P.A. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol. Rev*. 2018. 70(2). 315-347. doi: 10.1124/pr.117.014399. PMID: 29500312.
7. Finnerup N.B. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2017. 55(12). 1046-1050. doi: 10.1038/sc.2017.70. PMID: 28695904.
8. Vaccaro A.R., Koerner J.D., Radcliff K.E., Oner F.C., Reinhold M., Schnake K.J. et al. AOSpine subaxial cervical spine injury classification system. *Eur. Spine J*. 2016. 25(7). 2173-2184. doi: 10.1007/s00586-015-3831-3. PMID: 25716661.
9. Fehlings M.G., Tetreault L.A., Wilson J.R., Kwon B.K., Burns A.S., Martin A.R. et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017. 7(Suppl. 3). 84S-94S. doi: 10.1177/2192568217703387. PMID: 29164036.
10. Maynard F.M., Jr., Bracken M.B., Creasey G., Ditunno J.F. Jr., Donovan W.H., Ducker T.B. et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. *American Spinal Injury Association. Spinal Cord*. 1997. 35(5). 266-274. doi: 10.1038/sj.sc.3100432. PMID: 9160449.
11. Bryce T.N., Biering-Sorensen F., Finnerup N.B., Cardenas D.D., Defrin R., Lundberg T. et al. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009. *Spinal Cord*. 2012. 50(6). 413-417. doi: 10.1038/sc.2011.156. PMID: 22182852.
12. Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011. 152. 2399-2404. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.005. PMID: 21856077.
13. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987. 30(2). 191-197. doi: 10.1016/0304-3959(87)91074-8. PMID: 3670870.
14. Siddall P.J., Yezierski R.P., Loeser J.D. Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence, and taxonomy. *International Association for the Study of Pain Newsletter*. 2000. 3. 3-7.
15. Cardenas D.D., Turner J.A., Warms C.A., Marshall H.M. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2002. 83(12). 1708-1714. doi: 10.1053/apmr.2002.35651. PMID: 12474174.
16. Bryce T.N., Dijkers M.P., Ragnarsson K.T., Stein A.B., Chen B. Reliability of the Bryce/Ragnarsson spinal cord injury pain taxonomy. *J. Spinal. Cord. Med*. 2006. 29(2). 118-132. doi: 10.1080/10790268.2006.11753865. PMID: 16739555.
17. Bryce T.N., Biering-Sorensen F., Finnerup N.B., Cardenas D.D., Defrin R., Ivan E. et al. International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes. *Spinal Cord*. 2012. 50(6). 404-412. doi: 10.1038/sc.2012.2. PMID: 22310319.
18. Shaikh A., Phadke C.P., Ismail F., Boulias C. Relationship Between Botulinum Toxin, Spasticity, and Pain: a Survey of Patient Perception. *The Canadian journal of neurological sciences*. 2016. 43(2). 311-315. doi: 10.1017/cjn.2015.321. PMID: 26691344.
19. Brown A., Weaver L.C. The dark side of neuroplasticity. *Experimental neurology*. 2012. 235(1). 133-141. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.11.004. PMID: 22116043.
20. Sjölund B.H. Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? *Brain research reviews*. 2002. 40(1-3). 250-256. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00207-2. PMID: 12589923.
21. Braid J.J., Kirker S.G., Baguley I.J. Spasticity increases during pregabalin withdrawal. *Brain Inj*. 2013. 27(1). 120-124. doi: 10.3109/02699052.2012.729285. PMID: 23252443.
22. Canavero S., Bonicalzi V. Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical neuropharmacology*. 2004. 27(4). 182-186. doi: 10.1097/01.wnf.0000138635.42121.9e. PMID: 15319705.
23. Cardenas D.D., Warms C.A., Turner J.A., Marshall H., Brooke M.M., Loeser J.D. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2002. 96(3). 365-373. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00483-3. PMID: 11973011.
24. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015. 14(2). 162-173. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70251-0. PMID: 25575710.
25. Siddall P.J., McClelland J.M., Rutkowski S.B., Cousins M.J. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain*. 2003. 103(3). 249-257. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00452-9. PMID: 12791431.
26. Mahnig S., Landmann G., Stockinger L., Opsommer E. Pain assessment according to the International Spinal Cord Injury Pain classification in patients with spinal cord injury referred to a multidisciplinary pain center. *Spinal Cord*. 2016. 54(10). 809-815. doi: 10.1038/sc.2015.219. PMID: 26754471.
27. Siddall P.J., Taylor D.A., McClelland J.M., Rutkowski S.B., Cousins M.J. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain*. 1999. 81(1-2). 187-197. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00023-8. PMID: 10353507.
28. Finnerup N.B., Norrbrink C., Trok K., Piehl F., Johansen I.L., Sørensen J.C. et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *The journal of pain*. 2014. 15(1). 40-48. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008. PMID: 24268112.

Отримано/Received 06.05.2021

Рецензовано/Revised 20.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 31.05.2021

Information about authors

Nekhlupochyn O.S., PhD, Researcher of Department of spinal neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 32, Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1180-6881>

Verbov V.V., PhD, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: v.verbov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3074-9915>

Tsybaliuk Ia.V., MD, PhD, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: yaroslav.neuro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8746-0944>

Information about funding. The work was performed as part of research project of Spinal Neurosurgery Department of the State Institution Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine "Explore mechanisms and develop a complex of medical measures to reduce disability and improve the quality of life of patients with spine and spinal cord traumatic injury" state registration number 0119U000110.

Information on contribution of each author: Nekhlupochyn O.S. — concept and design of study, analysis of the data, text writing; Verbov V.V. — collection and processing of the material, text writing; Tsybaliuk Ia.V. — analysis of the data, text writing.

O.S. Nekhlupochyn, V.V. Verbov, Ia.V. Tsybaliuk

State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Pain type and intensity in long-term spinal cord injury

Abstract. Background. Pain is one of the most common secondary symptoms seen in patients with spinal cord injury (SCI). Approximately 65 to 85 % of all SCI patients complaining of pain, with a third having severe/excruciating pain. Despite a large number of studies, some aspects that are fundamental for the choice of pain therapy remain practically unexplored. The purpose of our study was to determine the types, subtypes, and intensity of pain in subaxial cervical spine SCI patients. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of the patients' database admitted in Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2010 to 2020 with subaxial cervical spine traumatic injury. The patients' state was assessed within 12–18 months after the injury. We determined the functional class of neurological disorders using the ASIA scale. Pain sensation was characterized using International Spinal Cord Injury Pain Classification. The Numeric Rating Scale was the instrument for pain intensity assessment. **Results.** Persistent pain sensations in 12–18 months after subaxial cervical SCI are recorded in 86.42 % of 81 analyzed victims, whereas one subtype of pain is noted in 38.57 % of all patients with pain, two subtypes — in 40 % and three — in 21.43 %

subjects. Elements of nociceptive pain were registered in 54.32 % of all patients, and neuropathic pain was recorded in 71.6 % of cases. When assessing pain subtypes, musculoskeletal pain was observed in 54.32 % (95% CI: 44.44–66.16) of all subjects, neuropathic pain at the trauma level in 51.85 % (95% CI: 41.98–63.77), and neuropathic pain below the trauma level was noted in 43.21 % patients (95% CI: 33.33–54.91). Nociceptive visceral and other neuropathic types of pain were reported sporadically — in 4.94 % (95% CI: 1.23–9.09) and 3.7 % (95% CI: 1.23–7.94) patients, respectively. When comparing the nature of pain and the ASIA functional class, we determined that the frequency pattern of the pain distribution statistically significantly correlates with the level of neurological disorders. The greatest intensity of pain was observed in patients with the ASIA functional class C of neurological disorders. **Conclusions.** The obtained results allowed us to reveal the regularities of the clinical picture in patients with different levels of neurological disorders, which is of practical importance for the development of optimal pharmacological treatment schemes.

Keywords: pain; intensity; international classification; cervical trauma; neurological disorders

Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M.
Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Тривале лікування цитиколіном запобігає зниженню когнітивних функцій та забезпечує кращу якість життя після першого ішемічного інсульту

Резюме. Інсульт, як основна причина фізичних вад та когнітивних порушень, має дуже значний вплив на якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Метою даного відкритого рандомізованого паралельного дослідження було вивчення ефективності лікування цитиколіном щодо впливу на ЯЖ та когнітивні показники в довгостроковій перспективі в пацієнтів із першим ішемічним інсультом. Пацієнтів для участі в дослідженні відбирали через 6 тижнів після розвитку першого ішемічного інсульту та рандомізували в паралельні групи. Нейропсихологічну оцінку проводили через 1 місяць, 6 місяців, 1 рік і 2 роки після інсульту, а ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника EuroQoL-5D через 2 роки. Протягом 2 років спостерігали за 163 пацієнтами. Середній вік їх становив 67,5 року, а 50,9 % всієї досліджуваної популяції становили жінки. Вік та відсутність лікування цитиколіном були незалежними предикторами як ступеня корисності, так і низької ЯЖ. Пацієнти з когнітивними порушеннями мали гірший показник якості життя через 2 роки (0,55 проти 0,66 за корисністю, $p = 0,015$). Лікування цитиколіном привело до вірогідного покращення когнітивного статусу протягом періоду спостереження ($p = 0,005$). Таким чином, тривале лікування цитиколіном асоціюється з покращенням ЯЖ та когнітивного статусу через 2 роки після першого ішемічного інсульту.

Ключові слова: якість життя; ішемічний інсульт; цитиколін; когнітивні порушення

Вступ

Хоча в усьому світі за останні два десятиліття зменшилися стандартизовані за віком показники смертності від інсульту, зростає абсолютна кількість людей, які щорічно переносять інсульт, тих, хто вижив після інсульту, кількість смертей, пов'язаних з інсультом, та загальний тягар інсульту (кількість втрачених одиниць DALY) [1]. Багато людей вважають інвалідність після інсульту гіршим результатом, ніж смерть, а наявність інсульту означає збільшення когнітивного дефіциту майже в 1,9 раза [2]. Майже половина пацієнтів з інсультом мають когнітивні порушення [3], і вони розвиваються навіть частіше, ніж рецидив інсульту [4]. Когнітивні порушення спричиняють втрату незалежності в повсякденному житті та можуть спричинити необхідність перебування пацієнта в спеціалізованому закладі догляду [5, 6], а якість життя (ЯЖ) знижується після першого ішемічного інсульту [7]. Таким чином, необхідна підвищена увага до пацієнтів, які вижили після інсульту, зокрема, оцінка їх когнітивних та фізичних функцій. Якість життя є життєво важливим показником для тих, хто вижив після інсульту, тому

розуміння факторів, які можуть на нього вплинути, необхідне, щоб допомогти таким пацієнтам. Серед різних шкал, доступних для оцінки якості життя, однією з найбільш часто використовуваних є шкала EuroQoL-5D, яка продемонструвала свою цінність та надійність для вимірювання якості життя в пацієнтів, які перенесли інсульт [8, 9].

Метою цього дослідження було вивчення ефективності цитиколіну щодо його впливу на ЯЖ та когнітивні показники в довгостроковій перспективі в пацієнтів, які перенесли перший ішемічний інсульт.

Матеріали та методи

У дослідженні впливу лікування цитиколіном (1 г/добу перорально) на когнітивні функції брали участь пацієнти, які перенесли перший ішемічний інсульт [26]. У всіх учасників дослідження застосовувалися заходи з вторинної профілактики інсульту та реабілітаційні заходи. Глобальний когнітивний статус визначався як середнє значення всіх стандартизованих балів (0–100) когнітивних функцій. Ситуація,

коли загальний бал становив менше за 40, визначалася як глобальний когнітивний розлад (ГКР). Детальніше про нейропсихологічну оцінку зазначено в попередньому дослідженні J. Alvarez-Sabin та співавт. [26]. У даному дослідженні оцінювали показники пацієнтів протягом 2-річного періоду спостереження. За весь цей період жоден пацієнт не отримував додатково препарати, які могли б модифікувати когнітивні функції. Дослідження було схвалене лікарнею Vall d'Hebron IRB; інформована згода була отримана у всіх пацієнтів.

Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника EuroQoL-5D, пристосованого для використання в Іспанії [36], у якому оцінювали п'ять показників: мобільність, самообслуговування, щоденну активність, біль/дискомфорт та тривожгу/депресію. Для кожного з показників визначали один із трьох рівнів тяжкості (1 — немає проблем, 2 — є деякі проблеми або помірні проблеми, 3 — є серйозні проблеми). На основі цієї шкали ми змогли отримати загальний показник [37] (корисність) від 0 до 1, де 1 — відсутність в пацієнта будь-яких проблем зі здоров'ям або найкращий можливий стан здоров'я, а 0 — найгірший стан здоров'я або смерть. Згідно з іншими дослідженнями [15, 19], показник корисності менше за 0,5 використовували для виявлення пацієнтів із поганою або дуже низькою якістю життя. Ці пацієнти мали певний рівень тяжкості кожного з п'яти показників ЯЖ або ступінь тяжкості принаймні одного з показників дорівнював 3. Також оцінювали показники візуальної аналогової шкали (ВАШ) опитувальника EuroQoL-5D. Ця шкала вимірює суб'єктивний стан пацієнта від 0 до 100 балів, де 0 — найгірший стан здоров'я, який можна собі уявити, а 100 — найкращий стан здоров'я.

Результати

Всього за 2 роки були обстежені 163 пацієнти (середній вік становив $67,5 \pm 10,7$ року), які перенесли перший ішемічний інсульт, серед них були 83 (50,9 %) жінки. Щодо факторів ризику інсульту, 60,1 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 40,5 % — дисліпідемію, 30,9 % — цукровий діабет, 29,4 % були курцями, а 12,3 % мали фібриляцію передсердь. Тяжкість інсульту за NIHSS становила 13 (10–16). Цитиколін приймали 86 пацієнтів (52,8 %), не приймали 77 (47,2 %). За період спостереження в 13 пацієнтів (8 %) розвинувся повторний інсульт (у 7 осіб (8,1 %) з групи цитиколіну і в 6 осіб (7,8 %), які не отримували лікування цитиколіном, $p = 0,935$). Якість життя цих пацієнтів, що оцінювалася за опитувальником EuroQoL-5D протягом 2 років спостереження, наведена на рис. 1. Середній загальний індекс корисності становив $0,63 \pm 0,28$, при цьому 37 (22,7 %) пацієнтів були віднесені до групи з поганою або дуже поганою якістю життя (корисність $< 0,5$). Середній показник за ВАШ становив 70 (50–85) балів у діапазоні від 0 до 100.

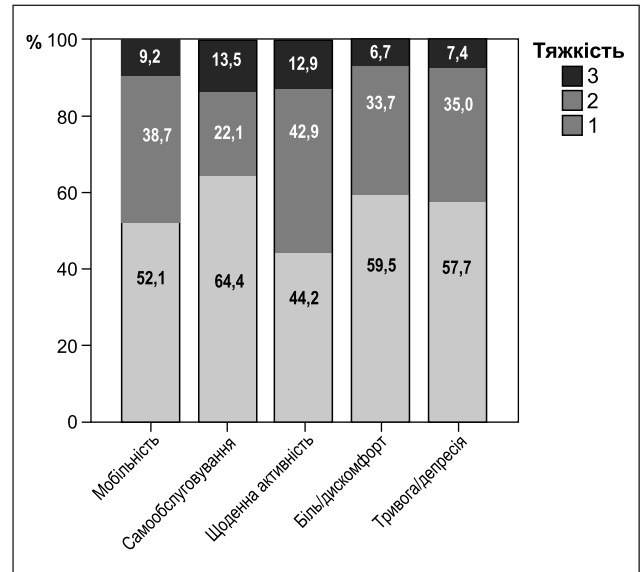


Рисунок 1. Якість життя відповідно до оцінок кожного показника шкали EuroQoL-5D. У великій кількості пацієнтів були порушення щоденної активності

Порівняння корисності з демографічними змінними, факторами ризику та тяжкістю продемонструвало, що жінки, які перенесли інсульт, мали гіршу якість життя ($0,58$ проти $0,67$; $p = 0,030$). У пацієнтів похилого віку ($p = 0,046$) з вищим початковим ступенем тяжкості інсульту ($p = 0,016$) та в пацієнтів із хворобою периферичних артерій ($p = 0,047$) також встановлена вірогідна кореляція з гіршою корисністю. Пацієнти з артеріальною гіпертензією в анамнезі мали тенденцію до погіршення якості життя ($0,59$ проти $0,67$; $p = 0,078$), хоча ця різниця не була статистично вірогідною. Аналіз між групами пацієнтів, які приймали цитиколін і які не приймали, показав, що в пацієнтів, які отримували цей препарат, рівень якості життя вірогідно кращий, ніж у тих, хто не приймав цитиколін ($0,67 \pm 0,26$ проти $0,58 \pm 0,30$; $p = 0,041$). Багатофакторний аналіз з використанням моделі лінійної регресії продемонстрував як незалежні предиктори корисності вік ($\beta = -0,005$ [95% ДІ: $-0,009$; $-0,001$]; $p = 0,024$) та лікування цитиколіном ($\beta = 0,112$ [95% ДІ: $0,027$; $0,198$]; $p = 0,010$). Таким чином, на кожне 10-річне збільшення віку пацієнта корисність зменшувалася в середньому на 0,05 бала, тобто якість життя погіршувалася з віком. Крім того, незалежно від віку в пацієнтів, які приймали цитиколін, покращувалися показники якості життя відповідно до цього індексу в середньому на 0,112 бала.

Під час проведення оцінки ефективності лікування цитиколіном ми спостерігали, що 28,6 % пацієнтів, які не отримували цей препарат, мали погану або дуже низьку якість життя порівняно з 17,4 % тих, хто отримував лікування цитиколіном, хоча ця різниця не досягла статистичної вірогід-

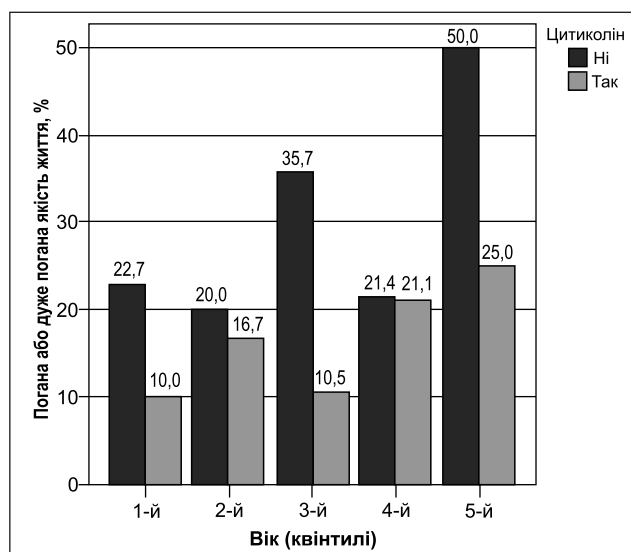


Рисунок 2. Порівняння якості життя в різних вікових групах за умов призначення та непризначення цитиколіну. Пацієнти, які не отримували цитиколін, частіше мали низьку якість життя у всіх вікових підгрупах. Квінтیلی: 1-й – < 60, 2-й – 60–64, 3-й – 65–70, 4-й – 70–75, 5-й – > 75

ності ($p = 0,090$). Після проведення логістичного регресійного аналізу ми спостерігали, що вік (OR 1,048 [95% ДІ: 1,010; 1,087]; $p = 0,012$) та відсутність лікування цитиколіном (OR 2,321 [95% ДІ: 1,057; 5,100]; $p = 0,036$) були незалежними предикторами низької або дуже низької якості життя. Після поправки на вік лікування без призначення цитиколіну асоціювалося з гіршою якістю життя. Як видно з рис. 2, лікування цитиколіном асоціюється з кращою якістю життя як у старших вікових групах, так і в молодих пацієнтів.

При оцінці за ВАШ вірогідних відмінностей не встановлено, але деякі змінні, такі як вік ($p = 0,073$), стать ($p = 0,051$) та хвороба периферичних артерій ($p = 0,074$), мали тенденцію до асоціації з показниками за ВАШ, так само як і з показниками корисності. Пацієнти, які отримували цитиколін, також мали кращі показники за ВАШ (72,5 (50–90) проти 70 (40–80), $p = 0,063$), хоча відмінності не досягали статистично вірогідного рівня.

Пацієнти, які отримували цитиколін, мали менше випадків розвитку когнітивних порушень через 2 роки спостереження (27,9 проти 39 %), без досягнення статистично вірогідних відмінностей. Однак група цитиколіну продемонструвала вірогідне покращення когнітивних розладів протягом усього періоду спостереження ($p = 0,005$) (рис. 3), тоді як у групі, яка не отримувала лікування цитиколіном, не було статистично вірогідних змін когнітивних порушень. Більше того, ГКР асоціювався з гіршою якістю життя через 2 роки після інсульту (0,55 проти 0,66 в корисності, $p = 0,015$) (рис. 4).

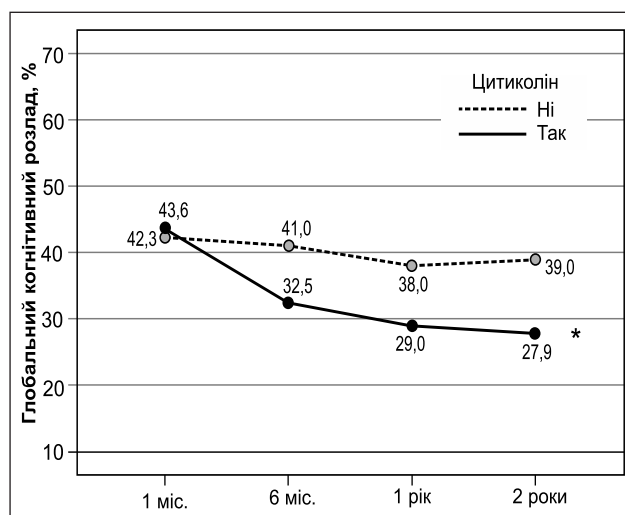


Рисунок 3. Глобальний когнітивний розлад під час спостереження. Пацієнти, які отримували цитиколін, демонструють значне покращення когнітивного статусу під час періоду спостереження. Після першого року когнітивний статус покращувався лише в пацієнтів, які отримували цитиколін

Примітка: * – $p = 0,005$.

Обговорення

Оскільки інсульт є основною причиною когнітивних та фізичних розладів, він має дуже значний вплив на якість життя пацієнтів. Середній індекс корисності в нашому дослідженні становить $0,630 \pm 0,128$, і майже чверть (22,7 %) пацієнтів мають низьку або дуже низьку якість життя через два роки після першого ішемічного інсульту. Тривале лікування цитиколіном покращує когнітивний статус пацієнтів з інсульту і асоціюється з кращою якістю життя через 2 роки після інсульту.

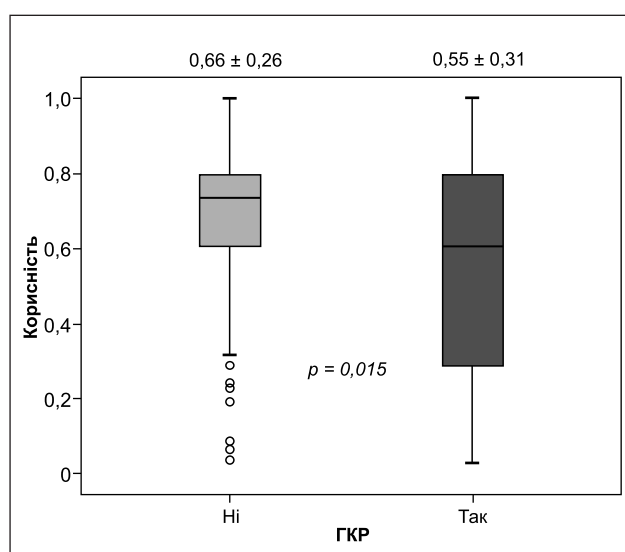


Рисунок 4. Глобальний когнітивний розлад та якість життя. Через 2 роки після ішемічного інсульту в пацієнтів із ГКР рівень життя був гіршим

У попередніх дослідженнях, у яких оцінювали якість життя після інсульту [10–21], показник корисності коливався від 0,47 до 0,88, що можна пояснити варіабельністю терміну спостереження (від 3 місяців до 5 років), а також різними типами інсульту в різних дослідженнях. У цих публікаціях наведено, що пацієнти з кращою ЯЖ, тобто корисністю 0,88, — це пацієнти з транзиторними ішемічними атаками з періодом спостереження 3 місяці [19], і навпаки, пацієнти з гіршою ЯЖ, тобто корисністю 0,47, — це особи з ішемічними та геморагічними інсультами з більш тривалим періодом спостереження (2 роки) [10, 15]. Хоча тип інсульту впливав на результати, тривалість періоду спостереження не була важливою для оцінки якості життя, оскільки, згідно з дослідженнями R. Luengo-Fernandez та ін. [17] та J. Lopez-Bastida та ін. [15], не було вірогідних відмінностей між значеннями цього показника за період спостереження 6 місяців та 5 років. Тільки американське дослідження ішемічних інсультів, що розвинулися в пацієнтів вперше [7], виявило вірогідне погіршення якості життя починаючи з 3-го року, хоча індекс якості життя вимірювали в інший спосіб (QLI), і не було вірогідних відмінностей у пацієнтів, які мали приватне медичне страхування.

Середня корисність у нашому дослідженні була подібною до такої, що вказана у двох попередніх публікаціях, у яких оцінювали якість життя при ішемічних інсультах [11, 17]: 0,68 при 4-річному спостереженні в німецькому дослідженні [11] та 0,66 — при 2-річному спостереженні у дослідженні OXVASC у Великобританії [17]. Значення за ВАШ у дослідженнях з оцінки хворих на інсульт були подібними до наших — середні показники коливались від 51,6 до 67,3. Беручи до уваги кожен із показників шкали EuroQoL-5D, ми помітили, що в нашому дослідженні найбільш виражені порушення спостерігалися в щоденній активності пацієнтів. Це корелювало з даними більшості попередніх досліджень [13, 18, 20, 22, 23].

У поточному дослідженні в жінок спостерігалася більш низька якість життя через 2 роки після інсульту порівняно з чоловіками, що узгоджується з результатами інших досліджень [10–12, 17, 19, 21]. Якщо зосередитись на дослідженнях, у яких оцінювали лише пацієнтів з ішемічним інсультом, якість життя в чоловіків була вірогідно кращою в дослідженні OXVASC [17], і це навіть було наведено як незалежний предиктор хорошої якості життя в багатовимірному аналізі. Подібні результати були отримані в американському дослідженні Bushnell et al. [21]. Німецьке дослідження [11] не показало статистично вірогідних відмінностей, хоча жінки в ньому мали гіршу якість життя. Крім того, є недавнє дослідження, яке включало лише пацієнтів із ішемічним інсультом (проект BASIC) [24], у якому теж було виявлено гірший прогноз щодо якості життя жінок, і ці дані були статистично ві-

рогідними після скорегованої моделі регресії. Подібно до більшості досліджень [7, 10–12, 17, 19, 25] у нашому дослідженні старший вік корелював із гіршою якістю життя пацієнтів, залишаючись незалежним предиктором у багатфакторному аналізі, що узгоджується з більшістю досліджень [7, 10, 17, 19, 22, 25].

У нашому дослідженні ми також виявили статистично вірогідну кореляцію з початковою тяжкістю інсульту. Ця кореляція також була встановлена в усіх наукових роботах, у яких вивчалось це питання [7, 10, 13, 17, 19, 21, 23], і в більшості з них тяжкість інсульту подавалася як незалежний предиктор [7, 10, 17, 19, 21, 23]. У нашому дослідженні ми встановили, що лікування цитиколіном було незалежним предиктором корисності з бета-кількістю 0,112 у регресійній моделі. Це означає, що середня корисність у пацієнтів, які отримують цитиколін, на 0,112 вища, ніж у решти пацієнтів.

Продемонстрована ефективність цитиколіну для поліпшення когнітивних функцій після ішемічного інсульту [26] може бути причиною його сприятливого впливу на якість життя після інсульту. У літературі знайдені три дослідження, у яких оцінювали когнітивний статус пацієнта з використанням мінімального психічного обстеження [11, 18, 22], і у всіх них були високовірогідні кореляційні зв'язки з корисністю, що підкріпило нашу гіпотезу про те, що тривале лікування цитиколіном у високих дозах асоціюється з кращою якістю життя пацієнтів шляхом поліпшення нейрокогнітивної функції пацієнтів після першого ішемічного інсульту. Наше дослідження також показує прогресивне і вірогідне поліпшення когнітивного статусу під час спостереження, коли пацієнти отримують цитиколін протягом тривалого періоду. Це поліпшення зберігається навіть після першого року після інсульту — періоду, коли пацієнти, які не приймали цитиколін, починають демонструвати незначне зниження когнітивних функцій, що може бути віковим ефектом. Більше того, результати цього дослідження також показують, що пацієнти з ГКР мають гіршу якість життя.

Окрім нейропротекторних ефектів, цитиколін також має значний нейрорегенеративний потенціал [27–34], що може краще пояснити його сприятливі ефекти при когнітивних порушеннях та щодо якості життя після інсульту. Оскільки експериментальні дослідження показали, що механізми нейрорепації, ініційовані після ішемії головного мозку, залишаються активними й після дванадцяти місяців з моменту розвитку інсульту [35], використання препаратів, які підсилюють механізми нейрорепації, таких як цитиколін [27–34], рекомендовано протягом періоду довше одного року з метою поліпшення наслідків після інсульту та запобігання розвитку когнітивних порушень, пов'язаних із віком, як показують результати цього дослідження.

Висновки

Інсульт негативно впливає на якість життя пацієнта, особливо на його щоденну активність. Майже чверть людей, які перенесли ішемічний інсульт, мають погану або дуже низьку якість життя через 2 роки після інсульту. Використання цитиколіну є самостійним предиктором кращої якості життя через 2 роки після інсульту та покращує когнітивний статус пацієнтів з інсультом протягом всього періоду спостереження.

Від редакції. На фармацевтичному ринку України доступний цитиколін вітчизняного виробництва Нейроксон® — препарат з доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному цитиколіну для відновлення мозку після гострого ішемічного ушкодження, що зменшує залежність таких пацієнтів від сторонньої допомоги та покращує якість їх життя. Важливо дотримуватися повного курсу: ранній початок терапії в гострий період — ін'єкції від 500 до 2000 мг/добу залежно від тяжкості симптомів, з наступним переведенням на прийом пероральних форм (таблетки/сироп).

Список літератури

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014. 383. 245–254. [CrossRef] [PubMed]
2. Rajan K.B., Aggarwal N.T., Wilson R.S. et al. Association of cognitive functioning, incident stroke, and mortality in older adults. *Stroke*. 2014. 45. 2563–2567. [CrossRef] [PubMed]
3. Barker Collo S., Feigin V.L., Parag V. et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 2: Cognition and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010. 75. 1608–1616. [CrossRef] [PubMed]
4. Alvarez Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011. 42 (Suppl. S1). S40–S43. [CrossRef] [PubMed]
5. Royall D.R., Lauterbach E.C., Kaufer D., Malloy P., Coburn K.L., Black K.J. The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 2007. 19. 249–265. [CrossRef] [PubMed]
6. Gaugler J.E., Kane R.L., Kane R.A., Clay T., Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: Utilizing dynamic predictors of change. *Gerontologist*. 2003. 43. 219–229. [CrossRef] [PubMed]
7. Dhamoon M.S., Moon Y.P., Paik M.C., Boden Albala B., Rundek T., Sacco R.L., Elkind M.S. Quality of life declines after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2010. 75. 328–334. [CrossRef] [PubMed]
8. Dorman P.J., Waddell F., Slattery J., Dennis M., Sandercock P. Is the EuroQol a valid measure of health-related quality of life after stroke? *Stroke*. 1997. 28. 1876–1882. [CrossRef] [PubMed]
9. Dorman P., Slattery J., Farrell B., Dennis M., Sandercock P. Qualitative comparison of the reliability of health status assessments with the EuroQol and SF-36 questionnaires after stroke. *Stroke*. 1998. 29. 63–68. [CrossRef] [PubMed]
10. Sturm J.W., Donnan G.A., Dewey H.M., Macdonell R.A., Gilligan A.K., Srikanth V., Thrift A.G. Quality of life after stroke. The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2004. 35. 2340–2345. [CrossRef] [PubMed]
11. Haacke C., Althaus A., Spottke A., Siebert U., Back T., Dodel R. Long-term outcome after stroke. Evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke*. 2006. 37. 193–198. [CrossRef] [PubMed]
12. Xie J., Wu E.Q., Zheng Z.J., Croft J.B., Greenlund K.J., Mensah G.A., Labarthe D.R. Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the united states. *Stroke*. 2006. 37. 2567–2572. [CrossRef] [PubMed]
13. Pinto E.B., Maso I., Pereira J.L. et al. Differential aspects of stroke and congestive heart failure in quality of life reduction: A case series with three comparison groups. *Health Qual. Life Outcomes*. 2011. 9. 65. [CrossRef] [PubMed]
14. Hansson E.E., Beckman A., Wihlborg A. et al. Satisfaction with rehabilitation in relation to self-perceived quality of life and function among patients with stroke — A 12 month follow-up. *Scand. J. Caring Sci.* 2013. 27. 373–379. [CrossRef] [PubMed]
15. Lopez-Bastida J., Oliva Moreno J., Worbes Cerezo M. et al. Social and economic costs and health-related quality of life in stroke survivors in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Serv. Res.* 2012. 12. 315. [CrossRef] [PubMed]
16. Hornslien A.G., Sandset E.C., Bath P.M., Wyller T.B., Berge E. Effects of Candesartan in acute stroke on cognitive function and quality of life: Results from the Scandinavian candesartan acute stroke trial. *Stroke*. 2013. 44. 2022–2024. [CrossRef] [PubMed]
17. Luengo Fernandez R., Gray A.M., Bull L., Welch S., Cuthbertson F., Rothwell P.M. Quality of life after TIA and stroke. Ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology*. 2013. 81. 1588–1595. [CrossRef] [PubMed]
18. Sprigg N., Selby J., Fox L., Berge E., Whynes D., Bath P.M.W. Very low quality of life after acute stroke: Data from the efficacy of nitric oxide in stroke trial. *Stroke*. 2013. 44. 3458–3462. [CrossRef] [PubMed]
19. Wang Y.L., Pan Y.S., Zhao X.Q. et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: Finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci. Ther.* 2014. 20. 1029–1035. [CrossRef] [PubMed]
20. Golicki D., Niewada M., Karlinska A., Buczek J., Kobayashi A., Janssen M.F., Pickard A.S. Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. *Qual. Life Res.* 2014.
21. Bushnell C.D., Reeves M.J., Zhao X. et al. Sex differences in quality of life after ischemic stroke. *Neurology*. 2014. 82. 922–931. [CrossRef] [PubMed]
22. Franceschini M., La Porta F., Agosti M., Massucci M. Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *Eur. J. Phys. Rehab. Med.* 2010. 46. 389–399.
23. Fischer U., Anca D., Arnold M. et al. Quality of life in stroke survivors after local intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2008. 25. 438–444. [CrossRef] [PubMed]
24. Lisabeth L.D., Reeves M.J., Baek J. et al. Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome. *Stroke*. 2015. 46. 860–863. [CrossRef] [PubMed]
25. Cramm J.M., Strating M.M.H., Nieboer A.P. Satisfaction with care as a quality-of-life predictor for stroke patients and their caregivers. *Qual. Life Res.* 2012. 21. 1719–1725. [CrossRef] [PubMed]
26. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cogni-

tive impairment. *Cerebrovasc. Dis.* 2013. 35. 146-154. [CrossRef] [PubMed]

27. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci.* 2013. 3. 1395-1414. [CrossRef] [PubMed]

28. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol. Dis.* 2007. 26. 105-111. [CrossRef] [PubMed]

29. Rosell A., Barcelo V., Garcia-Bonilla L. et al. Neurorepair potential of CDP-Choline altercerebral ischemia in mice. *Cerebrovasc. Dis.* 2012. 33 (Suppl. S2). 419-420.

30. Sobrino T., Rodriguez-Gonzalez R., Blanco M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2011. 33. 572-577. [CrossRef] [PubMed]

31. Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Fuentes B. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem. Int.* 2012. 60. 310-317. [CrossRef] [PubMed]

32. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke.* 2012. 43. 1931-1940. [CrossRef] [PubMed]

33. Kuprinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain

microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc. Cell.* 2012. 4. 20.

34. Bramanti V., Campisi A., Tomassoni D. et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. *Neurochem. Res.* 2008. 33. 2601-2608. [CrossRef] [PubMed]

35. Osman A.M., Porritt M.J., Nilsson M., Kuhn H.G. Long-term stimulation of neural progenitor cell migration after cortical ischemia in mice. *Stroke.* 2011. 42. 3559-3565. [CrossRef] [PubMed]

36. Badia X., Roset M., Montserrat S., Herdman M., Segura A. La version espanola de la EuroQol: Descripcion y aplicaciones. *Med. Clin.* 1999. 112 (Suppl. S1). 79-86.

37. Herdman M., Badia X., Berra S. El EuroQol-5D: Una alternativa sencilla para la medicion de la calidad de vida relacionada con la salud en atencion primaria. *Aten. Prim.* 2001. 28. 425-429. [CrossRef]

38. Christensen M.C., Mayer S., Ferran J.M. Quality of life after intracerebral hemorrhage: Results of the factor seven for acute hemorrhagic stroke (FAST) trial. *Stroke.* 2009. 40. 1677-1682. [CrossRef] [PubMed]

Друкується в скороченні.

Оригінал статті доступний у

Int. J. Mol. Sci. 2016 Mar 16. 17(3). 390.

doi: 10.3390/ijms17030390 ■

Alvarez-Sabin J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M.
Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke

Abstract. Stroke, as the leading cause of physical disability and cognitive impairment, has a very significant impact on patients' quality of life (QoL). The objective of this study is to know the effect of citicoline treatment in QoL and cognitive performance in the long-term in patients with a first ischemic stroke. This is an open-label, randomized, parallel study of citicoline vs. usual treatment. All subjects were selected 6 weeks after suffering a first ischemic stroke and randomized into parallel arms. Neuropsychological evaluation was performed at 1 month, 6 months, 1 year and 2 years after stroke, and QoL was measured using the EuroQoL-5D questionnaire at 2 years. 163 patients were

followed during 2 years. The mean age was 67.5 years-old, and 50.9 % were women. Age and absence of citicoline treatment were independent predictors of both utility and poor quality of life. Patients with cognitive impairment had a poorer QoL at 2 years (0.55 vs. 0.66 in utility, $p = 0.015$). Citicoline treatment improved significantly cognitive status during follow-up ($p = 0.005$). In conclusion, treatment with long-term citicoline is associated with a better QoL and improves cognitive status 2 years after a first ischemic stroke.

Keywords: quality of life; ischemic stroke; citicoline; cognitive impairment

UDC 616.74-009-056.7-053.2(476)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237598>

I.V. Zhauniaronak^{1, 2}, L.V. Shalkevich¹, V.B. Smychek³, T.N. Burd⁴, A.N. Yakovlev⁵, I.V. Naumchik², M.L. Vinichenko², O.L. Zobikova², S.O. Miasnikov²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, the Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, the Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, Minsk, the Republic of Belarus

⁴Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

⁵Minsk City Center for Medical Rehabilitation of Children with Psychoneurological Diseases, Minsk, the Republic of Belarus

Hereditary neuromuscular diseases in children of Belarus: Republican Register date

Abstract. Background. In many countries, problems of rare orphan diseases have recently been discussed, more specifically, hereditary neuromuscular diseases (HNMDs). As for 2020 data, there were about 400 million people worldwide suffering from different types of rare diseases which comprise over 7,000 nosologies. The data from official statistics in many countries do not provide detailed information on the prevalence of HNMDs; it is possible to obtain precise information on morbidity, mortality, analyses of genetic causes, social impact, etc. only in those countries that have registries of patients with HNMDs. **Materials and methods.** To evaluate the situation with HNMDs in the Republic of Belarus, the pediatric population was examined. The Republican Center for Hereditary Neuromuscular Diseases (RC HNMD) for children was founded, based on which there were formed a computer database and the registry of patients with hereditary neuromuscular diseases. The age of patients was 0 to 18 years old (including 17 years 11 months 29 days). The study was designed as a retrospective, entire, and comparative (by nosologies). **Results.** As of December 31, 2020, the HNMDs registry for children (0–17 years) demonstrated that the HNMDs prevalence was 2.34 cases per 10,000 age-matched population. The results showed that in type I spinal muscular atrophy the median time before diagnosis verification decreased almost 3-fold: before 2019 it was 7 months, while in 2019–2020, Me = 2.6 months; $p < 0.001$. Also, there is a significant reduction of the period for verification of the diagnosis of type II spinal muscular atrophy, i.e. from Me = 16 months (before 2019) to Me = 7.5 months (2019–2020), $p < 0.05$, which demonstrates the importance of establishing a centralized RC HNMD for children in Belarus and substantiates the necessity of developing its structure and cooperation with other community-based and government organizations. **Conclusions.** Within the structure of HNMDs nosologies, the top ones were taken by Duchenne–Becker muscular dystrophy — 0.8 per 10,000 age-matched population people spinal muscular atrophy — 0.5 per 10,000 of age-matched population, hereditary polyneuropathies — 0.4 by 10,000 of age-matched population. The study results show that the proportion of children born preterm (before 37 weeks of gestation) from the total amount of all children with registered HNMD accounts for 6.4 %, while the highest rate was found for spinal muscular atrophy, which gives the reason to study children born preterm from the standpoint of alertness due to HNMD. The register data in the Republic of Belarus demonstrate the highest specific weight of dystrophynopathies within the structure of HNMDs, which made 40.8 % (178/436) from the total number of HNMDs cases of Registry with the prevalence of 0.95 per 10,000 age-matched population (0–17 years) along with limb-girdle muscular dystrophies, facioscapulohumeral muscular dystrophies.

Keywords: neuromuscular diseases; prevalence; register; children

Introduction

Over the last few years, there has been a more active discussion of the issues of rare orphan diseases and, more specifically, hereditary neuromuscular diseases. Based on the available data, there are approximately 400 million people worldwide who suffer from various types of rare diseases whose number already includes over 7,000 disease entities [1].

Neuromuscular diseases are a diverse group of diseases among which a special place belongs to hereditary neuromuscular diseases (HNMDs). Each HNMD is rare, however, it has a medical, social, and economic significance for society. A significant social and economic burden dictates the necessity for the prediction of HNMD-related losses. The data from official statistics in many countries do not provide detailed information on the prevalence of HNMDs; it is possible to obtain detailed information on morbidity, mortality, analyses of genetic causes, social impact, etc. only in those countries that have registries of patients with HNMDs.

HNMDs present as muscle weakness, often cause significant changes in other organs and systems and lead to deterioration in daily functioning, disability and frequently to death during childhood. In addition, rare diseases with their onset during childhood create the necessity for constant caregiving, usually from a family member, which limits the healthy adult's ability to work and, along with the necessity for constant caregiving, intensive and specialized care, causes significant indirect expenses for assistance and treatment of a patient suffering from an orphan disease. The situation regarding orphan diseases among children is aggravated by an unfavorable and progressive disease course with high mortality: specifically, it is estimated that approximately 30 % of children with rare diseases do not survive to the age of 5 [2]. The definition of an orphan disease varies depending on the country: in the US a disease is considered to be rare if its prevalence is 0.6 cases per 1,000 population [3]. The majority of countries define an orphan disease based on its prevalence: for example, in Europe, this is 50 cases per 100,000 population, which is equivalent to 1 : 2,000 in terms of prevalence [4]. The term "orphan (rare) diseases" has been introduced in the Republic of Belarus at a state level in 2020 as a part of the "Law on Medicinal Products" No. 13-Z dated May 13, 2020 [5]. According to this definition, orphan diseases are a group of severe chronic progressive disorders, generally of a genetic nature, having the level of population prevalence of not more than one case per 10,000 individuals and leading to a reduction in life expectancy and disability [5]. In addition, section 1 of this Law includes a definition of an orphan (rare) drug product, which is a drug product designed for diagnostics, etiopathogenetic or pathogenetic treatment (treatment aimed at the disease pathogenesis) of orphan (rare) diseases [5]. Therefore, from a legislative perspective, in the Republic of Belarus, a disease is considered to be orphan if its prevalence is not more than 1 per 10,000 individuals.

The data on the prevalence of HNMDs in children serve as an important basis for the determination of the extent of this problem, while the accurate and representative data on the prevalence and structure of these diseases are necessary for scientifically based healthcare planning by a diagnostic, treatment, and medical rehabilitation facility. Analyses of epidemiological studies and reliable data on the prevalence of HNMDs make it possible to ensure the scientific validity of the planning of treatment and prevention activities and the necessity for providing patients with medicinal products. One of the parameters that are important for statistical analysis is called "disease prevalence", which is a medical and statistical parameter determining the prevalence of registered diseases (both newly emerged and previously existing) that were the reason for initial visits during a calendar year [6].

The prevalence of the same diseases in different countries may vary to a great extent and depend on a large number of factors, as well as reflect the specific features of a national gene pool. In recent years, considerable progress has been made in the diagnosis of HNMDs: according to the literature data, the most commonly occurring diseases among HNMDs are Duchenne muscular dystrophy with the prevalence of 1 per 3,500 to 1 per 5,000 newborn males, myotonic dystrophy with the prevalence of 0.5 to 18.1 per 100,000 [7, 8], and spinal muscular atrophy (SMA) that occurs approximately in 1 of 11,000 live births [9].

The purpose of our study is to investigate the prevalence and structure of HNMDs in children (patients under 18 years old) in the Republic of Belarus for the year 2020.

Materials and methods

The pediatric population was studied to evaluate the situation concerning HNMDs in the Republic of Belarus. The study population included patients aged 0 to 18 years (including 17 years 11 months 29 days old). A retrospective comparative (by disease entities) study involving the entire population was carried out. The pediatric population with HNMDs was analyzed based on the data from the Republican Registry of HNMDs for patients under 18 years old. The Republican Center for Hereditary Neuromuscular Diseases for children served as a base for centralized registration of the data from all over the Republic of Belarus. The establishment of the Republican Center for Hereditary Neuromuscular Diseases for children and the initiation of its operation occurred in 2019 when a computer-based database of patients under 18 years old with HNMDs was developed for the first time; that database later served as a basis for the Registry of HNMDs for children and a register. The process of registration was carried out by disease entities that were coded under the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) based on which HNMDs are selected and grouped (Table 1).

Pompe disease (glycogen storage disease type II) does not belong directly to the HNMD group; how-

ever, considering that the clinical picture is dominated by a myopathic syndrome and that there is a patho-genetic enzyme replacement therapy available which, if administered in children promptly, provides a favo-rable prognosis, this disorder is also included in the list of diseases that are the basis for referral of children to the Republican Center for HNMDs to determine the strategy for treatment and medical rehabilitation. In New Zealand, Pompe disease is also included in the country’s registry of HNMDs [10].

The study included patients under 18 years old, and every patient was a citizen/resident of the Republic of Belarus; an important inclusion criterion was the clinical diagnosis verification by genetic testing, as well as labo-ratory and neurophysiological tests. Cases with insuffi-cient evidence (genetic testing in progress) were put into a separate group called “potential HNMDs”. The official data obtained from healthcare institutions of the Repub-lic of Belarus served as a basis for creating a database for patients under 18 years old with HNMDs. Communi-ty-based organizations providing help for patients with HNMDs were also involved. In addition, a specially de-signed questionnaire was distributed in social media to

facilitate the contact between the Republican Center for HNMDs and a patient with a possible HNMD and ar-range a subsequent in-person consultation to verify or rule out a diagnosis. The data were collected for all territorial regions of the country: Mogilev, Grodno, Minsk, Brest, Gomel and Vitebsk regions and separately Minsk (city). First, demographic information and diagnosis data were collected for each new case; after confirming the diagno-sis during an in-person consultation and obtaining an in-formed consent from parents or legal guardians of a patient under 18 years old, the data were entered in the Registry of HNMDs. Each child was assigned a unique number to avoid possible duplication of entries and to link each case to patient-specific information, clinical data, and diag-nostic findings.

The prevalence by gender, age, region of residence, and diagnosis was calculated per 10,000 age-matched popula-tion (under 18 years old).

The obtained results were processed using a statistical software package Statistica v.6.1, as well as Microsoft Of-fice Excel 2010. The results for qualitative characteristics are expressed in absolute figures, along with specifying the proportions (%).

Table 1. List of HNMDs by ICD-10 code for inclusion of patients under 18 years old in the Registry of HNMDs of the Republic of Belarus, 2020

ICD-10 code	Disease entity
G12.0	Spinal muscular atrophy, type I
G12.1	Other spinal muscular atrophy: spinal muscular atrophy, type II spinal muscular atrophy, type III distal spinal muscular atrophy congenital scapuloperoneal spinal muscular atrophy bulbospinal muscular atrophy with deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome) bulbar palsy (Fazio-Londe disease)
G60.0	Hereditary motor and sensory neuropathy
G60.2	Neuropathy in association with hereditary ataxia
G60.8	Hereditary sensory and autonomic neuropathy
G71.0	Muscular dystrophy: autosomal recessive, childhood type, resembling Duchenne or Becker scapuloperoneal muscular dystrophy with early contractures (Emery-Dreifuss) distal facioscapulohumeral muscular dystrophy limb-girdle muscular dystrophy facioscapulohumeral muscular dystrophy scapuloperoneal muscular dystrophy Duchenne muscular dystrophy Becker muscular dystrophy Duchenne-Becker muscular dystrophy
G71.1	Thomsen myotonia Becker myotonia Dystrophia myotonica (Steinert) Paramyotonia congenita
G71.2	Congenital myopathies
G71.9	Hereditary myopathy, NOS
E74.0	Pompe disease (glycogen storage disease type II)

Results

The analysis of the operation of the Registry of HNMDs for patients under 18 years old for the full calendar year allowed demonstrating its functionality because there is a well-conceived mechanism that regulates the flow of information on newly diagnosed cases of HNMDs and allows to actively evaluate the situation regarding the prevalence of a particular disease entity according to an age group of the population. As of December 2020, there were 436 patients under 18 years old with a HNMD clinical picture, and molecular genetic confirmation of the disease was available in all cases. The overall prevalence was 2.34 per 10,000 age-matched population (0 to 17 years old). The parameter was calculated using the following formula: $K = A/B \times 10,000$, where K is the parameter of interest (prevalence), A is the number of registered cases of HNMDs, and B is the average population aged 0 to 17 years. The data from the official statistical book on the annualized composition of the children population of the Republic of Belarus at the beginning of 2020 (without taking into account the population census) were used for calculations [11].

The researchers discuss a hypothesis that a genetic defect in the DNA of children with hereditary diseases may lead to a high rate of preterm births (before 37 weeks of gestation). In this regard, the birth histories related to the birth of children with HNMDs were analyzed showing that 28 (6.4 %) of 436 children were born preterm (before 37 weeks) with a median gestation age of 34.5 weeks (Q25 = 31; Q75 = 35.5) in this group of preterm neonates. In the majority of cases (67.8 %; 19/28), the medical histories of these children included unpronounced muscular hypotonia from the first months of life. It should be pointed out that it is important to differentiate between muscle weakness and hypotonia when evaluating the muscular system. Hypotonia presents as a decrease in resistance with hypermobility of joints during passive movements combined with a deteriorated

ability to maintain antigravity postural motor control, while muscle weakness implies a decrease in muscle strength [12].

The analysis of the spectrum of HNMD entities showed a significant heterogeneity of the pathology in pediatric population; the data on the prevalence and structure of HNMDs are provided in Table 2.

A preliminary assessment of prevalence and its comparison with similar parameters from other European countries demonstrated the absence of any significant differences for many forms of HNMDs. Specifically, based on the international data, the prevalence of Duchenne muscular dystrophy is 1 case per 5,000 male children [13], which is comparable to the figures seen in the Republic of Belarus, i.e. 1.5 cases per 10,000 male children. A comparison of the prevalence of SMA in the Republic of Belarus (0.5 per 10,000) with the figures from other countries (10 per 100,000 or 1 per 10,000 live births) [14] did not show any excess in the prevalence of this disease on the territory of the Republic of Belarus. At the same time, the prevalence of HNMDs in Northern Norway in the same age population (under 18 years old) is 57.8 per 100,000 (or 5.78 per 10,000) [15], which is 2 times higher than in the Republic of Belarus (2.34 per 10,000), while the figures for SMA are practically similar, with a slight excess in the Republic of Belarus compared to Northern Norway [15]: 0.5 per 10,000 and 0.37 per 10,000 (or 3.7 per 100,000), respectively. In the Republic of Belarus, a low prevalence of hereditary neuropathy in the pediatric population (0 to 17 years old) is noted, i.e. 0.4 per 10,000, while in Northern Norway [15] it is 29.9 per 100,000 (2.9 per 10,000) patients in the same age group. It should be noted that the parameter of the prevalence of hereditary neuropathies also included the forms of hereditary neuropathy with susceptibility to pressure palsies, including familial cases [16]. There are also registered cases of congenital myopathies that are heterogeneous in terms of a genetic defect and some

Table 2. The prevalence and structure of HNMDs in patients under 18 years old in the Republic of Belarus, 2020 data

Disease entity	Abs.	Prevalence per 10,000
Spinal muscular atrophy, types I, II, III	89	0.5
Dystrophinopathies (Duchenne, Becker)	146	0.8 (regardless of gender) 1.5 (per 10,000 male children)
Facioscapulohumeral	11	0.06
Limb-girdle	21	0.11
Hereditary polyneuropathies	73	0.4
Thomsen myotonia, Becker myotonia, dystrophia myotonica (Steinert), paramyotonia congenita	14	0.07
Congenital myopathies	25	0.13
Hereditary myopathy, NOS	56	0.3
Pompe disease (glycogen storage disease type II)	1	0.005
Total number	436	2.34

instances require a longer period to confirm the diagnosis despite the occurrence of clinical manifestations from the moment of the child's birth [17], which may be due to population features, as well as the issues of interpretation of diagnostic findings, choice of examination techniques, etc.

It should be taken into account that when collecting information for the Registry, some children may not be recorded in the healthcare institutions' databases with the diagnosis of a hereditary disease due to parents' unwillingness to submit the results of genetic testing according to the child's place of registration, disagreement with and psychological unwillingness to accept the HNMD diagnosis, and other reasons. Specifically, the data from the Registry of hereditary neuromuscular diseases of the Republic of Belarus revealed 19 of such cases out of 436 (4.4 %), which requires optimization to ensure proper transitions of care, recruiting psychology specialists to the team, as well as informing medical specialists about new methods for diagnosis and treatment of rare diseases.

In addition, an analysis was carried out based on the time of HNMD diagnosis, which is a period from the moment of occurrence of first clinical manifestations of HNMDs in a child to the moment of the diagnosis confirmation; the assessment included patients with previously confirmed diagnoses (before 2019) and patients with the primary diagnosis of HNMD in 2019–2020. This division was due to the start of the operation of the Republican Center for HNMDs, training of subject-matter experts and actively informing medical specialists from various healthcare organizations about HNMDs in children, the existence of new treatment methods and the necessity for fast diagnosis so that therapy can be started as early as possible. The results showed that the median time to diagnosis confirmation for type I spinal muscular atrophy decreased almost three-fold: before 2019 it was 7 months, while in 2019–2020 Me = 2.6 months; $p < 0.001$. In addition, there is a significant reduction of the period for verification of the diagnosis of type II spinal muscular atrophy, i.e. from Me = 16 months (before 2019) to Me = 7.5 months (2019–2020), $p < 0.05$, which demonstrates the importance of establishing the centralized Republican Center for HNMDs for children in the Republic of Belarus and supports the necessity for working on developing its structure and cooperation with other community-based and government organizations.

Conclusions

1. Based on the data from the Registry of HNMDs of the Republic of Belarus for children (0 to 17 years old), the prevalence of HNMDs in the pediatric population as of December 31, 2020, was 2.34 cases per 10,000 age-matched population.

2. Within the structure of HNMD entities, the top ones were Duchenne-Becker muscular dystrophy with 0.8 per 10,000 population (0 to 17 years old), spinal muscular atrophy with 0.5 per 10,000 population (0 to 17 years old), and

hereditary polyneuropathies with 0.4 per 10,000 population (0 to 17 years old).

3. According to the study results, the proportion of preterm born children (before 37 weeks of gestation) among all registered children with HNMDs was 6.4 %, while the highest proportion was observed for spinal muscular atrophy.

4. According to the data from the Registry, the highest percentage within the structure of HNMDs in the Republic of Belarus belongs to dystrophinopathies that, along with limb-girdle muscular dystrophies and facioscapulohumeral muscular dystrophies, accounted for 40.8 % (178/436) of the total number of HNMD cases, with the prevalence of 0.95 per 10,000 population aged 0 to 17 years old.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

References

1. RARE Facts. Global genes. Available from: <https://globalgenes.org/rare-facts/>. Accessed July 20, 2020.
2. Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*. 2015. 119 (7). 964–979.
3. Babac A., Damm K., Graf von der Schulenburg J.M. Patient-reported data informing early benefit assessment of rare diseases in Germany: A systematic review. *Health Econ. Rev.* 2019. 9 (1). 34.
4. Badia X., Gil A., Poveda-Andrés J.L., Shepherd J., Tort M. Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain. *Farm. Hosp.* 2019. 43 (4). 121–127.
5. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. 19.05.2020. 2/2732.
6. Prevalence definition. <https://www.medicinenet.com/prevalence/definition.htm>
7. Campbell C., Levin S., Siu V.M., Venance S., Jacob P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J. Pediatr.* 2013. 163 (1). 120–5, e1–3.
8. Theadom A., Rodrigues M., Roxburgh R. et al. Prevalence of muscular dystrophies: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014. 43 (3–4). 259–68.
9. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011. 6. 71.
10. Rodrigues M.J., O'Grady G.L., Hammond-Tooke G. et al. The New Zealand Neuromuscular Disease Patient Registry; Five Years and a Thousand Patients. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017. 4 (3). 183–188.
11. Healthcare in the Republic of Belarus [Electronic edition]: official. stat. coll. for 2019 Minsk: GU RNPC MT, 2019. 257p.
12. Evtushenko S.K., Morozova S.K., Shaimurzin M.R. Muscular hypotension syndrome in newborns and young children. *News of Medicine and Pharmacy*. 2011. 384. 50–63.
13. Cowen L., Mancini M., Martin A., Lucas A., Donovan J.M. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC Neurol.* 2019. 19 (1). 84.

14. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. 12 (1). 124.

15. Müller K.I., Ghelue M.V., Lund I., Jonsrud C., Arntzen K.A. The prevalence of hereditary neuromuscular disorders in Northern Norway. *Brain Behav.* 2021. 11 (1). e01948.

16. Osadchuk T.V., Rumyantseva N.V., Naumchik I.V., Likhachev S.A., Pleshko I.V., Shalkevich L.V., Zhauniaronak I.V.,

Kachan Yu.P. Molecular genetic diagnosis and clinical characteristic of hereditary neuropathy with predisposition to palsy due to compression. 2016. 116. 1. 64-69.

17. Zhauniaronak I.V., Shalkevich L.V., Kuznetsova A.V. Clinical and genetic heterogeneity of congenital myopathies. *Medical News.* 2020. 1 (304). 20-22.

Received 04.05.2021

Revised 13.05.2021

Accepted 22.05.2021 ■

Жевнеронюк І.В.^{1,2}, Шалькевич Л.В.¹, Смичек В.Б.³, Бурдь Т.Н.⁴, Яковлев А.Н.⁵, Наумчик І.В.², Виниченко М.А.²,
Зобікова О.А.², Мясніков С.О.²

¹Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь

²Республіканський науково-практичний центр «Мати і дитина», м. Мінськ, Республіка Білорусь

³Республіканський науково-практичний центр медичної експертизи і реабілітації, м. Мінськ, Республіка Білорусь

⁴Міністерство охорони здоров'я Республіки Білорусь, м. Мінськ, Республіка Білорусь

⁵УОЗ «Мінський міський центр медичної реабілітації дітей з психоневрологічними захворюваннями»,
м. Мінськ, Республіка Білорусь

Спадкові нервово-м'язові захворювання в дітей у Республіці Білорусь: дані Республіканського Регістру

Резюме. Актуальність. За даними 2020 року, у світі налічується близько 400 мільйонів осіб із різними типами рідкісних захворювань, що включають понад 7000 нозологій. Дані офіційної статистики в багатьох країнах не дають докладної інформації про захворюваність на спадкові нервово-м'язові захворювання (СНМЗ); лише в країнах, що мають реєстри пацієнтів із СНМЗ, можливо отримати детальну інформацію про захворюваність, смертність, аналіз генетичних причин, соціальні наслідки та ін. **Матеріали та методи.** Для оцінки ситуації з СНМЗ у Республіці Білорусь досліджували дитяче населення. Створено Республіканський центр спадкових нервово-м'язових захворювань (РЦ СНМЗ) для дітей, на базі якого сформовані комп'ютерна база даних і реєстр СНМЗ. До популяції увійшли пацієнти віком від 0 до 18 років (включно 17 років 11 місяців 29 днів). Виконано ретроспективне суцільне порівняльне (за нозологіями) дослідження. **Результати.** На підставі даних реєстру СНМЗ для дітей (0–17 років) встановлена поширеність СНМЗ у педіатричній популяції на 31.12.2020 року — 2,34 випадку на 10 000 населення відповідного віку. Результати показали, що при спінальній м'язовій атрофії (СМА) І типу медіана часу до встановлення діагнозу скоротилася майже втричі: так, якщо в період до 2019 р. Ме = 7 місяців, то в 2019–2020 роках Ме = 2,6 місяця,

$p < 0,001$. Також суттєво скоротилися терміни верифікації діагнозу СМА II типу: від Ме = 16 місяців (у період до 2019 р.) до Ме = 7,5 місяця (2019–2020 рр.), $p < 0,05$, що вказує на важливість створення централізованого РЦ СНМЗ для дітей у Республіці Білорусь і підтверджує необхідність роботи з розвитку його структури та взаємодії з іншими громадськими та державними організаціями. **Висновки.** У структурі нозологій СНМЗ лідирували міодистрофії Дюшенна — Беккера — 0,8 на 10 000 населення (0–17 років), СМА — 0,5 на 10 000 населення (0–17 років), спадкові полінейропатії — 0,4 на 10 000 населення (0–17 років). Частка народжених недоношеними (до 37 тижнів терміну гестації) із числа всіх дітей, зареєстрованих із СНМЗ, становила 6,4 %, при цьому найбільш висока відзначена у випадках СМА, що дає підставу розглядати недоношених новонароджених із позицій настороженості щодо СНМЗ. Висока питома вага в структурі СНМЗ, за даними реєстру, в Республіці Білорусь належить дистрофінопатіям, які разом із попереково-кінцевковими міодистрофіями, фаціоскапулохумеральними м'язовими дистрофіями становили 40,8 % (178/436) від загальної кількості випадків СНМЗ у реєстрі, досягаючи поширеності 0,95 на 10 000 населення (0–17 років). **Ключові слова:** нервово-м'язові захворювання; поширеність; реєстр; діти



АЛФЛУТОП

**Обґрунтоване лікування
остеоартрозу, остеохондрозу
та болю в спині**



- ✓ Курс лікування **10-20** ін'єкцій за 20 днів
- ✓ Ефект з **7-го** дня
- ✓ Тривалість ефекту до **6** місяців
- ✓ Курс лікування повторити через **3-6** місяців

- 💧 25 років успішного досвіду застосування
- 💧 Оригінальний ін'єкційний хондроїтину сульфат
- 💧 Захищає матрикс хряща на клітинному та молекулярному рівні



**З турботою про суглоби,
Ваш «Біотехнос»!**

Інформація для фахівців в галузі охорони здоров'я. Для використання у професійній діяльності. Повна інформація про лікарський засіб, в т.ч. характеристика, лікувальні властивості, побічні дії та протипоказання, міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алфлутоп. РП № UA/6889/01/01, необмежений з 11.10.2017.

УДК 617.546:616-007.17-018.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237600>Орос М.М., Семеренко О.О., Павлик А.О., Саламова Х.М., Кампов Н.М., Сичевська Л.Л.,
Юсипович Т.Д.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Ефективність застосування препарату Алфлутоп у вертеброневрології

Резюме. Алфлутоп — стандартизований стерильний екстракт із морських риб, за складом схожий на матрикс гіалінового хряща, виготовляється компанією Biotehnos S.A. (Румунія). Актуальним залишається питання ефективності застосування Алфлутопу.

Ключові слова: Алфлутоп; остеохондроз; хондропротектор

Вступ

Остеохондроз — дистрофічне захворювання, що характеризується переважним ураженням міжхребцевих дисків (МХД), може супроводжуватися розростанням остеофітів, артрозом міжхребцевих суглобів, протрузіями та грижами диска. Залежно від локалізації виділяють шийний, грудний, поперековий остеохондроз.

Дегенеративно-дистрофічне пошкодження міжхребцевого диска може проявлятися симптомною/асимптомною грижею диска або типовою ішіалгією. Близько третини всіх пацієнтів із грижею диска потребують госпіталізації. Неспецифічний біль у нижній частині спини часто також пов'язаний із пошкодженням міжхребцевого диска, а медико-соціальна значущість даної проблеми залишається на високому рівні [4].

Надмірна дегенерація структур хребцево-рухових сегментів супроводжується появою клінічних симптомів нейрон-рефлекторного, компресійно-ішемічного та дистрофічного характеру. Причиною цього можуть бути травми хребта, надмірні виробничі та спортивні навантаження, часті загострення вісцеральної патології, асоційовані з перерозподілом навантаження на хребет та суглоби.

Перші зміни матриксу відбуваються в центрі ядра та включають фрагментацію протеогліканів із подальшим зниженням їх концентрації, а також зменшення кількості зв'язаної води та кількості життєздатних хондро-

цитів. Механічні наслідки дегенерації міжхребцевого диска включають втрату висоти та сегментарну нестабільність, збільшення навантаження на фасеткові суглоби, що врешті-решт призводить до підвиhipу та змін хряща суглобових поверхонь, тобто остеоартрозу [6].

Провідним симптомом дегенеративно-дистрофічних змін у МХД та в хребті в цілому є біль. У нормальному МХД людини нервові закінчення можна знайти тільки на периферії зовнішнього фіброзного кільця. Однак в сильно змінених дисках нерви можуть проникати навіть у пульпозне ядро. У цьому випадку дегенерація диска супроводжується больовим синдромом. Патофізіологічні механізми, що призводять до прогресування змін у МХД та міжхребцевих суглобах, включають підвищену експресію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8) та інших медіаторів запалення, що руйнують міжклітинну матрицю диска, пригнічують продукцію протеогліканів та стимулюють патологічний ангіо- та нейрогенез.

Останнім часом у патогенезі клінічних проявів остеохондрозу хребта увагу приділяють саме запальним процесам у грудній та черевній порожнинах, органах малого таза. Порушується трофіка диска, він втрачає рідину та пружно-еластичні властивості. При цьому відбуваються деформація та стоншення фіброзного кільця, а також втрата гідрофільності пульпозного ядра. Патогенез дегенеративно-дистрофічних уражень між-

хребцевих дисків пояснює так звана хондроїтинсульфатна теорія: у тканинах дисків знижується кількість хондроїтину сульфату при відносному зростанні кератину сульфату та глікопротеїну, зменшується кількість сірки та здатність до її засвоєння.

Мета: оцінити стан дегідратації міжхребцевих дисків та поліпшення результатів лікування остеохондрозу хребта з використанням препарату Алфлутоп.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 60 пацієнтів із різноманітними проявами остеохондрозу поперекового відділу хребта, ускладненого корінцевим та дискогенним болювим синдромом.

У більшості учасників тривалість захворювання становила понад 5 років. Усі хворі були розділені на 2 групи по 30 осіб у кожній (табл. 1).

Вік обстежених хворих становив 32–67 років: 32–40 років — 14 осіб (23,3 %), 41–50 років — 16 (26,7 %), 51–60 років — 23 (38,3 %), 61–67 років — 7 осіб (11,7 %), серед досліджуваних були 46,7 % чоловіків і 53,3 % жінок.

Усі учасники дослідження отримували комплексне лікування, що включало нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, комплекс вітамінів групи В, протинабрякові препарати, седативні засоби та місцеву терапію в гострий період хвороби. Учасники першої групи разом із вищеописаним комплексним лікуванням для стабілізації дегенеративно-дистрофічних процесів отримували хондропротектор Алфлутоп.

Алфлутоп — оригінальний препарат, не має генериків. Це ін'єкційний хондропротектор, що являє собою екстракт із чотирьох видів дрібної морської риби, який містить глікозаміноглікани, у тому числі глюкуронову кислоту, хондроїтину-4- та -6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, амінокислоти та мікроелементи. Препарат чинить хондропротективну, протизапальну та антиоксидантну дію, регулює обмін речовин у хрящовій тканині.

Алфлутоп гальмує біосинтез прозапальних цитокінів: ІЛ-6 — на 16 % та ІЛ-8 — на 35 %. Протеоглікани, що входять до його складу, чинять трофічну дію та мають замішувачий ефект, вірогідно збільшуючи показники гідрофільності, висоти хряща та однорідності кісткової тканини (за даними МРТ) [4].

Алфлутоп призначався по 1 мл внутрішньом'язово щодня протягом 20 днів. Курс проводився тричі за півтора року. Упродовж усього дослідження моніторинг

стану хворих здійснювався за допомогою контролю неврологічного та соматичного статусу, а також із використанням лабораторно-інструментальних досліджень. Алергічних реакцій на препарат Алфлутоп виявлено не було. Пацієнти другої групи отримували лише комплексну терапію. Для підтвердження діагнозу та вивчення стану різних відділів хребта використовували магнітно-резонансну томографію.

Магнітно-резонансна томографія давно зайняла місце діагностичного методу вибору за травматологічних та дегенеративних уражень хребта, а також всього спектра патології опорно-рухового апарату. Показано, що саме МРТ дозволяє із найбільшою чутливістю і специфічністю виявляти особливості порушень за дегенеративно-дистрофічних змін хребта. При цьому для візуалізації патологічного вип'ячування міжхребцевого диска, наявності спондилозу й уражень міжхребцевих суглобів, оцінки анатомічних співвідношень тіл хребців, задніх комплексів, форамінальних відділів, а також виявлення всіх рівнів, на яких присутні патологічні зміни, у першу чергу застосовують Т2-зважені імпульсні послідовності МРТ, головним чином завдяки високій чутливості в оцінці стану гідратації міжхребцевих дисків. Вважається, що МРТ-візуалізація необхідна не лише за первинного обстеження пацієнтів із дорсалгією і нейродистрофічними синдромами, а й при повторному та тривалому болювому синдромі [1].

Виділені основні синдроми контрастування дегенеративно-дистрофічних уражень поперекового відділу хребта, зокрема: ізольоване посилення Т1-зваженого ехозображення пошкоджених циркулярних волокон міжхребцевого диска, що спостерігається за прогресування його протрузійного вип'ячування (тип 1); контрастування зображення власне дискової грижі, крайових екзостозів та розташованої поряд епідуральної клітковини за грижового вип'ячування міжхребцевих дисків (тип 2). При цьому ступінь контрастованого посилення не корелює вірогідно з анатомічними параметрами й розмірами патологічного вип'ячування — це фактор, що визначає болювий синдром у ділянці ураження міжхребцевого диска [2].

Магнітно-резонансну томографію виконували на апараті Siemens SIENET Magic View 300 (0,24 Т) за стандартними протоколами дослідження поперекового відділу хребта. Даний метод дав змогу оцінити кількість дегідратованих дисків до лікування та кількість дегідратованих дисків через пів року після курсів лікування.

Таблиця 1. Розподіл спостережень залежно від інтенсивності болювого синдрому за NPS/ВАШ

Бали за NPS/ВАШ	Кількість спостережень			
	1-ша група		2-га група	
	Абс.	%	Абс.	%
8–10	4	13,3	4	13,3
4–7	23	76,7	22	73,4
0–3	3	10,0	4	13,3
Усього	30	100,0	30	100,0

Таблиця 2. Результати клініко-неврологічного обстеження за ВАШ

Досліджувані групи	Середній бал за ВАШ		
	До лікування	Після лікування	Δ , %
1-ша група (з Алфлутопом)	4,6	2,3	50
2-га група (без Алфлутопу)	4,77	4,1	15

Для оцінки больового синдрому була використана візуальна аналогова шкала (ВАШ) від 1 до 10 см, модифікація вербальної оціночної шкали, яку застосовували для оцінки загального стану пацієнтів, ефективності та переносимості лікування. Больові відчуття за ВАШ оцінювалися як хворим, так і лікарем. Оцінку болю за ВАШ проводили на початку дослідження та наприкінці, що дало змогу оцінити динаміку сприйняття пацієнтом своїх больових відчуттів під час дослідження.

Результати

На підставі клініко-неврологічного та інструментального методів обстеження в 60 пацієнтів був діагностований остеохондроз різного ступеня вираженості та больовий синдром різної інтенсивності, що значно обмежував рухову активність.

Рівень больового синдрому в обох групах мав найбільш яскраву динаміку. Дані дослідження показали, що застосування препарату Алфлутоп у хворих з остеохондрозом у першій групі зменшує вираженість больового синдрому на 50 % — із 4,6 до 2,3 бала. У другій групі больовий синдром зменшився з 4,77 лише до 4,1 бала (15 %) за той самий період. Результати клініко-неврологічного обстеження до початку лікування та через пів року після терапії наведені в табл. 2.

Отримані дані свідчать про те, що завдяки проведеному лікуванню в учасників дослідження першої групи регресування корінцевої симптоматики проявлялося зменшення больового синдрому та зниженням болючості паравертебральних м'язів порівняно з другою групою пацієнтів.

Після лікування у першій групі вираженість дегідратації міжхребцевих дисків поперекової ділянки зростає з 36,67 % (55 дисків у кожній групі) до 47,3 % (71 диск) порівняно з другою групою учасників, у якій цей показник із 36,67 % (55 уражених дисків у групі) зріс до 58 % (87 уражених дисків). Результати клініко-неврологічного обстеження до початку лікування та через пів року після останнього курсу терапії обох груп наведені в табл. 3 та на рис. 1.

Отримані дані свідчать про протекторний вплив Алфлутопу на ступінь дегідратації міжхребцевих дисків та про помірний вплив на динаміку захворювання. Згідно з результатами досліджень за допомогою методу магнітно-резонансної томографії, зростання кількості дегідратованих міжхребцевих дисків було в обох групах, але у першій групі їх кількість була на 18,4 % менша порівняно з другою групою. Це дає змогу припустити позитивний ефект препарату Алфлутоп на ступінь дегідратації міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта.

Аналіз картини МР-томографії поперекового відділу хребта в усіх наших пацієнтів засвідчив, що патологічне випинання диска мало характер циркулярної протрузії без критичної компресії (стенозу) спинномозкового каналу або форамінальних отворів. У всіх випадках висота стояння диска в просвіті не перевищувала 12 мм. При оцінці результатів МРТ із контрастним посиленням і, зокрема, характеру накопичення контрасту-парамагнетика у двох пацієнтів із загостренням поперекового остеохондрозу виділяли особливості візуальної картини патології — візуальні синдроми акумуляції контрасту-парамагнетика в ділянці власне міжхребцевого диска та прилеглих анатомічних структур.

Пацієнт П. працював вантажником на підприємстві протягом 2 років. Часто переносив вантажі великої ваги та працював понаднормово для виконання зазначеної

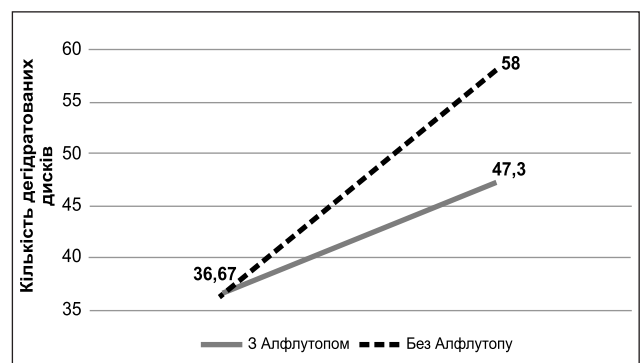


Рисунок 1. Результати клініко-неврологічного дослідження дегідратованих дисків

Таблиця 3. Результати клініко-неврологічного дослідження дегідратованих дисків

Досліджувані групи	Кількість дегідратованих дисків, n		Кількість дегідратованих дисків, %	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1-ша група (з Алфлутопом)	55	71	36,67	47,3
2-га група (без Алфлутопу)	55	87	36,67	58,00

підприємством норми. Унаслідок довготривалого надмірного навантаження на поперековий відділ хребта в пацієнта розвинулася протрузія міжхребцевого диска L5-S1. Пацієнту були виконані 3 МРТ-знімки з різни-

цею пів року — на початку, у середині та наприкінці дослідження (рис. 2).

Перше обстеження, міжхребцевий диск L5-S1: будова міжхребцевого диска негомогенна, інтенсивність сигналу — проміжний (сірий). Чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — границя відсутня. Висота міжхребцевого диска — звичайна або трохи зменшена.

Друге обстеження, міжхребцевий диск L5-S1: будова міжхребцевого диска негомогенна, інтенсивність сигналу — проміжний (сірий). Чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — границя відсутня. Висота міжхребцевого диска — звичайна або трохи зменшена.

Третє обстеження, міжхребцевий диск L5-S1: будова міжхребцевого диска негомогенна, інтенсивність сигналу — проміжний (сірий). Чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — границя відсутня. Висота міжхребцевого диска — звичайна або трохи зменшена. **Висновок:** перше, друге та третє обстеження — міжхребцевий диск L5-S1 дегенеративно змінений, IV стадія за Pfitzman, стан дисків після використання препарату Алфлутоп не погіршився. Зміни незначні.

Пацієнт Ш., 58 років, протягом 15 років страждав від ожиріння III ступеня. Спосіб життя малорухливий, пацієнт палить. Протягом тривалого часу надмірна вага спричиняла тиск на хребет, унаслідок чого розвинулася протрузія міжхребцевих дисків L4-L5 та L5-S1, були виконані 2 МРТ з різницею пів року (рис. 3).

Перше обстеження, міжхребцевий диск L4-L5: структура міжхребцевого диска негомогенна, інтенсивність сигналу — гіперінтенсивний (білий), чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — чітка границя, висота міжхребцевого диска — нормальна.

Перше обстеження, міжхребцевий диск L5-S1: структура міжхребцевого диска гомогенна, інтенсивність сигналу — гіперінтенсивний (білий), чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — чітка границя, висота міжхребцевого диска — нормальна.

Друге дослідження, міжхребцевий диск L4-L5: структура міжхребцевого диска негомогенна, інтенсивність сигналу — гіперінтенсивний (білий), чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — чітка границя, висота міжхребцевого диска — нормальна.

Друге дослідження, міжхребцевий диск L5-S1: структура міжхребцевого диска гомогенна, інтенсивність сигналу — гіперінтенсивний (білий), чіткість розділення фіброзного кільця та пульпозного ядра — чітка границя, висота міжхребцевого диска — нормальна.

Висновок. Перше обстеження: міжхребцевий диск L4-L5 дегенеративно змінений, стадія II за Pfitzman. Міжхребцевий диск L5-S1 дегенеративно змінений, стадія I за Pfitzman. Друге обстеження: міжхребцевий диск L4-L5 дегенеративно змінений, стадія II за Pfitzman, міжхребцевий диск L5-S1 дегенеративно змінений, стадія I за Pfitzman. Стан дисків після використання Алфлутопу не погіршився. Зміни незначні.

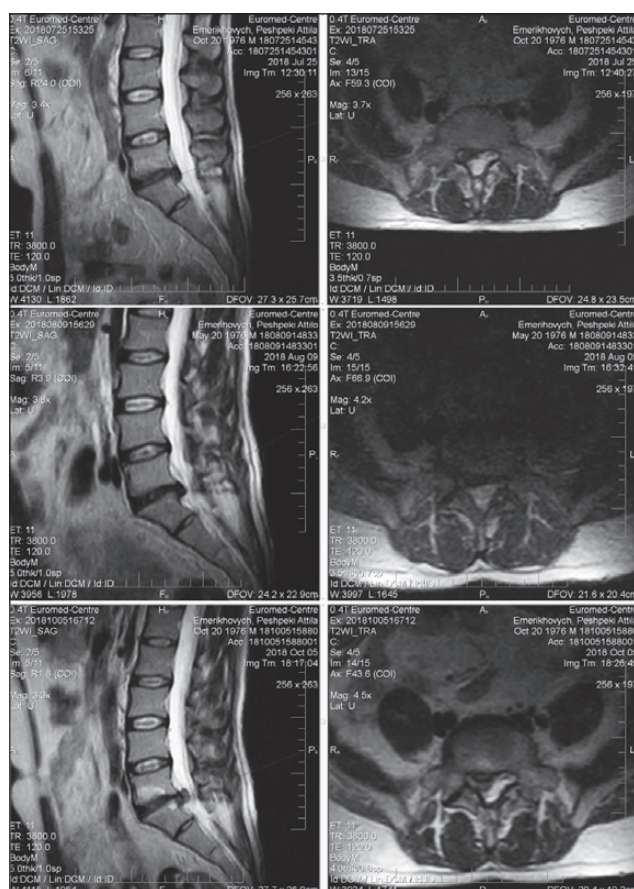


Рисунок 2. МРТ пацієнта П.

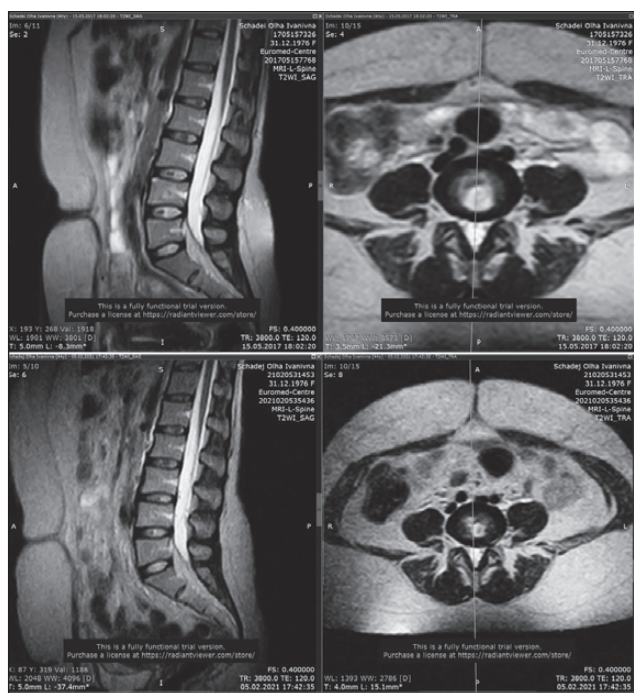


Рисунок 3. МРТ пацієнта Ш.

Висновки

1. Результати проведеного дослідження виявили, що препарат Алфлутоп ефективний для лікування остеохондрозу. Про це свідчить динаміка інтенсивності болю за ВАШ у першій групі досліджуваних (табл. 2). Водночас у другій групі досліджуваних позитивна динаміка больового синдрому не виявлялась. У дослідженні також було виявлене поліпшення рухових функцій у пацієнтів 1-ї групи, що є важливим фактором профілактики рецидивів та хронізації процесу.

2. Перепарат Алфлутоп використовувався для різних вікових груп без негативного ефекту на інші органи та системи, що дозволяє широко його застосовувати.

3. Препарат Алфлутоп проявив ефект стимуляції процесів регенерації й помірного зниження процесів дегенерації та дегідратації міжхребцевих дисків (табл. 2, 3, рис. 1–3), звичайно, необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Kranenburg H.-J.C., Hazewinkel H.A.W., Meij B.P. Naturally Occurring Spinal Hyperostosis in Dogs as a Model for Human Spinal Disorders. *ILAR Journal*. 2014. 55(1). 150–163.

2. Свищенко А.В., Алифирова В.М., Вусик Е.А., Усов В.Ю. Топическая диагностика обострений поясничного остеохондроза средствами контрастированной МРТ-томографии. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. 28(2). 48–55.

3. <http://www.mif-ua.com/archive/article/21545>

4. <https://www.apteka.ua/article/115290>

5. <https://health-ua.com/article/5249-alfutop-u-lkuvann-bo-lovih-sindromv--v-oblast-spini>

6. <https://cyberleninka.ru/article/n/alfutop-v-sovremennoy-simptom-modifitsiruyushey-terapii-osteoartrita/viewer>

Отримано/Received 19.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2021 ■

M.M. Oros, H.M. Salamova, N.M. Kampov, A.O. Pavlyk, O.O. Semerenko, L.L. Sychevska, T.D. Yusypovych
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

The effectiveness of Alflutop in vertebral neurology

Abstract. Alflutop is the standardized sterile extract of marine fish, similar in composition to the matrix of hyaline cartilage, manufactured by Biotechnos S.A. (Romania). The question of the effectiveness of aflutop remains relevant.

Keywords: Alflutop; osteochondrosis; chondroprotector



Швейцарські стандарти якості



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMO-M-022020-015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг

Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. **Лікарська форма.** Таблетки дисперговані. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з припиненням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполлярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполлярні розлади. **Протипоказання.** Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/14222/01/01, UA/14222/01/02, UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. **Виробник:** Actavis exf./Actavis ehf, Specifar C.A./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

УДК 616.895-053.2(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237601>Марценковський Д.І.¹⁻³, Марценковський І.А.²¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАДИТ», м. Київ, Україна

Депресії у дітей та підлітків унаслідок психологічної травматизації

Резюме. У статті наведені сучасні наукові дані щодо клінічного фенотипу депресій у дітей та підлітків, які зазнали значущої психологічної травматизації в результаті воєнних дій, тероризму, природних катастроф, жорстокого поводження, фізичного та сексуального насильства. Обговорюються дані щодо поширеності депресій, зумовлених різними травматичними чинниками, коморбідності з психічними та неврологічними розладами, розглянуті можливі механізми їх взаємозв'язку, терапевтичні рекомендації. Посттравматичні депресії (ПТД) поширені серед дітей та підлітків, негативно впливають на якість життя та суттєво збільшують ризик суїциду та самоушкоджуючої поведінки. Наявність депресії погіршує прогноз перебігу посттравматичного стресового розладу, ефективність його терапії. Окремі психотерапевтичні втручання, зокрема когнітивно-поведінкова терапія та десенсибілізація рухами очей, є ефективними методами терапії ПТД. Психофармакологічні лікарські засоби (ПЛЗ), зокрема антидепресанти та стабілізатори настрою, мають обмежену доведену ефективність при ПТД у педіатричній практиці. Більший рівень доказовості має застосування цих ПЛЗ при коморбідних психічних та неврологічних розладах. **Висновки.** Депресія у дітей та підлітків внаслідок психологічної травматизації залишається недостатньо дослідженим розладом психіки. Майбутні дослідження мають бути направлені на вивчення ефективності фармакотерапевтичних підходів до лікування посттравматичної депресії та коморбідних психічних та неврологічних розладів, що є особливо важливим для країн з низьким доступом до спеціалізованої психотерапевтичної допомоги.

Ключові слова: психологічна травма; посттравматична депресія; посттравматичний стресовий розлад; хронічний больовий розлад; психогенні неепілептичні напади; когнітивно-поведінкова терапія; десенсибілізація рухами очей; психофармакотерапія; антидепресанти; стабілізатори настрою

Вступ

Останніми десятиріччями спостерігається суттєве зростання психологічної травматизації серед дітей та підлітків у світі внаслідок зростання частоти політичного, релігійного та воєнного насильства та природних катастроф [32]. Соціально-економічні потрясіння, пов'язані з пандемією COVID-19, викликали зростання рівня домашнього насильства та зменшення активності соціальних служб у боротьбі з насильством серед неповнолітніх [9].

Дитинство та підлітковий вік є критичним періодом розвитку, під час якого малолітні особи в силу свого фі-

зичного, психічного та соціального статусу залежать від дорослих, потребують їх підтримки і захисту. Недостатній рівень дозрівання головного мозку, незавершеність формування особистості, несформованість стратегій подолання стресу роблять дітей та підлітків особливо вразливими до стресу, зумовлюють «травматичну» траєкторію їх подальшого розвитку [88].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та депресії, зумовлені психологічною травматизацією (ПТД), є найпоширенішими психічними розладами, які виникають у відповідь на психологічну травму [8, 84]. Наявність останньої у підлітків пов'язана зі знач-

ними негативними наслідками в короткотривалій та довготривалій перспективі: зниження академічної успішності [34], збільшення ризику зловживання психоактивними речовинами [78, 82], суїцидального ризику [20, 40], зниження якості життя [45]. Депресії у дітей та підлітків, які зазнали психологічної травматизації, незважаючи на їх важливу суспільну та медичну значущість, на відміну від ПТСР часто залишаються не діагностованими, зокрема рідко має місце подвійна діагностика ПТСР та ПТД [19, 85]. Рання травматизація в дитинстві пов'язана зі значно вищим ризиком маніфестації депресивного розладу до 18-річного віку порівняно з дітьми, які не були психологічно травмовані [44].

У нашому огляді літератури наведені дані щодо поширеності депресій після психологічної травматизації, факторів ризику розвитку депресій після травматизації, описані найпоширеніші клінічні фенотипи педіатричних депресій після психічної травматизації, зокрема випадки подвійної діагностики ПТД та інших психічних та неврологічних розладів, терапевтичні стратегії для ПТД дітей та підлітків з урахуванням їх коморбідності.

Епідеміологія

Дані щодо поширеності депресій унаслідок перенесеної травматизації суттєво відрізняються залежно від виду травмуючої події, часу з моменту травматизації та гендерного складу вибірки. Так само результати кожного із досліджень необхідно обережно розглядати в контексті доступу постраждалого населення до ресурсів, своєчасності та обсягу надання первинної допомоги, культуральних особливостей, інших факторів, які могли діяти як захисні або як фактори ризику формування психопатології.

Травматизація внаслідок природних катастроф та стихійного лиха

Природні катаклізми та стихійні лиха є одними із найбільш тяжких травматичних факторів, дія яких супроводжується високою кількістю одночасно постраждалих, руйнацією навколишньої інфраструктури, що не дозволяє вчасно надавати необхідну психологічну та соціальну підтримку. За результатами різних досліджень, поширеність депресій у різних популяціях, що потерпали від природних катаклізмів, навіть за умов однакової вираженості травматичних факторів сильно відрізнялася.

В одному із досліджень були рандомізовані понад 2000 підлітків віком від 12 до 17 років, які проживали в регіонах, що постраждали від численних торнадо навесні 2011 року, серед них критерієм депресивного розладу відповідало 7,5 % осіб [1]. У іншому дослідженні впливу наслідків землетрусу у Китаї на психічне здоров'я підлітків встановлено, що 64,5 % з них страждали на депресивний розлад [62]. При дослідженні схожої когорти підлітків, які постраждали від землетрусу в Еквадорі, через 9 місяців після катастрофи поширеність депресій, відповідно до діагнос-

тичних критеріїв DSM IV, становила 28,5 % [22]. Через 18 місяців після лісової пожежі в Канаді депресивні прояви були діагностовані у 31 % постраждалих підлітків, принаймні 17 % з них мали депресію середнього ступеня тяжкості [5].

Травматизація внаслідок терористичних нападів та воєнних дій

Більшість досліджень поширеності депресивних розладів серед дітей та підлітків, які постраждали від воєнних дій, були проведені на когортах переселенців у країнах Західної Європи. Лише окремі дослідження були проведені безпосередньо в країнах, де відбувалися воєнні дії. У метааналізі результатів досліджень робиться наголос на тому, що переміщення до інших країн може бути додатковим травматичним фактором, зокрема пов'язаним з труднощами опанування мовою, адаптацією до нового культурального середовища, наслідком расової дискримінації, перепонами в отриманні легального статусу біженців та тимчасово переміщених осіб [17, 56].

Від 23,7 до 47 % дітей та підлітків з когорти біженців, переміщених із Сирії до країн Західної Європи, відповідали критеріям депресивного розладу [28, 31, 68]. При дослідженні когорти дітей, які були тимчасово переміщені із зони воєнних дій на Сході України, критеріям депресивного розладу відповідали 37,1 % потерпілих [84]. Дослідження ліванських дітей та підлітків, які постраждали від воєнних дій, проведене через тиждень після закінчення воєнних дій, встановило поширеність депресії на рівні 26 % [33].

Іншою значущою проблемою під час війни є травматизація неповнолітніх, які безпосередньо брали участь у воєнних діях. Дослідження колишніх дітей-солдатів Ісламської держави Іраку та Леванту (ІДІЛ) встановило, що близько 45 % з них страждали на депресію [37].

Дослідження дітей та підлітків, які стали жертвами терористичних актів, виявило значно вищі показники поширеності депресивних розладів порівняно із загальною популяцією. Через місяць після терористичного акту з 90 підлітків, що стали учасниками цієї події, у 23 (25,6 %) діагностували епізод депресивного розладу [71]. Дослідження підлітків, які постраждали від терористичної атаки в Утої, встановило високий рівень депресивних симптомів, симптомів соматизації та значне зниження академічної успішності через 5 та 15 місяців після терористичного акту [74]. Високий рівень поширеності депресивних симптомів спостерігався і серед дітей, які були жертвами терористичного акту в Беслані [54].

Травматизація внаслідок жорстокого поводження, фізичного та сексуального насильства

Значна кількість досліджень вказують на роль травматизації внаслідок перенесеного жорстокого поводження, емоційного та фізичного насильства як фактора ризику розвитку психічних розладів у дорослому віці [15], лише невелика частина з них досліджує ризик

розвитку психопатологічних проявів у дітей та підлітків у короткотривалій перспективі.

При дослідженні 191 дитини віком від 7 до 17 років, які зазнали сексуального насильства, депресивний розлад через місяць після наруги діагностовано у 85,4 % випадків [55]. Серед 387 дітей та підлітків, які були жертвами торгівлі людьми та сексуальної експлуатації, 56 % страждали на депресію, 12 % демонстрували самоушкоджуючу поведінку [36]. Дослідження 31 підлітка, які були жертвами зґвалтування, встановило, що 22,6 % з них мали депресію через місяць після травматизації [60].

Фактори ризику та захисні фактори при травматичних депресіях

Дослідження стресасоційованих розладів, включно із депресією після психологічної травматизації, вказують на наявність у їх патогенезі комплексної взаємодії між генетичними факторами та факторами зовнішнього середовища [3].

Генетичні фактори

У структурі відповіді на стрес задіяні декілька систем організму, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (HPA axis) та клітини зони блакитної плями головного мозку (corpus coeruleus). Останні повногеномні дослідження (GWAS) резильєнтності до стресу встановили низку генів-кандидатів: COMT (catechol-O-methyltransferase), ген — транспортер серотоніну (SLC6A4), нейропептид Y (NPY). З генетичним поліморфізмом DCLK2, KLHL36 та SLC15A5 генів пов'язують зменшення резильєнтності до стресу та підвищення ризику розвитку стресасоційованих розладів, включно з депресіями [49].

Соціодемографічні фактори

Наявні дослідження вказують на вплив статі як фактора ризику формування стресасоційованих депресій. У дослідженнях підлітків, які постраждали від воєнних дій у Палестині, Уганді та Україні, було встановлено прямий зв'язок між жіночою статтю та ризиком розвитку депресії [41, 59]. Аналогічний зв'язок спостерігався при дослідженнях підлітків, які зазнали травматизації внаслідок природних катастроф [13, 72]. Іншою важливою характеристикою може виступати вік травмованих дітей [1]. У постраждалих від землетрусу в Китаї підлітків, порівняно з молодшими дітьми, депресії зустрічалися більше ніж удвічі частіше [80].

Особливості та вираженість травматичного фактора

За результатами досліджень, усі види насильства можуть призводити до маніфестації депресивних розладів як у короткотривалій, так і у довготривалій перспективі. Емоційне та сексуальне насильство в дитинстві є найбільш асоційованим з подальшим розвитком депресій у підлітковому віці [12, 21].

У низці досліджень встановлено взаємозв'язок між кількістю факторів травматизації або вираженістю

впливу травматичної події та вищим ризиком розвитку ПТСР та ПТД серед дітей та молодих дорослих, які зазнали травматизації внаслідок воєнних дій [16, 42]. Турецьке дослідження дітей та підлітків з когорти переселенців встановило, що ті з них, які були свідками смертей або тяжких поранень, мали до 7 разів більший ризик розвитку психічних розладів, включно із депресією [81].

Попередня травматизація

Наявність травматизації раніше, зокрема випадків наруги над особистістю, у когорті підлітків, які постраждали від торнадо у США, втричі збільшувала ризик подальшого розвитку депресії [65].

У проспективному дослідженні постраждалих від воєнних дій було встановлено, що серед підлітків з ПТСР ризик розвитку депресії протягом року після травматизації був у 4 рази вищим, ніж серед підлітків, які зазнали травматизації, проте не мали ПТСР [48].

Психічні розлади серед членів групи первинної підтримки дитини

Наявність психічних розладів унаслідок травматизації у батьків може виступати суттєвим фактором ризику розвитку депресій у дітей, що деякі дослідники пов'язують із руйнацією нормальних стосунків у родині, втратою можливості соціальної підтримки та більшим ризиком насильства з боку людей, що належать до групи первинної підтримки [7, 35].

Серед дітей-переселенців зі Сходу України спостерігалися численні випадки, коли їх рідні виступали джерелом насильства у сім'ї. Результати одного з досліджень дозволяють пов'язати таку деформацію стосунків у родині з травматизацією та алкоголізацією батьків [84]. Австралійське дослідження сімей переселенців довело прямий зв'язок між діагностикою ПТСР і депресивного розладу у батьків та наявністю в їх дітей симптомів депресії, гіперкінетичного розладу, порушень поведінки, проблем у спілкуванні з однолітками [6].

Соціальна підтримка

У дитячому та підлітковому віці соціальна підтримка, зокрема від однолітків, виступає важливим захисним фактором для психічного благополуччя. У дослідженні боснійських підлітків відсутність соціальної підтримки з боку сімей та однолітків була пов'язана із суттєвим збільшенням ризику розвитку депресій та ПТСР [14].

Серед дітей-переселенців, постраждалих від воєнних дій, часто спостерігається високий рівень соціальної дезадаптації родин, у зв'язку з чим багато дітей не отримують підтримки психологічних та соціальних служб [48]. У дослідженні дівчат-підлітків, які були жертвами повені, встановлено, що відсутність спеціалізованої психологічної допомоги та психосоціальної підтримки може бути пов'язана з вищим ризиком формування фенотипу будь-якого психічного розладу, включно з депресією [73].

Коморбідність з психічними та неврологічними розладами

Травматичний досвід, пережитий у дитячому та підлітковому віці, виступає предиктором розвитку психічних та неврологічних розладів у короткотривалій та довгостроковій перспективі. Серед дітей, які зазнали тяжкої психологічної травматизації, зазвичай спостерігаються наслідки у вигляді коморбідних розладів [84].

Посттравматичний стресовий розлад

Посттравматичний стресовий розлад та депресія є найбільш поширеними розладами, які розвиваються у відповідь на психічну травматизацію. Відповідно до результатів численних досліджень, рівень коморбідності між обома розладами може досягати 50 % [2, 87].

Можливий взаємозв'язок між ПТСР та депресією описується кількома моделями: 1) симптоми ПТСР та депресії з'являються та змінюються синхронно з часом у відповідь на дію третього фактора, який впливає на обидва розлади; 2) ПТСР є тригером розвитку депресії, що пов'язано зі змінами в стратегіях подолання стресу та появою негативних когніцій унаслідок тривожних симптомів; 3) депресія є предиктором розвитку ПТСР, що може бути результатом втрати резильєнтності [69].

Наявність депресій при ПТСР негативно впливає на перебіг останнього, збільшує ризик суїциду та знижує ефективність психологічних терапевтичних утручань [23, 29].

Хронічний больовий розлад

Серед дітей та підлітків, госпіталізованих у зв'язку зі скаргами на хронічний біль, встановлено високу частоту емоційного, сексуального насильства та поширеності коморбідних депресій [27].

Характер взаємодії між депресією та хронічним больовим розладом у педіатричній популяції точно не вивчений, окремі дослідження вказують на роль депресії у формуванні хронічного болю. Зокрема, у проспективному дослідженні підлітків із травматичним ураженням головного мозку було встановлено, що наявність депресії через 3 місяці після травми була предиктором наявності хронічного болю через 36 місяців [76]. У низці досліджень у дорослих доведена роль депресії як модератора вираженості хронічного больового розладу [66]. У канадському дослідженні була доведена роль депресії як медіатора між хронічними мігренозними болями та травматизацією підлітків унаслідок дисфункційних стосунків у родині, зокрема жорстокого стилю виховання [26].

В іншому дослідженні показано, що наявність хронічного больового розладу в підлітковому віці може призводити до неконтрольованого вживання наркотичних анальгетиків як у підлітковому, так і у дорослому віці [25].

Психогенні неепілептичні судоми

Дисоціативні розлади, включно з психогенними неепілептичними судомами, можуть розвиватися у дорослих та підлітків у відповідь на перенесену психологічну травму. Психогенні неепілептичні судоми можуть маніфестувати одночасно з депресією, як відповідь на психотравмуючу ситуацію, або самі безпосередньо збільшувати ймовірність подальшого розвитку депресивних розладів.

У 75 % дівчат та молодих жінок єзиди, які побували у полоні ІДІЛ, були діагностовані депресії, у 43 % психогенні судоми. Наявність в анамнезі травматизації (сексуального та емоційного насильства) була фактором ризику розвитку обох розладів [38]. Високий рівень коморбідності між психогенними неепілептичними судомами та депресією у дітей та підлітків був встановлений і в низці інших досліджень жертв насильства [64, 79].

Труднощі діагностики дисоціативних порушень при травматизації часто зумовлюють необґрунтоване застосування лікарських засобів, поліпрагмазію [68].

Травматичне ушкодження головного мозку

Травматичне ушкодження головного мозку (ГМ) є значущою проблемою у світі та спостерігається щорічно у 2,5 % дітей та молодих дорослих. Найпоширенішими причинами травматичного ушкодження ГМ серед підлітків є жорстоке насильство, дорожньо-транспортні катастрофи та контактні види спорту [52].

Наявність травматичного ушкодження головного мозку порівняно з іншими травмами значно збільшує ризик розвитку психічних розладів. У проспективному порівняльному дослідженні діти та підлітки з травматичними ушкодженнями головного мозку продемонстрували практично в 4 рази вищий ризик розвитку психічних розладів у перші 3 місяці після травми порівняно з дітьми, які мали ортопедичні ушкодження [51]. Депресії є найпоширенішими розладами психіки та поведінки, які зустрічаються у дітей та підлітків з травматичним ушкодженням головного мозку, рівень їх коморбідності коливається у діапазоні 30–50 % [43].

Взаємозв'язок між травматичним ушкодженням головного мозку та депресією у педіатричній популяції точно невідомий. Низка досліджень у дорослих припускають, що висока коморбідність є наслідком порушення міжнейронних зв'язків унаслідок пошкодження мозкової тканини [30]. З іншого боку, депресія може бути наслідком зниження активності та втрати захисних факторів, зокрема можливості спілкуватися з однолітками та відвідувати школу, через перенесену травму [50].

Наявність депресій при травматичному ушкодженні головного мозку є предиктором нижчої якості життя та більшого ризику розвитку хронічних больових синдромів [77].

Терапія

Основні виклики надання допомоги дітям та підліткам, які постраждали від психологічної травми, пов'язані з неможливістю швидко розгорнути систе-

му психологічної та психіатричної допомоги. Країни з низьким та середнім рівнем доходу часто мають обмежені ресурси, зокрема відсутній кваліфікований персонал для вчасного проведення кризових втручань, які мають вирішальне значення для запобігання формуванню негативних наслідків травматизації: депресивних, тривожних розладів, маніфестації епілептичного процесу [48, 61].

Допомога дітям та підліткам, які постраждали внаслідок перенесеної психологічної травми, складається з кризових втручань безпосередньо після травми та подальшої високоспеціалізованої психологічної та психіатричної допомоги залежно від індивідуальних потреб дитини.

Окремі форми психотерапевтичних втручань продемонстрували свою ефективність при терапії посттравматичних та депресивних симптомів унаслідок психологічної травматизації у дітей та підлітків.

В метааналітичному дослідженні травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія (ТФ-КПТ) продемонструвала найкращу ефективність при терапії симптомів депресії внаслідок психологічної травматизації з середнім узагальненим значенням терапевтичного ефекту (Cohen's $d = 0,6$) [11]. Ефективність терапії суттєво не відрізнялася залежно від типу травмуючого фактора та гендерних особливостей вибірки. Рандомізоване контрольоване дослідження групової форми ТФ-КПТ серед підлітків-солдатів, проведене у Демократичній Республіці Конго, продемонструвало ефективність терапії при посттравматичних, депресивних та тривожних симптомах, її здатність поліпшувати просоціальну поведінку порівняно з контрольною групою, яка очікувала на терапевтичні втручання [53]. В іншому дослідженні дівчат-підлітків, які зазнали сексуального насильства, група, яка отримувала ТФ-КПТ, продемонструвала значну редукцію симптомів ПТСР, ПТД та тривоги [58].

Окремі порівняльні дослідження вказують на нижчу ефективність психотерапевтичних втручань, зокрема ТФ-КПТ, у дітей та підлітків за наявності коморбідних психічних розладів [23]. При дослідженні порівняльної ефективності ТФ-КПТ та фармакотерапії флуоксетином у підлітків, які постраждали від воєнних дій, була встановлена обернено-пропорційна залежність між ефективністю ТФ-КПТ та тяжкістю симптомів депресії [83].

Окремі дані свідчать про ефективність десенсибілізації та репроцесингу рухами очей (EMDR) як ефективної форми терапії для редукції посттравматичних та депресивних симптомів унаслідок травматизації [75], проте ці результати потребують подальших підтверджень у різних популяціях на різних когортах дітей.

Психотропні (ПЛЗ) та протиепілептичні лікарські засоби не належать до терапії першого вибору у дітей, які зазнали психологічної травматизації, проте можуть бути рекомендовані за наявності окремих коморбідних розладів та за відсутності доступу до високоспеціалізованої психотерапевтичної допомоги [4].

Більшість досліджень ефективності ПЛЗ у дітей та підлітків після травматизації мали на меті оцінювання їх ефективності при лікуванні симптомів ПТСР [57]. Окремі дослідження вказують на безпечність та ефективність флуоксетину при терапії депресивних симптомів при ПТСР у дітей та підлітків, які зазнали травматизації під час воєнних дій [46, 47].

Антидепресантом, рекомендованим для терапії ПТД у дітей та підлітків, також є есциталопрам. Цей ЛЗ рекомендований Управлінням по контролю за лікарськими та харчовими продуктами США для використання у педіатричній практиці з 12-річного віку. Есциталопрам продемонстрував свою ефективність у підліткової популяції для терапії уніполярної депресії та тривожних розладів [70]. На перспективність використання ЛЗ у підлітків із ПТД вказують останні дослідження на тваринних моделях стресасоційованих депресій [19].

Низка невеликих досліджень вказують на можливість використання трициклічних антидепресантів при лікуванні хронічних больових синдромів у дітей та підлітків з ПТСР [24].

За наявності коморбідного до депресії травматичного ушкодження головного мозку, при появі чи за наявності в анамнезі епілептичних нападів рекомендоване застосування протиепілептичних лікарських засобів.

В одному з досліджень продемонстрована ефективність застосування леветирацетаму для профілактики виникнення судом посттравматичного генезу, встановлено значно нижчу поширеність випадків судом після профілактичної терапії (9 %) порівняно з подібними когортами, дослідженими іншими авторами [39]. Застосування леветирацетаму не супроводжувалося побічними ефектами, пов'язаними з конкурентною взаємодією з іншими лікарськими засобами, виявилось значно безпечнішим, краще переносилося порівняно з фенітоїном [63].

Обмежені дані свідчать про ефективність використання ламотриджину при емоційно-вольових порушеннях у молодих пацієнтів з патологічним сміхом і/або патологічним плачем після травматизації [10]. За межами офіційних рекомендацій ламотриджин часто застосовують при поведінкових порушеннях, таких як роздратування, імпульсивність, гнівливість з автоагресивною та руйнівною поведінкою, для терапії депресивних та тривожних розладів при епілепсіях, розладів аутистичного спектра, при гіперкінетичному (з дефіцитом уваги та гіперактивністю), межовому особистісному розладах [86].

Призначення габапентину та прегабаліну, які продемонстрували свою ефективність для лікування фантомних болів та болю при деяких генетичних та метаболічних синдромах, може бути ефективним у дітей та підлітків із хронічними болями після психологічної травматизації [24].

Висновки

Незважаючи на поширеність та високий ризик суїцидів та самоушкоджень, зумовлені дією травматичних факторів педіатричні депресії залишаються

недостатньо дослідженим розладом психіки. Майбутні дослідження мають бути направлені на вивчення ефективності нейрофармакологічних ЛЗ при лікуванні ПТД та коморбідних психічних та неврологічних розладів, що є особливо важливим для країн з низьким доступом до спеціалізованої психотерапевтичної допомоги. Флуоксетин, тимоаналептичні лікарські засоби нової генерації (есциталопрам, сертралін, вортіоксетин) потребують дослідження їх ефективності при різних варіантах генетичного поліморфізму фармакодинаміки, при різних фенотипах ПТД. Потрібні також подальші дослідження можливостей застосування леветирацетаму та ламотриджину для профілактики тяжкої емоційної дизрегуляції при травматизації у дітей та підлітків.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Adams Z.W., Sumner J.A., Danielson C.K., McCauley J.L., Resnick H.S., Grös K., Paul L.A., Welsh K.E., Ruggiero K.J. Prevalence and predictors of PTSD and depression among adolescent victims of the Spring 2011 tornado outbreak. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014. 55(9). 1047-1055. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12220>.
2. Adams Z.W., Danielson C.K., Sumner J.A., McCauley J.L., Cohen J.R., Ruggiero K.J. Comorbidity of PTSD, Major Depression, and Substance Use Disorder Among Adolescent Victims of the Spring 2011 Tornadoes in Alabama and Joplin, Missouri. *Psychiatry*. 2015. 78(2). 170-185. <https://doi.org/10.1080/00332747.2015.1051448>.
3. Arnau-Soler A., Adams M.J., Clarke T.K., MacIntyre D.J., Milburn K., Navrady L., Generation Scotland, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. A validation of the diathesis-stress model for depression in Generation Scotland. *Translational psychiatry*. 2019. 9(1). 25. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0356-7>.
4. Brent D., Cohen J.A., Strawn J. Approach to treating posttraumatic stress disorder in children and adolescents. UpToDate. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-post-traumatic-stress-disorder-in-children-and-adolescents>. 2019.
5. Brown M., Agyapong V., Greenshaw A.J., Cribben I., Brett-MacLean P., Drolet J., McDonald-Harker C., Omeje J., Mankowski M., Noble S., Kitching D.T., Silverstone P.H. Significant PTSD and Other Mental Health Effects Present 18 Months After the Fort McMurray Wildfire: Findings From 3,070 Grades 7–12 Students. *Frontiers in psychiatry*. 2019. 10. 623. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00623>.
6. Bryant R.A., Edwards B., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., Felmingham K.L., Silove D., Steel Z., Nickerson A., McFarlane A.C., Van Hooff M., Hadzi-Pavlovic D. The effect of post-traumatic stress disorder on refugees' parenting and their children's mental health: a cohort study. *The Lancet. Public health*. 2018. 3(5). E249-e258. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30051-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30051-3).
7. Bryant R.A., Edwards B., Creamer M., O'Donnell M., Forbes D., Felmingham K.L., Silove D., Steel Z., McFarlane A.C., Van Hooff M., Nickerson A., Hadzi-Pavlovic D. Prolonged grief in refugees, parenting behaviour and children's mental health. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 4867420967420. Advance online publication. 2020. <https://doi.org/10.1177/0004867420967420>.
8. Caffo E., Belaise C. Psychological aspects of traumatic injury in children and adolescents. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2003. 12(3). 493-535. [https://doi.org/10.1016/s1056-4993\(03\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s1056-4993(03)00004-x).
9. Campbell A.M. An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: Strengthening community collaborations to save lives. *Forensic Science International. Reports*. 2020. 2. 100089. <https://doi.org/10.1016/j.fsir.2020.100089>.
10. Chahine L.M., Chemali Z. Du rire aux larmes: pathological laughing and crying in patients with traumatic brain injury and treatment with lamotrigine. *Epilepsy & behavior*. 2006. 8(3). 610-615. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.01.017>.
11. Coventry P.A., Meader N., Melton H., Temple M., Dale H., Wright K., Cloitre M., Karatzias T., Bisson J., Roberts N.P., Brown J., Barbui C., Churchill R., Lovell K., McMillan D., Gilbody S. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020. 17(8). E1003262. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003262>.
12. Dhamayanti M., Novianthari A., Masdiani N., Pandia V., Sekarwana N. The association of depression with child abuse among Indonesian adolescents. *BMC pediatrics*. 2020. 20(1). 313. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02218-2>.
13. Du N., Zhou P., SiTu M.J., Zhu C.Z., Huang Y. Post-traumatic stress disorder and depression symptoms of adolescents survived from a seriously-hit area in China: A 3-year follow-up study. *Psychiatry research*. 2019. 273. 288-295. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.063>.
14. Duraković-Belko E., Kulenović A., Dapić R. Determinants of posttraumatic adjustment in adolescents from Sarajevo who experienced war. *Journal of clinical psychology*. 2003. 59(1). 27-40. <https://doi.org/10.1002/jclp.10115>.
15. Edwards V.J., Holden G.W., Felitti V.J., Anda R.F. Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *The American journal of psychiatry*. 2003. 160(8). 1453-1460. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1453>.
16. Ertl V., Pfeiffer A., Schauer-Kaiser E., Elbert T., Neuner F. The challenge of living on: psychopathology and its mediating influence on the readjustment of former child soldiers. *PloS one*. 2014. 9(7). E102786.
17. Fazel M., Reed R.V., Panter-Brick C., Stein A. Mental health of displaced and refugee children resettled in high-income countries: Risk and protective factors. *The Lancet*. 2012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60051-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60051-2).
18. Flory J.D., Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015. 17(2). 141-150. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/jflory>.
19. Furuse K., Ukai W., Hashimoto E., Hashiguchi H., Kigawa Y., Ishii T., Tayama M., Deriha K., Shiraishi M., Kawanishi C. Antidepressant activities of escitalopram and blonanserin on prenatal and adolescent combined stress-induced depression model: Possible role of neurotrophic mechanism change in serum and nucleus accumbens. *Journal of affective disorders*. 2019. 247. 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.007>.
20. Galaif E.R., Sussman S., Newcomb M.D., Locke T.F. Suicidality, depression, and alcohol use among adolescents: a review

of empirical findings. *International journal of adolescent medicine and health*. 2007. 19(1). 27-35. <https://doi.org/10.1515/ijamh.2007.19.1.27>.

21. Gardner M.J., Thomas H.J., Erskine H.E. The association between five forms of child maltreatment and depressive and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Child abuse & neglect*. 2019. 96. 104082. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104082>.

22. Gerstner R., Lara-Lara F., Vasconez E., Viscor G., Jarvin J.D., Ortiz-Prado E. Earthquake-related stressors associated with suicidality, depression, anxiety and post-traumatic stress in adolescents from Muisne after the earthquake 2016 in Ecuador. *BMC psychiatry*. 2020. 20(1). 347. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02759-x>.

23. Goldbeck L., Muche R., Sachser C., Tutus D., Rosner R. Effectiveness of Trauma-Focused Cognitive Behavioral Therapy for Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial in Eight German Mental Health Clinics. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2016. <https://doi.org/10.1159/000442824>.

24. Grégoire M.C., Finley G.A. Drugs for chronic pain in children: a commentary on clinical practice and the absence of evidence. *Pain research & management*. 2013. 18(1). 47-50. <https://doi.org/10.1155/2013/402863>.

25. Groenewald C.B., Law E.F., Fisher E., Beals-Erickson S.E., Palermo T.M. Associations Between Adolescent Chronic Pain and Prescription Opioid Misuse in Adulthood. *The journal of pain*. 2019. 20(1). 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.007>.

26. Hammond N.G., Orr S.L., Colman I. Early Life Stress in Adolescent Migraine and the Meditational Influence of Symptoms of Depression and Anxiety in a Canadian Cohort. *Headache*. 2019. 59(10). 1687-1699. <https://doi.org/10.1111/head.13644>.

27. Ibeziko P., Randall E., Vassilopoulos A., Choi C., Thomson K., Ribeiro M., Fernandes S., Thom R., Bujoreanu S. Prevalence, Patterns, and Correlates of Pain in Medically Hospitalized Pediatric Patients With Somatic Symptom and Related Disorders. *Psychosomatics*, S0033-3182(20)30146-8. 2020. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.008>.

28. Javanbakht A., Rosenberg D., Haddad L., Arfken C.L. Mental Health in Syrian Refugee Children Resettling in the United States: War Trauma, Migration, and the Role of Parental Stress. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2018. 57(3). 209-211. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.013>.

29. Jensen T.K., Holt T., Ormhaug S.M. A Follow-Up Study from a Multisite, Randomized Controlled Trial for Traumatized Children Receiving TF-CBT. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2017. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0270-0>.

30. Jorge R., Robinson R.G. Mood disorders following traumatic brain injury. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2003. 15(4). 317-327. <https://doi.org/10.1080/09540260310001606700>.

31. Kandemir H., Karataş H., Çeri V., Solmaz F., Kandemir S.B., Solmaz A. Prevalence of war-related adverse events, depression and anxiety among Syrian refugee children settled in Turkey. *European child & adolescent psychiatry*. 2018. 27(11). 1513-1517. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1178-0>.

32. Kar N. Depression in Youth Exposed to Disasters, Terrorism and Political Violence. *Current Psychiatry Reports*. 2019. 21(8). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1061-9>.

33. Karam E.G., Fayyad J., Karam A.N., Melhem N., Mneimneh Z., Dimassi H., Tabet C.C. Outcome of depression and anxiety

after war: a prospective epidemiologic study of children and adolescents. *Journal of traumatic stress*. 2014. 27(2). 192-199. <https://doi.org/10.1002/jts.21895>.

34. Khesht-Masjedi M.F., Shokrgozar S., Abdollahi E., Habiabi B., Asghari T., Ofoghi R.S., Pazhooman S. The relationship between gender, age, anxiety, depression, and academic achievement among teenagers. *Journal of family medicine and primary care*. 2019. 8(3). 799-804. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_103_18.

35. Kiliç C., Kiliç E.Z., Aydin I.O. Effect of relocation and parental psychopathology on earthquake survivor-children's mental health. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011. 199(5). 335-341. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182174ffa>.

36. Kiss L., Yun K., Pocock N., Zimmerman C. Exploitation, Violence, and Suicide Risk Among Child and Adolescent Survivors of Human Trafficking in the Greater Mekong Subregion. *JAMA pediatrics*. 2015. 169(9). E152278. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2278>.

37. Kizilhan J.I., Noll-Hussong M. Post-traumatic stress disorder among former Islamic State child soldiers in northern Iraq. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2018. 213(1). 425-429. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.88>.

38. Kizilhan J.I., Steger F., Noll-Hussong M. Shame, dissociative seizures and their correlation among traumatised female Yazidi with experience of sexual violence. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2020. 216(3). 138-143. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.2>.

39. Kolf M.J., McPherson C.C., Kniska K.S., Luecke C.M., Lahart M.A., Pineda J.A. Early Post-traumatic Seizure Occurrence in Pediatric Patients Receiving Levetiracetam Prophylaxis With Severe Traumatic Brain Injury. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*. 2020. 25(3). 241-245. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.241>.

40. Kroning M., Kroning K. Teen Depression and Suicide, A SILENT CRISIS. *Journal of Christian nursing: a quarterly publication of Nurses Christian Fellowship*. 2016. 33(2). 78-86. <https://doi.org/10.1097/CNJ.0000000000000254>.

41. Koltveit S., Lange-Nielsen I.I., Thabet A.A., Dyregrov A., Pallesen S., Johnsen T.B., Laberg J.C. Risk factors for PTSD, anxiety, and depression among adolescents in Gaza. *Journal of traumatic stress*. 2012. 25(2). 164-170. <https://doi.org/10.1002/jts.21680>.

42. Lai B.S., Auslander B.A., Fitzpatrick S.L., Podkowirow V. Disasters and Depressive Symptoms in Children: A Review. *Child & youth care forum*. 2014. 43(4). 489-504. <https://doi.org/10.1007/s10566-014-9249-y>.

43. Laliberté Durish C., Pereverseff R.S., Yeates K.O. Depression and Depressive Symptoms in Pediatric Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2018. 33(3). E18-E30. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000343>.

44. LeMoult J., Humphreys K.L., Tracy A., Hoffmeister J.A., Ip E., Gotlib I.H. Meta-analysis: Exposure to Early Life Stress and Risk for Depression in Childhood and Adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020. 59(7). 842-855. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.10.011>.

45. Lynch F.L., Dickerson J.F., Feeny D.H., Clarke G.N., MacMillan A.L. Measuring Health-related Quality of Life in Teens With and Without Depression. *Medical care*. 2016. 54(12). 1089-1097. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000581>.

46. Martsenkovsky I., Martsenkovska I., Martsenkovsky D. Fluoxetine in the Treatment of Children with PTSD. *European Psychiatry*. 2015. 30(S1). 1-1.
47. Martsenkovskyi D. A pilot study: comparison of one-year outcomes of fluoxetine vs trauma-focused cognitive behavioural therapy of war-related PTSD in children. *European Neuropsychopharmacology*. 2017. 27. S1106-S1107.
48. Martsenkovskyi D., Napryeyenko O., Martsenkovsky I. Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter? *Global Psychiatry*. 2020. 3(2). 227-240.
49. Maul S., Giegling I., Fabbri C., Corponi F., Serretti A., Rujescu D. Genetics of resilience: Implications from genome-wide association studies and candidate genes of the stress response system in post-traumatic stress disorder and depression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2020. 183(2). 77-94. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32763>.
50. Max J.E., Keatley E., Wilde E.A., Bigler E.D., Schachar R.J., Saunders A.E., Ewing-Cobbs L., Chapman S.B., Dennis M., Yang T.T., Levin H.S. Depression in children and adolescents in the first 6 months after traumatic brain injury. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2012. 30(3). 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.12.005>.
51. Max J.E., Wilde E.A., Bigler E.D., MacLeod M., Vasquez A.C., Schmidt A.T., Chapman S.B., Hotz G., Yang T.T., Levin H.S. Psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury: a prospective, longitudinal, controlled study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2012. 24(4). 427-436. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12060149>.
52. McKinlay A., Grace R.C., Horwood L.J., Fergusson D.M., Ridder E.M., MacFarlane M.R. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain injury*. 2008. 22(2). 175-181. <https://doi.org/10.1080/02699050801888824>.
53. McMullen J., O'Callaghan P., Shannon C., Black A., Eakin J. Group trauma-focused cognitive-behavioural therapy with former child soldiers and other war-affected boys in the DR Congo: a randomised controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013. 54(11). 1231-1241. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12094>.
54. Moscardino U., Scrimin S., Capello F., Altoè G. Social support, sense of community, collectivistic values, and depressive symptoms in adolescent survivors of the 2004 Beslan terrorist attack. *Social science & medicine*. 2010. 70(1). 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.09.035>.
55. Mutavi T., Obondo A., Kokonya D., Khasakhala L., Mwayo A., Njiri F., Mathai M. Incidence of depressive symptoms among sexually abused children in Kenya. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2018. 12. 40. <https://doi.org/10.1186/s13034-018-0247-y>.
56. Myles P., Swenshon S., Haase K., Szeles T., Jung C., Jacob F., Rath B. A comparative analysis of psychological trauma experienced by children and young adults in two scenarios: evacuation after a natural disaster vs forced migration to escape armed conflict. *Public Health*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.03.012>.
57. Naveed S., Shaik S.N., Faquih A.E., Kumar V., Motiwala F. Psychopharmacological Treatment of Pediatric PTSD. *Psychiatric Annals*. 2020. 50(5). 209-228.
58. O'Callaghan P., McMullen J., Shannon C., Rafferty H., Black A. A randomized controlled trial of trauma-focused cognitive behavioral therapy for sexually exploited, war-affected Congolese girls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2013. 52(4). 359-369. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.01.013>.
59. Okello J., De Schryver M., Musisi S., Broekaert E., Derluyn I. Differential roles of childhood adversities and stressful war experiences in the development of mental health symptoms in post-war adolescents in northern Uganda. *BMC psychiatry*. 2014. 14. 260. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0260-5>.
60. Oshodi Y., Macharia M., Lachman A., Seedat S. Immediate and Long-Term Mental Health Outcomes in Adolescent Female Rape Survivors. *Journal of interpersonal violence*. 2020. 35(1-2). 252-267. <https://doi.org/10.1177/0886260516682522>.
61. Purgato M., Gastaldon C., Papola D., van Ommeren M., Barbui C., Tol W.A. Psychological therapies for the treatment of mental disorders in low- and middle-income countries affected by humanitarian crises. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. 7(7). CD011849. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011849.pub2>.
62. Qi J., Yang X., Tan R., Wu X., Zhou X. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder and depression among adolescents over 1 year after the Jiuzhaigou earthquake. *Journal of affective disorders*. 2020. 261. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.071>.
63. Radic J.A., Chou S.H., Du R., Lee J.W. Levetiracetam versus phenytoin: a comparison of efficacy of seizure prophylaxis and adverse event risk following acute or subacute subdural hematoma diagnosis. *Neurocritical care*. 2014. 21(2). 228-237. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9951-x>.
64. Reilly C., Menlove L., Fenton V., Das K.B. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia*. 2013. 54(10). 1715-1724. <https://doi.org/10.1111/epi.12336>.
65. Resnick H., Zuromski K.L., Galea S., Price M., Gilmore A.K., Kilpatrick D.G., Ruggiero K. Prior Interpersonal Violence Exposure and Experiences During and After a Disaster as Predictors of Post-traumatic Stress Disorder and Depression Among Adolescent Victims of the Spring 2011 Tornadoes. *Journal of interpersonal violence*. 2020. 35(23-24). 5179-5197. <https://doi.org/10.1177/0886260517719540>.
66. Sachs-Ericsson N., Kendall-Tackett K., Hernandez A. Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child abuse & neglect*. 2007. 31(5). 531-547. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.12.007>.
67. Sawchuk T., Buchhalter J. Psychogenic nonepileptic seizures in children — Psychological presentation, treatment, and short-term outcomes. *Epilepsy & behavior*. 2015. 52(Pt. A). 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.032>.
68. Scherer N., Hameed S., Acarturk C., Deniz G., Sheikhan A., Volkan S., Öricü A., Pivato I., Akinci İ., Patterson A., Polack S. Prevalence of common mental disorders among Syrian refugee children and adolescents in Sultanbeyli district, Istanbul: results of a population-based survey. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2020. 29. E192. <https://doi.org/10.1017/S2045796020001079>.
69. Schindel-Allon I., Aderka I.M., Shahar G., Stein M., Gilboa-Schechtman E. Longitudinal associations between post-traumatic distress and depressive symptoms following a traumatic event: A test of three models. *Psychological Medicine*. 2010. 40(10). 1669-1678. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992248>.
70. Selph S.S., McDonagh M.S. Depression in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. *American family physician*. 2019. 100(10). 609-617.

71. Shahar G., Cohen G., Grogan K.E., Barile J.P., Henrich C.C. Terrorism-related perceived stress, adolescent depression, and social support from friends. *Pediatrics*. 2009. 124(2). E235-E240. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2971>.
72. Silwal S., Dybdahl R., Chudal R., Sourander A., Lien L. Psychiatric symptoms experienced by adolescents in Nepal following the 2015 earthquakes. *Journal of affective disorders*. 2018. 234. 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.002>.
73. Sitwat A., Asad S., Yousaf A. Psychopathology, Psychiatric Symptoms and their Demographic Correlates in Female Adolescents Flood Victims. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP*. 2015. 25(12). 886-890.
74. Stene L.E., Schultz J.H., Dyb G. Returning to school after a terror attack: a longitudinal study of school functioning and health in terror-exposed youth. *European child & adolescent psychiatry*. 2019. 28(3). 319-328. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1196-y>.
75. Tang T.C., Yang P., Yen C.F., Liu T.L. Eye movement desensitization and reprocessing for treating psychological disturbances in Taiwanese adolescents who experienced Typhoon Morakot. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2015. 31(7). 363-369. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.04.013>.
76. Tham S.W., Palermo T.M., Wang J., Jaffe K.M., Temkin N., Durbin D., Rivara F.P. Persistent pain in adolescents following traumatic brain injury. *The journal of pain*. 2013. 14(10). 1242-1249. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.05.007>.
77. Tham S.W., Fales J., Palermo T.M. Subjective and objective assessment of sleep in adolescents with mild traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2015. 32(11). 847-852. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3559>.
78. Torikka A. Depression and substance use in middle adolescence. 2017.
79. Vincentiis S., Valente K.D., Thomé-Souza S., Kuczinsky E., Fiore L.A., Negrão N. Risk factors for psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & behavior*. 2006. 8(1). 294-298. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.014>.
80. Xu W., Yuan G., Liu Z., Zhou Y., An Y. Prevalence and predictors of PTSD and depression among adolescent victims of the Summer 2016 tornado in Yancheng City. *Archives of psychiatric nursing*. 2018. 32(5). 777-781. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2018.04.010>.
81. Yalin Sapmaz Ş., Uzel Tanrıverdi B., Öztürk M., Gözaçanlar Ö., Yörük Ülker G., Özkan Y. Immigration-related mental health disorders in refugees 5–18 years old living in Turkey. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017. 13. 2813-2821. <https://doi.org/10.2147/NDT.S150592>.
82. Yang S.-Y., Fu S.-H., Chen K.-L., Hsieh P.-L., Lin P.-H. Relationships between depression, health-related behaviors, and internet addiction in female junior college students. *PLoS ONE*. 2019. 14(8). E0220784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220784>.
83. Марценковський Д.І. Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*. 2017. 25(3). 44-48.
84. Марценковський Д.І. Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*. 2017. 23(2). 91-95.
85. Марценковський Д.І. Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньопереміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*. 2018. 24(1). 15-20.
86. Марценковський І.А., Марценковська І.І., Скрипник Т.О., Макаренко Г.В. Ефективність ламотриджину у дітей та підлітків з розладами поведінки. *Український медичний часопис*. 2020. 4(138). VII/VIII 2020. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.138.186069.
87. Напрєєнко О.К., Марценковський Д.І. Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків. 2019.
88. Нестеренко М., Марценковський І. Жестокое обращение с детьми и запущенность: взгляд на проблему с позиций детской психиатрии. *Здоров'я України*. 2012. 266.

UA-LAMO-PUB-072021-041

Отримано/Received 23.04.2021

Рецензовано/Revised 12.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.05.2021 ■

D.I. Martsenkovskyi¹⁻³, I.A. Martsenkovskyi²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²SI "Scientific and Research Institute of Psychiatry of MH of Ukraine", Kyiv, Ukraine³National Children's Specialized Clinic "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine

Post-traumatic depressions in children and adolescents

Abstract. The article provides up-to-date scientific data on the clinical phenotype of depression in children and adolescents that were exposed to significant psychological trauma as a result of hostilities, terrorism, natural disasters, abuse, physical and sexual violence. The review presents the latest data on the prevalence of depression due to various traumatic factors, comorbidity of mental and neurological disorders, possible mechanisms of their relationship, treatment recommendations. Post-traumatic depressions (PTD) are widespread in children and adolescents and negatively affect the quality of life and significantly increase the risk of suicide and self-harming behavior. The presence of depression worsens the prognosis of post-traumatic stress disorder, the treatment response. Several psychotherapeutic interventions, including cognitive-behavioral therapy and eye-movement desensitization, are effective in the treatment of PTD. Psychopharmacological

drugs, in particular antidepressants and mood stabilizers, have limited proven efficacy in PTD in pediatric practice. The use of these drugs in comorbid mental and neurological conditions has a higher level of evidence. **Conclusions.** Depression in children and adolescents due to psychological trauma remains an understudied topic. Future research should focus on the efficacy of pharmacological approaches to the treatment of posttraumatic depression and comorbid mental and neurological disorders, which is especially important for countries with low access to specialized psychotherapeutic care.

Keywords: psychological trauma; posttraumatic depression; post-traumatic stress disorder; chronic pain disorder; psychogenic nonepileptic seizures; cognitive-behavioral therapy; eye movement desensitization; psychopharmacotherapy; antidepressants; mood stabilizers



Тіколін®
цитиколін



Дінар
Етилметилгідроксипіридину
сукцинат



МОЗКУ НЕОБХІДНА ПОВНОЦІННА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ



• ИНСУЛЬТ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ • КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ • ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу **Тіколін®, табл.**

Склад: діюча речовина: цитиколін; 1 таблетка містить цитиколін натрію, що еквівалентно 500 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері. По 4 блистери разом з інструкцією для медичного застосування у пацієнта картоні. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 93400, Луганська область, м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в. РП. UA/17695/02/01.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу **Тіколін®, ампл.**

Склад: діюча речовина: цитиколін; 1 мл препарату містить 130,425 мг цитиколіну натрію, що еквівалентно 125 мг цитиколіну, або 261,25 мг цитиколіну натрію, що еквівалентно 250 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки; когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** По 4 мл в ампулах з прозорою основою, по 5 ампул (5x1) у касеті пацієнта картоні або по 4 мл в ампулах з прозорою основою, по 10 ампул (5x2) у касеті пацієнта картоні. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 93400, Луганська область, м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в. РП. UA/18445/01/01, UA/18445/01/02.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу **ДІНАР, ампл.**

Склад: діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; ліві когнітивні розлади атеросклеротичного генезу; тривожні стани при невротичних та невротоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби); у складі комплексної терапії первинна відкриваюча глаукома різних стадій; у складі комплексної терапії купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням невротоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антикоагулянтними засобами; гострі півно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некроз панкреатит, перитоніт); у складі комплексної терапії. **Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Упаковка.** По 2 мл і 5 мл ампул. По 10 ампул у пацієнта картоні. По 5 ампул у блистері. По 2 блистери у пацієнта картоні. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», АТ «ФАРМАК». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 04080, місто Київ, вул. Кирилівська, буд. 74 (АТ «ФАРМАК»). Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33 (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»). РП. UA/15275/01/01.



МІКРОХІМ
УКРАЇНЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

УДК 615.371/.372-084(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237602>

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Мультимодальність фармакологічного захисту мозку як основа успішної терапії в ангіоневрології

Резюме. Комбінована нейропротекція в даний час є світовим трендом у неврологічній практиці. У даній статті автор пропонує зупинитися на препаратах-нейропротекторах, що впливають на фундаментальні, провідні механізми розвитку цереброваскулярної патології і при цьому є наочним прикладом можливості успішного застосування ефективної комбінації даних засобів у лікуванні конкретної форми захворювання в конкретного пацієнта. Оптимальним варіантом вибору інструментів комбінованої нейропротекції є цитиколін і етилметилгідроксипіридину сукцинат. Крім взаємодоповнюючих механізмів дії для цієї комбінації препаратів характерний синергізм у розвитку терапевтичних ефектів, тобто не просто сумація, а взаємне посилення дії кожного з компонентів комбінації.

Ключові слова: ішемія мозку; нейропротекція; цитиколін; етилметилгідроксипіридину сукцинат

Сучасна нейрофармакологія є одним з провідних напрямків медичної науки і практики. І справа тут не тільки в неухильному зростанні захворюваності на неврологічну патологію у світі, але й у пошуку можливостей ефективного впливу на патофізіологічні й нейрохімічні процеси в головному мозку в умовах дії хронічного стресу, а також при фізіологічному старінні. Тобто сьогодні нейрофармакологічні препарати розглядаються як ефективні інструменти реалізації стратегії як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики [2, 5, 19]. Особливо актуальна згадана можливість застосування даних засобів в умовах хронічних порушень мозкового кровообігу, у патогенезі яких тісно переплетені вікові, стрес-індуковані і власне патологічні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС), в основі яких лежать процеси ішемії і гіпоксії мозкових структур.

Ішемія — недостатній приплив крові до мозку внаслідок судинного спазму, закупорки судини тромбом або емболом, атеросклеротичного ураження. Вона є головним фактором шкідливого впливу на головний мозок як при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) — при інсульті, так і при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК). Недостатнє надходження крові в мозок є безпосередньою причиною гіпоксії — дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС у цілому, що

приводить до трьох основних фундаментальних типів порушень функцій мозку — **клітинних (нейрональних), системних (нейромедіаторних) і судинних** і є основою як зниження адаптаційних можливостей ЦНС, так і формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях — неврологічного, когнітивного й психоемоційного. Детальніше про цей процес при цереброваскулярній патології (ЦВП) і, відповідно, необхідність і сенс застосування тих чи інших лікарських засобів, спочатку треба розібратися з тим, які процеси відбуваються в мозку внаслідок розвитку ішемії. Ланцюг патологічних реакцій при цьому отримав назву «ішемічний каскад». Саме послідовне розгортання реакцій ішемічного каскаду безпосередньо пов'язане з розвитком клінічної симптоматики при ЦВП [5, 14, 24].

Уже на найбільш ранніх стадіях порушення кровопостачання головного мозку (фактично в перші секунди) виникає енергетичний дефіцит нейронів у результаті дефіциту кисню — порушуються процеси тканинного дихання й синтезу основних енергетичних ресурсів клітини — АТФ (аденозинтрифосфорної кислоти) і АДФ (аденозиндифосфорної кислоти), і нейрон починає «задихатися». Порушується базовий біохімічний шлях забезпечення тканинного дихання — цикл Кребса за

рахунок ослаблення активності ферментів, що забезпечують синтез АТФ і АДФ. Намагаючись компенсувати нестачу кисню, енергетичні процеси в нейронах переключаються з аеробного (тобто киснезалежного) на анаеробний (киснезалежний) шлях гліколізу (утилізація глюкози як основного донатора енергії для мозку). На якийсь час це дозволяє підтримати нейрони в робочому стані, але у зв'язку з тим, що кінцевим продуктом реакцій гліколізу є утворення молочної кислоти — лактату, відбувається закислення внутрішньоклітинного середовища. А зрушення рН у кислоту сторону — це, у кінцевому підсумку, загибель нейрона.

Крім того, при ішемії вже на самих ранніх її етапах відзначаються виражені порушення транспорту іонів через мембрану нейронів — порушення діяльності енергозалежного натрієвого насоса й накопичення внутрішньоклітинного натрію і позаклітинного калію. Даний фактор у подальшому може провокувати набряк і набухання позаклітинного простору — білої речовини (астроглії), що призводить до здавлювання нейронів і посилює ішемічне пошкодження мозку. Наступною важливою ланкою в розвитку ішемічних порушень є підвищення концентрації кальцію всередині нейронів, викликане вивільненням кальцію з мітохондрій в умовах високої концентрації натрію і вільних жирних кислот і з ендоплазматичного ретикулулу при нестачі АТФ. Підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію сприяє активації мембранних фосфоліпаз, що призводить до руйнування фосфоліпідних структур мембран і вивільнення вільних жирних кислот, які запускають утворення медіаторів нейрозапалення. Одна з них — арахідонова кислота — може метаболізуватися в простагландини, лейкотрієни й тромбоксани, що чинять руйнівну дію на ішемізовані тканини. Накопичення простагландинів і тромбоксанів сприяє також агрегації тромбоцитів і збільшенню порушень мікроциркуляції. Руйнування мембран викликає зміну діяльності внутрішньоклітинних білоксинтезуючих структур — рибосом і порушення синтезу білка, які значно знижують адаптаційно-компенсаторні можливості нейронів, що посилює нейрометаболічні порушення.

Наступною найважливішою ланкою ішемічного каскаду є активація утворення вільних радикалів — так званий окиснювальний стрес. Утворені в результаті перекисного окиснення вже згадуваних жирних кислот на тлі активації реакцій нейрозапалення вільні радикали (активні форми кисню) спричиняють подальші нейротоксичні ефекти, перш за все щодо мітохондрій — основних енергогенераторів клітини, викликаючи необоротні дегенеративні зміни всередині нейронів.

Нарешті, на більш пізніх етапах розвитку каскаду деструкція клітинних мембран призводить до вивільнення збуджуючих нейромедіаторних амінокислот — глутамату й аспартату, що дає додатковий нейротоксичний ефект (феномен ексайтотоксичності), сприяючи подальшому входу іонів кальцію в нейрони і виходу з них іонів калію і знову запускаючи описаний

вище патобіохімічний каскад, формуючи порочне коло деструктивних змін, що призводять до реалізації механізмів програмованої загибелі нейронів — апоптозу, їх дегенерації і деструкції. При цьому формується стійкий нейромедіаторний дисбаланс, з переважним ураженням холін- і ГАМКергічних нейромедіаторних систем.

Залежно від тієї чи іншої клінічної форми (ГПМК або ХПМК) зазначені зміни розвиваються або протягом декількох годин (при гострому ішемічному інсульті), або протягом місяців і навіть років (при дисциркуляторній енцефалопатії), окремі компоненти даного каскаду можуть бути більш або менш вираженими, але в кінцевому підсумку результатом ішемії є дегенерація і загибель нейронів [2, 6, 18].

Отже, на основі описаного можна виділити такі основні ланки ішемічного каскаду, що є мішенню для фармакотерапії при ЦВП:

- 1) **енергетичний дефіцит;**
- 2) **лактацидоз;**
- 3) **деструкція нейрональних мембран;**
- 4) **вільнорадикальне окиснення;**
- 5) **нейрозапалення;**
- 6) **ексайтотоксичність;**
- 7) **нейромедіаторні порушення.**

У клінічному плані розвиток ішемічного каскаду призводить до формування основних клінічних синдромів, що визначають тяжкість стану пацієнтів:

- 1) **загально мозкові порушення** (втрата свідомості, головний біль, запаморочення);
- 2) **вогнищеві неврологічні порушення** (рухові й чутливі розлади);
- 3) **когнітивні порушення** (пам'ять, увага, орієнтація);
- 4) **психоемоційні порушення** (тривожність, депресія).

Лікування клінічних форм ХПМК (дисциркуляторна енцефалопатія, судинна деменція тощо) включає застосування різних стратегій, серед яких слід зупинитися на **нейропротекції** — основному фармакотерапевтичному шляху корекції вищеописаних порушень.

Сьогодні стратегія нейропротекції з успіхом застосовується в клінічній практиці при таких формах патології:

- 1) **цереброваскулярна патологія** (мозковий інсульт, транзиторні ішемічні атаки, всі форми хронічної судинної недостатності головного мозку — дисциркуляторна енцефалопатія, судинна деменція і змішані форми);
- 2) **нейродегенеративна патологія** (хвороба Альцгеймера та інші форми деменцій дегенеративної природи, хвороба Паркінсона);
- 3) **черепно-мозкова травма;**
- 4) **енцефалопатії інфекційної, токсичної та іншої природи.**

Разом з тим на сьогодні не існує якогось єдиного загально визнаного визначення поняття «нейропротекція». Одне з найбільш широковживаних визначень характеризує нейропротекцію як **захисний, нормалізуючий, комплексний вплив на нейромедіаторні, нейрональні й судинні механізми, що лежать в основі роз-**

витку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку [4].

Спробуємо докладніше розібрати це визначення, щоб зрозуміти суть і завдання даної стратегії.

Захисний — цілком зрозумілий термін, бо слово «протекція» і означає захист.

Нормалізуючий — в ідеалі мета будь-якої лікувальної стратегії полягає в приведенні, по можливості, до норми (до допатологічного рівня) морфологічних і функціональних параметрів, що визначають виникнення і розвиток того чи іншого захворювання. Тому прагнення максимально нормалізувати порушені в результаті розвитку ішемії параметри життєдіяльності нейрона й мозку в цілому служить головним завданням нейропротекції.

Комплексний — необхідність застосування не тільки лікарських засобів з максимально широким і багатогранним механізмом дії щодо патофізіологічних і біохімічних процесів, що лежать в основі патологічного впливу ішемії і гіпоксії, але й комбінації препаратів, що оптимально доповнюють один одного як у фармакологічному, так і в клінічному плані. Детальніше про це буде сказано далі.

Нейромедіаторні, нейрональні й судинні механізми — необхідність впливу на всі основні рівні ураження мозку — клітинний (нейрональний), системний (нейромедіаторний), а також на процеси церебральної гемодинаміки й судинну стінку церебральних судин. Тільки такий вплив може забезпечити реальну протидію патологічному впливу фактора ішемії і гіпоксії.

Цереброваскулярна або нейродегенеративна патологія — стратегія нейропротекції успішно застосовується не тільки при судинних ураженнях ЦНС, тобто в ангіоневрології, але й при дегенеративних процесах у головному мозку (хвороба Альцгеймера та інші форми деменцій, хвороба Паркінсона тощо), проте вже з метою корекції не фактора ішемії, а перш за все патологічних змін у різних нейромедіаторних системах, що лежать в основі розвитку згаданих форм патології (холінергічної, дофамінергічної тощо), корекції нейропластичних і нейротрофічних процесів.

Процеси старіння мозку — дуже важливий компонент розглянутого визначення. Справа в тому, що всі основні механізми, які лежать в основі розвитку як цереброваскулярної, так і нейродегенеративної патології, формуються не на порожньому місці, вони накладаються на певний фундамент, який закладається процесами старіння в ЦНС. Саме тому дані форми патології і являють собою класичний приклад вік-залежних захворювань (дисциркуляторна енцефалопатія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона — найбільш характерні їх форми). При старінні, ще до формування клінічно вираженого патологічного процесу, у ЦНС вже відзначаються порушення кровообігу на рівні мікроциркуляції (капіляри, артеріоли), послаблюються біоенергетичні процеси в нейронах, формуються початкові ознаки порушень функції нейрональних мембран, знижується активність ферментів синтезу основних нейромедіато-

рів мозку і їх зв'язування з рецепторними структурами. Тому застосування стратегії нейропротекції повинно передбачати вплив не тільки на вже виражені патологічні зміни, але й на ці зміни на мікрорівні, тобто реальний препарат-нейропротектор повинен також мати й геропротекторний вплив.

Які ж властивості в результаті повинен мати препарат-нейропротектор для успішного застосування в клінічній практиці?

На сьогодні існує певний перелік ефектів «ідеального» нейропротектора, що визначається необхідністю впливу на всі ланки ішемічного каскаду. Такий препарат повинен мати у своєму клініко-фармакологічному спектрі наступні ефекти:

- 1) нейромедіаторний;
- 2) мембраностабілізуючий;
- 3) нейрометаболічний;
- 4) антиоксидантний;
- 5) антиапоптозний;
- 6) білоксинтезуючий;
- 7) нейротрофічний;
- 8) вазотропний.

При цьому стає цілком зрозумілим, що ідеальних препаратів не існує в принципі, і можливість створення одного препарату-нейропротектора з одночасним впливом на всі ланки патогенезу церебральної ішемії (як і нейродегенерації), який має всі перераховані властивості, в недалекому майбутньому наближається до нуля. Тому реальною практичною альтернативою слід вважати:

1) застосування нейропротекторів з **максимально можливою** комплексною, різноманітною (**мульти-модальною**) дією на базові механізми розвитку ішемічного каскаду;

2) застосування **оптимальної комбінації** відомих нейропротекторів, що мають різні механізми дії і при цьому ефективно доповнюють один одного з точки зору корекції основних патологічних змін, викликаних ішемією і гіпоксією;

3) досягнення одномоментної корекції клітинних (нейрональних) і системних (нейромедіаторних) механізмів розвитку неврологічної патології.

При цьому слід пам'ятати, що немає «добрих» і «поганих» нейропротекторів, а є препарати з більшим чи меншим діапазоном механізмів дії і клініко-фармакологічних ефектів, а також правильно або неправильно призначені.

Тому становлять інтерес препарати-нейропротектори, що впливають на фундаментальні, провідні механізми розвитку цереброваскулярної патології і при цьому є наочним прикладом можливості успішного застосування ефективної комбінації даних засобів у лікуванні конкретної форми захворювання в конкретного пацієнта.

Одним з основних, фундаментальних компонентів шкідливої дії ішемічного каскаду на клітинному рівні слід назвати деструкцію нейрональних мембран, причому, що дуже важливо, як зовнішніх (клітинних), так і внутрішніх (мітохондріальних). Про значимість порушень структури і функцій останніх нерідко забувають,

хоча саме цілісність мітохондріальних мембран безпосередньо визначає повноцінність енергетичного метаболізму нейрона [22].

Якщо уявити нейрональну мембрану у вигляді листового пирога, то середній, основний її шар формують два компонента — фосфоліпіди й холестерин. Основним фосфоліпідом мембрани є фосфатидилхолін. Мітохондріальна мембрана має подібну структуру, але там основним фосфоліпідом є кардіоліпін. У нормі співвідношення фракцій фосфоліпідів/холестерину є фіксованим і визначає повноцінність функціонування іонних каналів, підтримку іонного градієнта між внутрішньо- і позаклітинним середовищем і, в кінцевому підсумку, життєздатність клітини.

Нейрональні мембрани, як зовнішні, так і внутрішні — мітохондріальні, є надзвичайно вразливими навіть до мінімального дефіциту кисню й розвитку тканинної гіпоксії. Уже на найбільш ранніх етапах ослаблення припливу крові до мозку відзначається порушення активності мембранозв'язаного ферменту $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФази}$ і ослаблення біосинтезу фосфатидилхоліну на тлі підвищення активності фосфоліпід-руйнівного ферменту фосфоліпази А2. Це призводить до зниження концентрації мембранних фосфоліпідів, зростання питомої ваги холестерину й зміни фізико-хімічних властивостей мембрани, що має наслідком неможливість забезпечувати повноцінний потік іонів всередину й поза клітиною. Аналогічні процеси відбуваються і в мітохондріальних мембранах, де фіксується різке зниження вмісту кардіоліпіну з подальшим порушенням енергогенеруючої функції мітохондрій і поглибленням явищ енергодефіциту нейронів. Надалі за рахунок активації процесів вільнорадикального окиснення відбувається подальша деструкція нейрональних мембран, необоротні порушення іонного гомеостазу і, в кінцевому підсумку, загибель нейрона. Важливу роль у розвитку реакцій апоптозу, пов'язаних з деструкцією нейрональних мембран, відіграє також накопичення в результаті ішемії продуктів нейрозапалення — лейкоцитів, тромбосанів тощо, мішенню патологічного впливу яких також є нейрональні мембрани. У підсумку саме пошкодження зовнішніх і внутрішніх нейрональних мембран є ключовим фактором патологічного впливу ішемічного каскаду, замикаючи на собі практично всі основні патофізіологічні реакції, що запускаються ішемією, і безпосередньо визначаючи тяжкість нейронального ураження. Тому саме **мембранопротекція** є провідним компонентом стратегії нейропротекції в цілому, і без застосування засобів спрямованого мембранопротекторного типу дії ефект від застосування будь-яких інших засобів і комбінацій не може вважатися повноцінним.

На сьогодні єдиним препаратом — селективним мембранопротектором, що має серйозну світову доказову базу при різних формах ішемії головного мозку, є **цитиколін**.

Серед інших нейропротекторів цитиколін виділяється передусім своєю хімічною природою. Він складається з двох компонентів — метаболітів природних

фізіологічних реакцій у ЦНС — цитидину й холіну, з чим пов'язані: 1) висока біодоступність (до 100 %); 2) максимальна фізіологічність дії; 3) легке й швидке включення в метаболічні й нейромедіаторні процеси в ЦНС; 4) безпека даного засобу. В організмі цитиколін працює у формі біологічно активної сполуки — цитидин-5-дифосфохоліну.

Фармакологічні ефекти цитиколіну можна умовно розподілити на 3 групи:

- 1) клітинні (мембранопротекторні);
- 2) системні (нейромедіаторні);
- 3) судинні (вазопротекторні).

Мембранопротекторні ефекти цитиколіну є провідними у його фармакологічному спектрі й визначаються прямою й непрямою дією. **Пряма** мембранопротекторна дія цитиколіну реалізується:

- 1) через активацію біосинтезу фосфатидилхоліну й кардіоліпіну;
- 2) ослаблення активності фосфоліпази А2;
- 3) нормалізацію активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФази}$.

Отже, цитиколін якраз і впливає саме на ті процеси в мембранах, які в першу чергу страждають при ішемії й гіпоксії. Це та ситуація, яку можна назвати абсолютною селективністю щодо мембранопротекції. Однак при цьому він реалізує і **непрямі** мембранопротекторні ефекти:

1) стимуляція синтезу глутатіону (одного з основних компонентів природної антиоксидантної системи організму) і ослаблення процесів перекисного окиснення ліпідів (антиоксидантний ефект);

2) активація нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз — основних ферментів, через які реалізується синтез АТФ і АДФ (нормалізація процесів тканинного дихання);

3) активація енергетичних процесів у нейронах.

Як видно, мембранопротекторна дія дуже важлива не тільки сама по собі, але і як фактор, що сприяє нормалізації багатьох життєво важливих параметрів життєдіяльності клітини. Саме цим визначається особлива цінність і клінічне значення цитиколіну [13].

Нейромедіаторні й нейропластичні ефекти цитиколіну, хоч і не пов'язані безпосередньо з реакціями мембраностабілізації, неможливі без досягнення останньої і, у свою чергу, дозволяють впливати на інші ланки ішемічного каскаду і, відповідно, на клінічну симптоматику.

Як уже згадувалося, одним з компонентів цитиколіну є холін — основне джерело біосинтезу ацетилхоліну в організмі. У той же час при ішемії різко послаблюються процеси біосинтезу ацетилхоліну — найбільшою мірою порівняно з іншими нейромедіаторними системами. Результатом цього є розвиток когнітивних порушень, бо саме холінергічна система визначає повноцінність процесів запам'ятовування, орієнтації, уваги, засвоєння отриманої інформації. З активацією холінергічних процесів у мозку пов'язаний сприятливий вплив цитиколіну на когнітивне функціонування — покращання всіх згаданих параметрів когнітивної сфери. З точки зору комплексності впливу на когнітивні процеси ци-

тиколіну немає рівних серед інших нейропротекторів (крім холіну альфосцерату) [26].

Крім того, цитиколін має ще один вкрай цінний для нейропротектора нейромедіаторний ефект. Ідеться про вже згадуваний у рамках ішемічного каскаду феномен ексайтотоксичності — активації біосинтезу і викиду глутамату — основного збудливого нейромедіатора в ЦНС. Підвищена продукція глутамату в умовах ішемії є одним з основних чинників руйнування клітини і її загибелі (реакції апоптозу). Цитиколін ефективно блокує викид глутамату з нервових закінчень у синапс і тим самим не дозволяє реалізуватися токсичній дії глутамату [22].

Нарешті, цитиколін покращує формування нових зв'язків між нейронами — міжнейронних контактів, зруйнованих у результаті ішемії, тобто має доведену **нейропластичну дію**, що з препаратів непептидної природи характерно тільки для цитиколіну.

Важливо відзначити, що перераховані вище ефекти знайшли своє чітке підтвердження в клініці на магнітно-резонансній томографії — вони безпосередньо корелюють зі зменшенням обсягу вогнища ішемії [19].

Вазопротекторні ефекти цитиколіну пов'язані з його сприятливим впливом на функції ендотелію мікросудин головного мозку — капілярів і артерійол, безпосередньо визначають як ураження, так і відновлення неврологічних функцій у результаті ішемії. Цитиколін сприяє підвищенню виживаності ендотеліальних клітин мікросудин у ЦНС, перш за все за рахунок своєї мембранопротекторної дії, на цей раз вже в клітинах судинного русла, а також за рахунок активації їх біосинтезу [23].

Отже, основні механізми дії цитиколіну при ішемії і гіпоксії зводяться до наступного:

1) наявність унікальної (прямої і непрямой) мембранопротекторної дії як щодо зовнішніх, так і щодо внутрішніх (мітохондріальних) мембран;

2) вплив на основні нейромедіаторні системи мозку, задіяні в патогенезі ішемічного ураження мозку (активація холінергічних і блокада глутаматергічних процесів);

3) наявність вазопротекторної дії.

У Західній Європі, США і Японії історія клінічного вивчення цитиколіну налічує вже близько 40 років. За цей час у його клінічних дослідженнях взяло участь понад 12 тис. здорових добровольців і пацієнтів з інсультом, хронічними порушеннями мозкового кровообігу, когнітивною дисфункцією різної етіології.

Як цінний компонент комплексної фармакотерапії гострого ішемічного інсульту в поєднанні з тромболізисом та іншими інструментами невідкладної терапії цитиколін має сьогодні переконливу **світову** доказову базу ефективності свого застосування [7, 19]. Однак великі перспективи пов'язані з його застосуванням при різних формах ХПМК.

При ХПМК на перший план, крім загальномоозкових, виходять когнітивні ефекти цитиколіну. У спеціальному мультицентровому дослідженні IDEALLE [20] виявлено здатність цитиколіну покращувати

пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищувати товариськість і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя в дозах 500—1000 мг/добу в пацієнтів із синдромом помірних когнітивних розладів. Тут важливо підкреслити, що цитиколін у даному випадку виявляє не тільки фармакотерапевтичний, але й фармакопрофілактичний ефект, оскільки гальмує розвиток дементних порушень порівняно з пацієнтами контрольної групи [20]. Аналогічні результати отримані в пацієнтів з ранніми стадіями деменції — як судинної, так і змішаної природи. Особливо важливо підкреслити ефективність цитиколіну як при легких формах судинних когнітивних порушень (наприклад, у літніх пацієнтів з атеросклерозом судин головного мозку без вираженої неврологічної симптоматики), так і при досить вираженому когнітивному дефіциті в рамках судинної деменції і хвороби Альцгеймера [10, 17, 23, 25].

Аналогічні ефекти продемонстрував цитиколін і в пацієнтів у реабілітаційному періоді ішемічного інсульту, перш за все вплив на когнітивну сферу (оперативну пам'ять, увагу, концентрацію), а також на вогнищеву симптоматику [25], причому відзначені ефекти мають довгостроковий характер (до 1 року).

Нарешті, слід підкреслити, що однією з найбільш актуальних переваг цитиколіну в ангіоневрології є його оптимальні характеристики **безпеки**, які визначаються тим, що даний препарат не є ксенобіотиком (хімічно чужорідною сполукою для організму), а містить природні фізіологічно активні речовини, що є компонентами природних метаболічних процесів. З побічних ефектів зрідка (в межах 3—5 %) виявляються незначні диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія [26]. При цьому цитиколін не викликає будь-яких системних холінергічних реакцій навіть при тривалому прийомі у великих дозах.

У підсумку можна виділити такі клініко-фармакологічні переваги цитиколіну:

1) цитиколін є **єдиним** специфічним селективним і разом з тим мультимодальним (багатоточковим) нейропротектором;

2) цитиколін оптимально поєднує клітинні (нейрональні), системні (нейромедіаторні) і судинні (вазопротекторні) механізми дії у своєму спектрі фармакологічних ефектів;

3) цитиколін є єдиним специфічним **мембранопротектором**, що забезпечує спрямований захист нейрональних мембран в умовах ішемії і гіпоксії;

4) цитиколін має велику доказову базу своєї ефективності при різних формах неврологічної патології;

5) цитиколін є одним з найбільш безпечних нейропротекторних засобів.

Отже, сьогодні **цитиколін** цілком обґрунтовано можна розглядати як обов'язковий компонент стратегії мультимодальної нейропротекції практично в усіх пацієнтів, яким показана дана стратегія.

У той же час слід підкреслити, що, незважаючи на все різноманіття механізмів дії і клініко-фармакологічних ефектів цитиколіну, даний засіб (як і будь-який

нейропротектор) не може забезпечити порівнянний за потужністю і ефективністю вплив на *всі* ланки ішемічного каскаду. За бортом фармакологічних можливостей цитиколіну (з позиції їх клінічної значущості) залишається вплив на утворення вільних радикалів і нормалізацію тканинного дихання, тобто антиоксидантні й антигіпоксичні ефекти, абсолютно необхідні для успішної реалізації стратегії нейропротекції при різних формах ХПМК. Саме цим зумовлена необхідність комбінованої нейропротекції із застосуванням двох (а іноді й більше) засобів, що оптимально доповнюють один одного з точки зору механізмів дії і клінічних ефектів. Саме такою оптимальною парою буде поєднання цитиколіну з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (ЕМГПС).

Чим же цікава дана сполука з точки зору нейропротекції?

ЕМГПС є сіллю янтарної кислоти (ЯК). ЯК — один з найважливіших компонентів природних біохімічних процесів у мозку в рамках уже згаданого циклу Кребса, що забезпечує енергетичний потенціал нейронів, необхідний для синтезу АТФ [7]. В умовах гіпоксії, що виникає при ішемії мозку і зменшенні запасів ендогенної ЯК, саме екзогенно введений ЕМГПС, що легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, значною мірою бере на себе функції ЯК щодо енергозабезпечення нейронів [15]. При цьому ЕМГПС не просто служить джерелом поповнення дефіциту ендогенної ЯК, але й забезпечує повноцінне функціонування мітохондрій як базової умови *реальної антигіпоксичної дії*. Саме з цим пов'язана нормалізація функціональної активності двох базових ферментів тканинного дихання — сукцинатдегідрогенази й цитохромоксидази, що забезпечує реалізацію мультимодальної *антиоксидантної дії* — одного з провідних механізмів дії ЕМГПС [7, 11]. ЕМГПС пригнічує початкові стадії перекисного окиснення ліпідів у нейрональних мембранах, відповідальні за утворення активних форм кисню й появу токсичних активних іонів заліза Fe^{2+} , які блокують активність ферменту супероксиддисмутази [9]. Саме завдяки комплексному антиоксидантному ефекту ЕМГПС стає можливим відновлення фізико-хімічних властивостей нейрональних мембран, функцій іонних каналів тощо. Ще слід особливо відзначити нормалізацію фізико-хімічних властивостей як зовнішніх, так і внутрішніх (мітохондріальних) мембран — ефект, який вкрай рідко досягається за допомогою інших нейропротекторних засобів (крім цитиколіну) [7]. Важливо зауважити, що мембранопротекторний ефект ЕМГПС досягається зовсім іншими шляхами, ніж цитиколіну, завдяки чому при їх спільному застосуванні (про що буде сказано нижче) досягається максимально повний захист нейрональних мембран від різноманітних факторів, пов'язаних з гіпоксією.

У результаті ЕМГПС, крім мембранопротекторних ефектів, поєднує властивості нейрометаболічного нейропротектора широкого спектра дії і препарату — регулятора енергетичного обміну, тобто направлено впливає саме на ті ланки ішемічного каскаду, які певною мірою залишаються за рамками дії цитиколіну. Отже, комбінація цитиколін + ЕМГПС з фармакологічної точки зору

характеризується: а) взаємодоповнюваністю ефектів і б) синергізмом ефектів, що й визначає практичну цінність даної комбінації.

У клінічній практиці найважливішими ефектами ЕМГПС слід назвати:

- 1) когнітивний;
- 2) антицефалгічний;
- 3) антиастенічний;
- 4) нормалізацію рухової сфери;
- 5) нормалізацію психоемоційного балансу.

З точки зору корекції когнітивних порушень під впливом ЕМГПС особливо слід відзначити покращання пам'яті (перш за все оперативної), концентрації уваги, виконавчих функцій [1, 8, 22]. ЕМГПС ефективно усуває головний біль судинного генезу на тлі зменшення астеничних проявів і запаморочення [3, 7, 11]. У пацієнтів з вестибулярно-атактичними порушеннями при прийомі ЕМГПС відзначається не тільки суб'єктивне покращання, але й прогрес у координації рухів, зокрема покращання ходи й підвищення стійкості при проведенні координаційних проб [1, 8]. Нарешті, унікальним для нейропротекторних характеристик ЕМГПС слід назвати його вплив на психоемоційну сферу, зокрема виражену анксиолітичну дію і, меншою мірою, антидепресивний ефект [7, 16].

Особливо слід виділити високий ступінь безпеки ЕМГПС. На відміну від більшості інших нейропротекторів ЕМГПС не викликає жодних серйозних побічних ефектів, а мінімальні прояви диспепсії, сонливості, збудження легко купіруються зменшенням дози препарату.

У підсумку цитиколін + ЕМГПС слід розглядати як оптимальний варіант вибору інструментів комбінованої нейропротекції з огляду на такі фактори:

1) природний, фізіологічний характер даних сполук забезпечує максимальну широту й безпеку їх клініко-фармакологічних ефектів;

2) різні, але при цьому взаємодоповнюючі механізми дії даних засобів забезпечують поєднання широти й селективності впливу на переважну більшість ланок ішемічного каскаду;

3) у клінічній практиці забезпечується синергізм у розвитку терапевтичних ефектів цитиколіну і ЕМГПС, тобто не просто сумація, а взаємне посилення дії кожного з компонентів комбінації;

4) високий рівень безпеки цитиколіну і ЕМГПС дозволяє широко застосовувати комбінацію даних засобів в умовах поліпрагмазії, неминучої в терапії ХПМК, у поєднанні з ноо-, вазо- і кардіотропними засобами.

При цьому необхідно підкреслити, що дана комбінація, як і будь-яка інша, повинна *застосовуватися з урахуванням її переважного впливу на конкретні клінічні синдроми в конкретного пацієнта з метою максимально повної клінічної корекції цих синдромів*.

Торкаючись конкретних препаратів цитиколіну і ЕМГПС, наявних в Україні, слід звернути особливу увагу на вітчизняні продукти **Тіколін (цитиколін)** і **Дінар (ЕМГПС)** виробництва компанії «Мікрохім». Особливістю згаданих препаратів є різноманітність їх дозових і лікарських форм. **Тіколін** випускається у формі ампул,

що містять розчин для парентерального введення з розрахунку 1 мл препарату = 125 мг або 250 мг цитиколіну (1 ампула містить 4 мл розчину), а також у формі таблеток для перорального прийому (1 таблетка = 500 мг цитиколіну). **Дінар** випускається у формі ампул, що містять розчин для парентерального введення з розрахунку 1 мл препарату = 50 мг ЕМГПС (1 ампула містить 2 або 5 мл розчину). У підсумку створюється можливість максимальної індивідуалізації терапії залежно від клінічної форми й вираженості патології, анамнезу, віку, супутньої терапії, доцільності амбулаторного або госпітального лікування тощо. До того ж **Тіколін** і **Дінар** є одними з найбільш доступних препаратів цитиколіну і ЕМГПС в Україні, що з урахуванням тривалого, а нерідко й повторного курсового застосування набуває особливого значення.

Терапія **Тіколіном** і **Дінаром** при ХПМК не становить складнощів. **Тіколін** призначається таким чином:

а) у **стадії декомпенсації** — в/в по 500–1000 мг 2 рази/добу протягом 14 днів з переходом на в/м шлях введення по 500 мг 2 рази/добу протягом наступних 14 днів;

б) **при профілактичному лікуванні** — таблетки в дозі 500 мг 2 рази/добу курсом не менше за 45 днів з подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності й доцільності продовження терапії.

Рекомендована схема лікування **Дінаром**:

а) у **фазі декомпенсації** — в/в (струминно або краплинно) по 100 мг 2–3 рази на добу 14 днів з переходом на в/м шлях введення в дозі 100 мг на добу протягом наступних 14 днів;

б) **при профілактичному лікуванні** — в/м по 100 мг 2 рази на добу курсом від 15 до 30 днів з подальшою оцінкою ефективності терапії.

При цьому будь-якої складної процедури титрування дози або її корекції залежно від віку пацієнта також не потрібно.

Також важливо підкреслити, що дозові режими й схеми лікування при застосуванні комбінації цитиколін + ЕМГПС не відрізняються від таких, наведених в інструкції для кожного препарату окремо, і не вимагають якогось особливого підбору доз або їх корекції при спільному застосуванні.

На закінчення слід зазначити, що **тільки** комбінована нейропротекція з використанням мультимодального фармакологічного підходу дозволяє максимально обґрунтовано підійти до лікування судинних захворювань головного мозку (ГПМК і ХПМК) і при поєднаній кардіоневрологічній патології. Тому саме на цьому слід акцентувати увагу практичних неврологів. Комбінована нейропротекція — сьогодні світовий тренд у неврологічній практиці. І за нею — майбутнє, особливо у світлі розвитку нейрофармакології, що інтенсивно розробляє і апробує безліч нових молекул для подальшого клінічного застосування. Але незалежно від можливого впровадження в практичну медицину нових препаратів з нейропротекторними властивостями цитиколін і ЕМГПС, безумовно, залишаться в числі лідируючих представників даної групи в клінічній неврології.

Список літератури

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журн. неврол. психиат.* 2011. Т. 111. № 11. С. 35–41.
2. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. и др. Нейропротекция и нейропластичность. К.: Логос, 2015. 510 с.
3. Болотова Е.Л., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. *Журн. неврол. психиат.* 2018. Т. 118. № 4. С. 61–64.
4. Бурчинский С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. *Вісник фармакол. фарм.* 2003. № 5. С. 18–21.
5. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции. *Укр. вісн. психоневрол.* 2006. Т. 14. Вип. 1. С. 15–18.
6. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. К.: Комполис, 2003. 120 с.
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112. № 12. С. 86–90.
8. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2020. Т. 120. № 6. С. 119–124.
9. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксилина и проксилина. *Вопр. мед. химии.* 2001. № 3. С. 45–51.
10. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В. Клинические аспекты применения цитиколлина у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2017. № 2. С. 17–21.
11. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2013. Т. 113. № 12. С. 126–129.
12. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews.* 2011. № 2/1. С. 32–34.
13. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журн. неврол. психиат.* 2016. Т. 116. № 11. С. 58–63.
14. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патфизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2009. Т. 109. № 3. С. 64–68.
15. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2011. № 4. Вып. 2. Инсульт. С. 28–31.
16. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2019. Т. 119. № 9. С. 1–15.
17. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. S40–S43.
18. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29. P. 1943–1949.
19. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. Vol. 11. P. 110–129.

20. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging.* 2013. Vol. 8. P. 131-137.

21. Garon G., Castagna A., Iacava R. et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives *Alzheimer's & Dementia.* 2014. Vol. 10. Suppl. P. 502.

22. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2009. № 1. С. 9-17.

23. Milani M. Цитиколин в качестве вспомогательной терапии когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы и ишемическом ин-

сульте: обзор имеющихся данных. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2020. Т. 8. № 1-2. С. 43-49.

24. Ruiswall A.K. Neurometabolic pathways in brain regions during ischemia: experimental data and clinical evidence. *Clin. Biochem. & Biotech.* 2017. Vol. 4. P. 44-60.

25. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. Vol. 5. P. 167-177.

26. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 28. Suppl. B. P. 1-56.

Отримано/Received 01.06.2021

Рецензовано/Revised 14.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2021 ■

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Multimodality of pharmacological brain protection as a basis for successful therapy in angioneurology

Abstract. Combined neuroprotection is currently a global trend in neurological practice. In this article, the author proposes to focus on neuroprotective drugs that affect the fundamental, leading mechanisms in the development of cerebrovascular pathology and that are a clear example of the possibility of successful use of an effective combination of these drugs in the treatment of a particular disease in a particular patient. The best option for choosing instruments of combined neuropro-

tection is citicoline and ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate. In addition to complementary mechanisms of action, this combination of drugs is characterized by synergism in the development of therapeutic effects, i.e. not just summation, but mutual strengthening of the action of each of the components of the combination.

Keywords: cerebral ischemia; neuroprotection; citicoline; ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate

УДК 616.74/75-009.7-085.84

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237603>

Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Вивчення ефективності та переносимості ін'єкційних міорелаксантів із центральним механізмом дії при неспецифічному болю в спині з м'язово-тонічним синдромом та при міофасціальному больовому синдромі спини

Резюме. Мета дослідження: порівняти ефективність та переносимість ін'єкційного тіокопхікозиду та метокарбамолу (Дорсум) при неспецифічному болю в спині з м'язово-тонічним синдромом та міофасціальним больовим синдромом спини. **Матеріали та методи.** Було проведено багатоцентрове порівняльне дослідження. Обстежили 90 пацієнтів із неспецифічним болем у спині з м'язово-тонічним синдромом або з міофасціальним больовим синдромом спини, які були розподілені на групи по 30 пацієнтів: активна група 1 — метокарбамол (Дорсум), активна група 2 — тіокопхікозид, група 3 (контроль) — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Оцінювали динаміку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), динаміку за голковою ЕНМГ (у половини пацієнтів у кожній групі), переносимість (оцінювалася тільки в активних групах). **Результати.** Через 3 дні лікування біль у спині за ВАШ зменшився: на 48,9 % — у групі ін'єкційного метокарбамолу (Дорсум), на 35,5 % — у групі ін'єкційного тіокопхікозиду та на 16,7 % — у групі НПЗП. Через 3 дні лікування зникнення електроміографічних ознак м'язового спазму за даними голкової ЕНМГ було відмічено: у 80 % (12 із 15) пацієнтів із групи ін'єкційного метокарбамолу (Дорсум), у 53,3 % (8 із 15) осіб із групи ін'єкційного тіокопхікозиду та у 46,7 % (7 із 15) хворих із групи НПЗП. У групі ін'єкційного метокарбамолу (Дорсум) скарг на переносимість зареєстровано не було; у групі ін'єкційного тіокопхікозиду 23,3 % пацієнтів (7 із 30) повідомили про побічну дію: 10 % (3 із 30) — про сонливість, 6,7 % (2 із 30) — нудоту, із них 3,3 % (1 із 30) — однократне блювання, 6,7 % (2 із 30) — біль в епігастрії. **Висновки.** Ін'єкційний метокарбамол (Дорсум) виявився більш ефективним за ін'єкційний тіокопхікозид у пацієнтів із неспецифічним болем у спині з м'язово-тонічним синдромом або з міофасціальним больовим синдромом спини та продемонстрував кращу переносимість.

Ключові слова: біль у спині; міофасціальний больовий синдром; міорелаксанти; метокарбамол

Вступ

Однією з найчастіших причин болю спини є міофасціальний больовий синдром (МФБС). Близько 84 % дорослого населення хоча б раз у житті має епізод болю в попереку, а 40–70 % — у шиї. МФБС може існувати як самостійно, так і в структурі вертеброгенного рефлекторного м'язово-тонічного синдрому [1].

Гіпертонус при МФБС — це не просто неприємно. У тригерній точці гіпертонусу змінюється обмін речовин. Нам відомо, що там відбувається накопичення біологічно активних речовин: кінінів, простагландинів, гепарину, гістаміну. Це веде до ішемії м'яза, хронічної нестачі кисню, закислення середовища, порушення мікроциркуляції в капілярах, активізації

ноцицепторів та появи ще більшого больового синдрому.

Прийнято вважати, що тригерні точки містять ділянки сенсibilізованих низькопорогових ноцицепторів (вільних нервових закінчень) із дисфункціональними моторними кінцевими пластинами. Ці моторні кінцеві пластини з'єднуються з групою сенсibilізованих сенсорних нейронів, що відповідають за передачу інформації про біль від спинного до головного мозку [2].

Уражений м'яз із тригерною точкою пов'язаний із руховою дисфункцією та зазвичай містить при пальпації тугу смужку або вузликоче утворення в товщі м'яза. Вважається, що ця натягнута ділянка являє собою стійку смужку спазмованого м'яза через підвищену концентрацію ацетилхоліну (ACh) в синаптичній щілині, зміну активності рецептора ACh та/або зміну активності холінергери.

Коли біль, спричинений активною тригерною точкою, стає стійким, у пацієнта можуть розвинути-ся сателітні тригерні точки. Сателітна тригерна точка локалізована в реферальній зоні первинної тригерної точки (тобто в активній тригерній точці, яка спочатку була активована), зазвичай у переважаному синергистичному м'язі. Цей біль пацієнти часто описують як дифузний, що зазвичай віддалений від місця розташування активної тригерної точки. Це пояснюється ефектами центральної сенсibilізації (сенситизації), кожна тригерна точка має свою власну реферальну зону.

Серед м'язово-тонічних реакцій, обумовлених захворюваннями хребта, виділяють регіональні *вертебральні синдроми* (цервікалія, торакалія та люмбаго) та екстравертебральні синдроми при включенні в патологічний процес окремих м'язів та груп м'язів (брахіалгія, глуталгія, пекталгія, міофасціальний синдром тазового дна та ін.). Спазм м'язів призводить до імобілізації ураженого сегмента, що з часом стає фактором, який підтримує біль. Найчастішими місцями локалізації м'язово-тонічних синдромів є трапецієподібний, драбинчастий, ромбоподібний, грушеподібний, середній сідничний та паравертебральні м'язи.

Ще однією цікавою клінічною характеристикою є спонтанна електрична активність (SEA), що реєструється в ділянках міофасціальних тригерних точок за допомогою голчастої електроміографії [3]. Місце цієї електричної активності називається активним локусом. SEA складається з безперервних шумоподібних потенціалів дії в діапазоні від 5 до 50 мкВ із переривчастими викидами великої амплітуди до 600 мкВ. Цей аномальний потенціал замикальної пластинки викликаний надмірним вивільненням ацетилхоліну на замикальній пластині аксона. Величина SEA пов'язана з інтенсивністю болю в пацієнтів із міофасціальними тригерами.

Препаратами вибору при лікуванні МФБС вважають міорелаксанти. У 2020 році в Україні з'явився новий ін'єкційний центральний міорелаксант — метокарбамол (Дорсум).

Метокарбамол — це складний ефір карбамінової кислоти. Фармакологічно метокарбамол є міорелаксантом центральної дії. Ефект метокарбамолу пов'язують із загальною пригнічувальною дією на структури ЦНС. Вважають, що він впливає на структури спинного мозку, інгібуючи в такий спосіб м'язовий спазм, не впливаючи на нейром'язові синаптичні з'єднання, хоча точний механізм його дії не встановлений. Його дія проявляється полегшенням болю, зменшенням спазму м'язів та підвищенням рухливості ураженого м'яза. Полегшення больових відчуттів зумовлене змінами у сприйнятті болю. На відміну від нервово-м'язових блокторів метокарбамол не впливає на нейронну провідність, нервово-м'язову передачу та збудливість м'язів. Метокарбамол чинить тривалу блокуючу дію на полісинаптичні рефлекторні шляхи при дозах, які істотно не змінюють передачу через моносинаптичні рефлекторні дуги, і перериває патологічні імпульси з ділянок ураження м'язів. Він не чинить прямої дії на механізм скорочення поперечно-смугастих м'язів, моторного си-напса або нервового волокна.

Більш вірогідним є інгібуючий вплив метокарбамолу на полісинаптичну рефлекторну активність у спинному мозку та певною мірою і на супраспинальному рівні [4].

Метокарбамол вважають ефективним засобом при болі в попереку або ший, фіброміалгії, головному болі напруження та міофасціальному больовому синдромі. Він характеризується сприятливим профілем безпеки при прийомі всередину або у формі ін'єкцій. Частота побічних ефектів при застосуванні метокарбамолу не є більшою, ніж при застосуванні інших часто використовуваних міорелаксантів. Метокарбамол виявився достатньо ефективним міорелаксантом із гарною переносимістю при використанні як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності (м'язового відпочинку), фізіотерапії та інших заходів для полегшення диском-форту, пов'язаного із гострим болем при захворюваннях опорно-рухового апарату [4].

Існують численні дослідження, присвячені ефективності та переносимості як таблетованого, так і ін'єкційного метокарбамолу.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження метокарбамолу було проведене Valtonen у 118 пацієнтів (по 59 пацієнтів у кожній групі) із болючим м'язовим спазмом [5]. Метокарбамол (*per os* по 1500 мг 4 рази/добу 7 діб) був удвічі ефективнішим за плацебо (57,6 vs 28,8 % відповідно, $p < 0,01$). Частота побічних ефектів метокарбамолу була порівнянна з плацебо.

У 2010–2011 роках Looke et al. провели ретроспективне дослідження 150 пацієнтів, які перенесли оперативне втручання з метою первинного протезування кульшового та колінного суглобів [6]. Цим пацієнтам вводили метокарбамол та ацетамінофен внутрішньовенно в передопераційний період. Отримані дані порівнювали з результатами контрольної групи (150 осіб), яка отримувала пероральні аналгетики, включно з пероральним оксикодоном, ацетамінофеном та прегабаліном. Порівняно з групою, яка приймала перо-

ральні форми аналгетиків до оперативного втручання, група, у якій призначали внутрішньовенну форму метокарбамолу та ацетамінофену, показала значно нижчу потребу в післяопераційному прийомі опіоїдних аналгетиків в усі часові інтервали (середнє споживання опіатів відповідно $6,1 \pm 3,0$ мг та $7,5 \pm 3,4$ мг, $p < 0,01$), в цій групі були помітно кращі результати при фізіотерапії зі згинанням коліна, значно покращилася середня та максимальна тривалість прогулянки під час реабілітації, а перебування в лікарні було коротшим ($3,6 \pm 1,0$ та $4,0 \pm 1,1$ днів) [6]. Це дослідження демонструє значне поліпшення післяопераційного відновлення при передопераційному застосуванні внутрішньовенного метокарбамолу.

За даними проспективного рандомізованого простого сліпого порівняльного дослідження в одному центрі, пероральний метокарбапол перевершив пероральний тікоколікозид за ефективністю та безпекою [7]. 201 пацієнт був рандомізований для отримання протягом 7 днів метокарбамолу 500 мг перорально тричі на день (група М) або тікоколікозиду 8 мг перорально двічі на день (група Т), обидві групи отримували парацетамол 650 мг перорально двічі на день. Інтенсивність болю, виміряна за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), показала вірогідне зменшення болю в обох групах на 3-й та 7-й день, але покращення було більшим у групі М порівняно з групою Т ($p < 0,0001$): на 3-й день біль зменшився на 32,2 % у групі М та на 16,6 % — у групі Т; на 7-й день біль зменшився на 57,2 % у групі М та на 33,8 % — у групі Т. Відстань від руки до підлоги та м'язовий спазм суттєво зменшилися ($p < 0,005$ для відстані руки від підлоги, $p < 0,006$ для візуального та $p < 0,0001$ для пальпаторного визначення спазму) на 7-й день у групі М порівняно з групою Т. Зокрема, на 3-й день відстань від руки до підлоги зменшилася на 37,2 % у групі М та на 17,8 % — у групі Т, а на 7-й день зменшилася на 64,9 % у групі М та на 35,2 % — у групі Т. Загальна оцінка пацієнтів показала, що 80 % хворих групи М оцінили лікування як дуже добре. Обидва способи лікування добре переносилися, але група Т мала більше несприятливих наслідків, найпоширенішим із яких була діарея [7].

Було проведено ще одне клінічне дослідження щодо ефективності метокарбамолу при гострих болях у спині [8]. Це було рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження. Сюди входили пацієнти, які мали гострий біль у спині (тазовому/поперековому відділі) та порушення мобільності принаймні протягом 24 годин. Пацієнти отримували або метокарбапол ($n = 98$), або плацебо ($n = 104$). Лікування тривало не більше 8 днів, але його можна було припинити індивідуально, як тільки був досягнутий стійкий аналгетичний ефект. У групі метокарбамолу 44 % пацієнтів закінчили лікування передчасно, оскільки біль зник (у групі плацебо — лише 18 %), та 19 % — через відсутність ефективності (52 % — у групі плацебо; $p < 0,0001$). Відповідно до показників гнучкості м'язів, виміряних методом Шобера, наприкінці дослідження у групі метокарбамолу 67 % пацієнтів, згідно з само-

оцінкою (і лише 35 % у групі плацебо), та 70 % пацієнтів, за оцінкою лікарів (і лише 35 % у групі плацебо), вважали лікування ефективним. Серйозних побічних ефектів не виявлено [8].

У неінтервенційному когортному дослідженні, заснованому на анонімних рутинних даних німецького реєстру больових станів, була проведена ретроспективна оцінка пацієнтів із рефрактерним болем у попереку/спині, які вперше отримували лікування метокарбаполем і документували відповідь на лікування протягом принаймні 4 тижнів ($n = 251$) [9]. Протягом 4-тижневого періоду оцінки пацієнти відзначили клінічно значуще поліпшення: зменшення інтенсивності болю (з $53,0 \pm 10,5$ мм до $19,0 \pm 10,0$ мм за ВАШ); зменшення тимчасової непрацездатності, пов'язаної з болем, в днях (mPDI: від $42,1 \pm 12,5$ до $15,5 \pm 10,8$); поліпшення якості життя (QLIP: з $18,6 \pm 6,3$ до $34,0 \pm 5,5$), $p < 0,001$ порівняно з початковим рівнем. Паралельно покращувалася поперекова рухливість (тест Шобера) із $10,7 \pm 0,7$ см до $14,7 \pm 0,7$ см ($p < 0,001$).

Протягом 2015–2018 років у медичному центрі Монтефіоре проведено контрольоване клінічне випробування орфенадрину та метокарбамолу при болях у поперековому відділі хребта нетравматичного та нерадикалярного походження [10]. Це було рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження, до якого увійшли 240 пацієнтів обох статей віком від 18 до 69 років, які звернулися через гострий біль у поперековому відділі хребта нетравматичного та нерадикалярного походження, що тривав більше 2 тижнів. Пацієнтів рандомізували на три групи: 1) напроксен (таблетки 500 мг) двічі на день + плацебо (доза плацебо — 1 капсула перорально двічі на день або 1 або 2 капсули перорально тричі на день; напроксен + плацебо приймали протягом 10 днів); 2) напроксен (таблетки 500 мг) двічі на день + орфенадрин (100 мг) двічі на день протягом 10 днів; 3) напроксен (таблетки 500 мг) двічі на день + метокарбапол (750 мг) двічі на день протягом 10 днів. Основним критерієм оцінки терапевтичних ефектів був ступінь функціональних порушень, оцінений за допомогою опитувальника Роланда — Морріса (оцінки були зроблені протягом тижня). За цим критерієм оцінки метокарбапол надавав більш виражений терапевтичний ефект, ніж орфенадрин. Аналогічно група метокарбамолу мала найменшу кількість відмов продовжувати участь у дослідженні.

Таким чином, метокарбапол є ефективним терапевтичним засобом із гарною переносимістю для пацієнтів із гострим болем у нижній частині спини та супутніми руховими обмеженнями [4].

Метою даного дослідження було порівняти ефективність та переносимість ін'єкційних міорелаксантів центральної дії, що схвалені до застосування в Україні, — тікоколікозиду та метокарбамолу при неспецифічному болю в спині з м'язово-тонічним синдромом та міофасціальним больовому синдрому спини.

Матеріали та методи

Це було багатоцентрове порівняльне дослідження, що проводилося у 3 центрах Закарпаття. До дослідження були включені пацієнти, яким чітко показаний міорелаксant, що використовується при класичному міофасціальному синдромі, та які не потребували застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ми мали два основні типи діагнозів: неспецифічний біль у спині з м'язово-тонічним синдромом та міофасціальний больовий синдром спини. За необхідності пацієнтам було виконано рентгенографічне та МРТ-дослідження хребта.

До дослідження були включені 90 пацієнтів, яких розподілили на 3 групи (2 активні групи порівняння та група контролю) по 30 пацієнтів у кожній.

У 1-й активній групі ($n = 30$) застосовувався ін'єкційний метокарбамол (Дорсум), 2 ампули на день внутрішньом'язово протягом 3 днів поспіль.

У 2-й активній групі ($n = 30$) застосовувався ін'єкційний тікоклікозид, 2 ампули на день внутрішньом'язово протягом 3 днів поспіль.

У 3-й групі (контролю, $n = 30$) застосовувався нестероїдний протизапальний засіб (на вибір лікаря з урахуванням коморбідності) протягом 3 днів.

Оцінку ефективності проводили на основі:

1) оцінки больового синдрому за ВАШ до початку лікування та через 3 дні лікування;

2) оцінки показників голкової електронейроміографії (ЕНМГ) до початку лікування та через 3 дні лікування; ЕНМГ проводилася в половини пацієнтів (по 15 пацієнтів із кожної групи).

Оцінку переносимості лікування проводили тільки в активних групах (група 1 та 2) шляхом реєстрації скарг протягом 3 днів застосування метокарбамолу та тікоклікозиду.

На момент проведення дослідження вся вибірка пацієнтів не мала серйозних супутніх захворювань. Тільки двоє пацієнтів з трьох груп ($n = 90$) мали легкий ступінь гіпохромної анемії.

Критеріями включення в дослідження були: чоловіки та жінки віком від 18 років; діагноз: МФБС та неспецифічний біль у спині з м'язово-тонічним синдромом; підписана інформована згода про обробку та використання особистої інформації.

Критерії виключення з дослідження: пацієнти з наявними важкими супутніми діагнозами; лактація та період вагітності; відмова від підписання інформованої згоди.

Для виявлення критеріїв виключення кожному пацієнту проводили загальний аналіз крові та сечі.

У кожного пацієнта був проведений контроль стану після застосування препаратів відповідно до груп розподілу.

Результати та обговорення

Оцінка результатів проводилася перед початком лікування та після 3 днів лікування у всіх трьох групах.

Оцінка динаміки болю в спині за ВАШ (рис. 1):

1) 1-ша група — ін'єкційний метокарбамол (Дорсум), $n = 30$: до початку лікування — 6,13 бала, через 3 дні — 3,13 бала, поліпшення становило 48,9 %;

2) 2-га група — ін'єкційний тікоклікозид, $n = 30$: до початку лікування — 6,36 бала, через 3 дні — 4,1 бала, поліпшення — 35,5 %;

3) 3-тя група (контроль) — НПЗП, $n = 30$: до початку лікування — 5,76 бала, через 3 дні — 4,8 бала, поліпшення — 16,7 %.

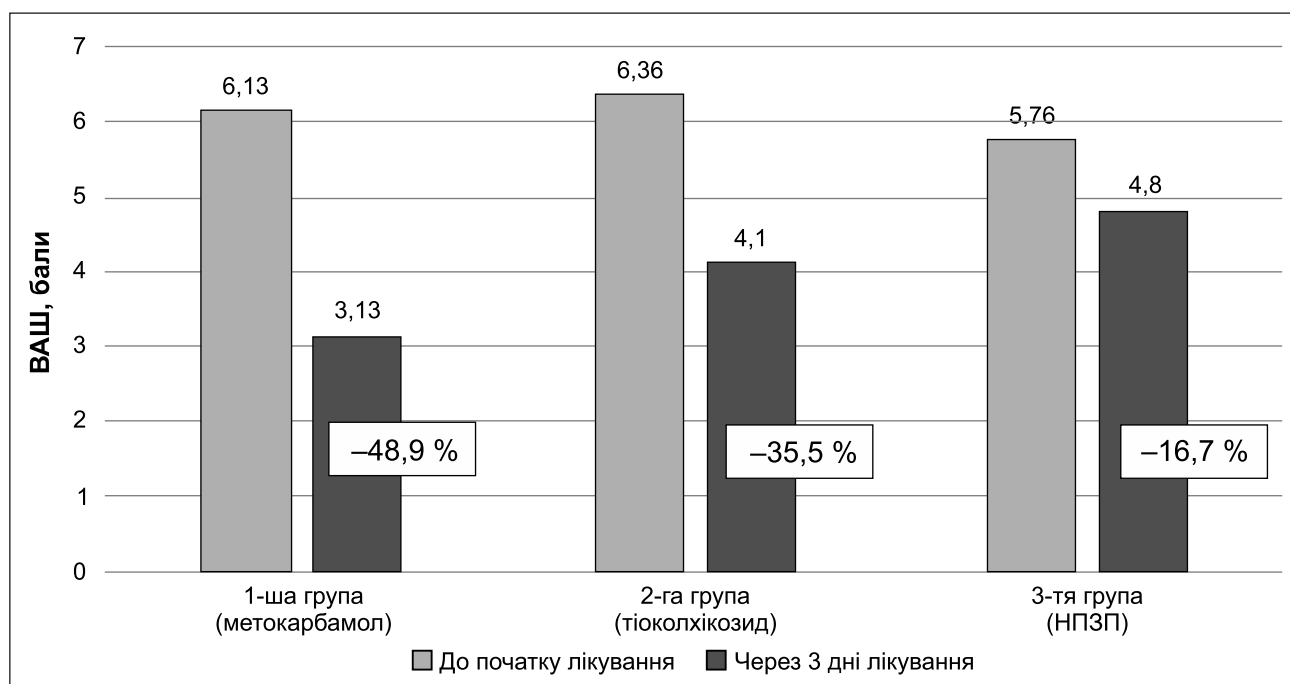


Рисунок 1. Динаміка болю в спині за ВАШ

Таблиця 1. Побічні дії протягом 3 днів лікування

Побічна дія	1-ша група (метокарбамол), кількість пацієнтів	2-га група (тіокопхікозид), кількість пацієнтів
Сонливість	–	3
Нудота	–	2
Блювання	–	1
Біль в епігастрії	–	2

При оцінці даних ЕНМГ позитивним результатом вважалося зникнення електроміографічних ознак м'язового спазму на повторній голковій ЕНМГ через 3 дні застосування препаратів (рис. 2):

1) 1-ша група — ін'єкційний метокарбамол (Дорсум), $n = 15$: нормалізація показників за голковою ЕНМГ відзначалася у 12 пацієнтів із 15, що становило 80 %;

2) 2-га група — ін'єкційний тіокопхікозид, $n = 15$: нормалізація показників за голковою ЕНМГ відзначалася у 8 пацієнтів із 15, що становило 53,3 %;

3) 3-тя група (контроль) — НПЗП, $n = 15$: нормалізація показників за голковою ЕНМГ відзначалася в 7 пацієнтів із 15, що становило 46,7 %.

У групі, що використовувала ін'єкційний метокарбамол (Дорсум), не було зареєстровано побічних дій під час лікування. У групі ін'єкційного тіокопхікозиду про побічну дію повідомили 7 пацієнтів: троє пацієнтів відмітили відчуття сонливості, двоє — відчуття нудоти, в одного з них було одноразове блювання, ще у двох — біль в епігастрії (табл. 1).

Клінічний випадок

Хворий Б., 32 років, звернувся з болями в міжлопатковій ділянці та відчуттям спазмуючого болю в лівій підлопатковій ділянці. Дані скарги пред'являє близько 3 днів, що пов'язує з надмірним фізичним навантаженням. Анамнез життя не обтяжений. Об'єктивно клінічний стан задовільний. При пальпації відмічається виражена напруженість *m. latissimus dorsi* зліва та його болючість. Обмеження та поява болю при приведенні,

розгинанні та пронації лівого плеча. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. Був встановлений попередній діагноз: торакалгія, МФБС *m. latissimus dorsi* зліва. Призначено Дорсум по 2 ампули на день. Пацієнту проведено голкову ЕНМГ у перший та четвертий дні (рис. 3, 4).

Ми бачимо, що при виконанні голкової ЕНМГ до початку лікування був виражений спазм м'яза, через 3 дні лікування відзначений його нормальний стан — відбулася стабілізація амплітуди.

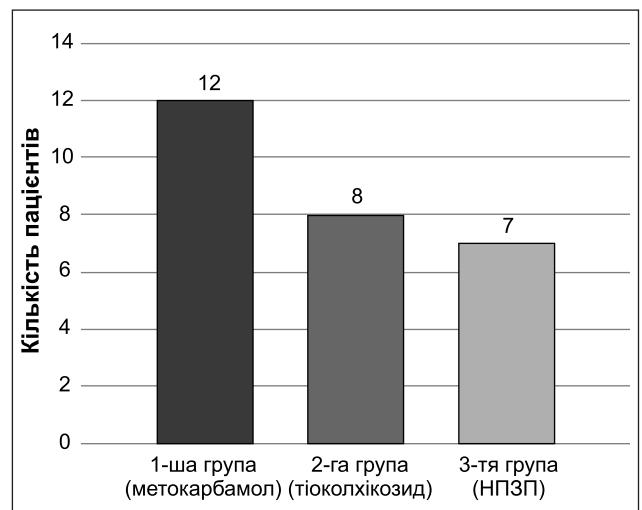


Рисунок 2. Кількість пацієнтів із зникненням електроміографічних ознак м'язового спазму за даними голкової ЕНМГ через 3 дні лікування

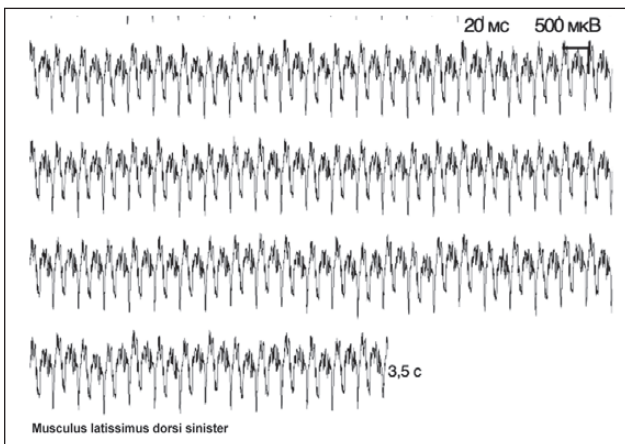


Рисунок 3. Голкова ЕНМГ, перший день

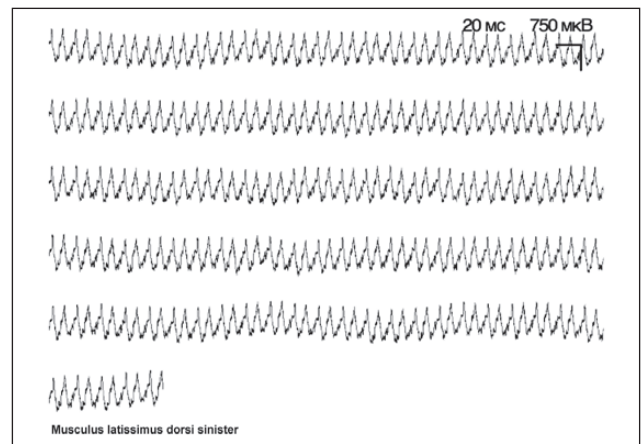


Рисунок 4. Голкова ЕНМГ, четвертий день

Висновки

Аналізуючи ефективність застосування різних міорелаксантів та групи пацієнтів, які застосовували НПЗП, нам вдалося виявити високу клінічну ефективність ін'єкційного метокарбамолу (Дорсум) при триденному внутрішньом'язовому використанні.

Дорсум продемонстрував швидший і більш виражений антиспастичний ефект, ніж ін'єкційний тіоколікозид. Дорсум показав гарну переносимість та на відміну від ін'єкційного тіоколікозиду не призводив до седативного ефекту та диспептичних розладів. З огляду на отримані дані Дорсум (метокарбамол) можна вважати препаратом вибору серед ін'єкційних міорелаксантів центральної дії при неспецифічному болю в спині з м'язово-тонічним синдромом та міофасціальним болювим синдромом спини.

Список літератури

1. Пишк С.С., Боженко Н.Л., Пишк Р.С., Боженко І.М. Міофасціальний больовий синдром — деякі аспекти діагностики та лікування. *Львівський клінічний вісник*. 2013. 3(3). 52-56.
2. Finley J.E. *Physical medicine and rehabilitation for myofascial pain*. <http://emedicine.medscape.com/article/313007-overview>. Accessed December 29, 2011.
3. Хаббард Д.Р., Беркофф Г.М. Миофасциальные триггерные точки показывают спонтанную активность игольчатой ЭМГ. *Позвоночник*. 1993. 18 (13).
4. Jung H., Chae H.-K. *The Safety and Efficacy of Methocarbamol as a Muscle Relaxant with Analgesic Action: Analysis of Current*

Data. Innovative Biosystems and Bioengineering. 2019. 3(4). 201-211. DOI: 10.20535/ibb.2019.3.4.183336.

5. Valtonen E.J. *A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm*. *Curr. Med. Res. Opin.* 1975. 3(6). 382-5. DOI: 10.1185/03007997509114791.

6. Looke T.D., Kluth C.T. *Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement*. *Orthopedics*. 2013 Feb. 36(2 Suppl.). 25-32. doi: 10.3928/01477447-20130122-54. PMID: 23379573.

7. Saravanabhavan S. et al. *Comparative efficacy and safety of methocarbamol and thiocolchicoside in acute low back pain*. *WJPPS*. 2014. 3(4). 276-286.

8. Emrich O.M., Milachowski K.A., Strohmeier M. *Methocarbamol in acute low back pain. A randomized double-blind controlled study*. *MMW Fortschr. Med.* 2015. 157 (Suppl. 5). 9-16. DOI: 10.1007/s15006-015-3307-x.

9. Überall M.A. *Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methocarbamol bei muskulär bedingten subakuten Kreuz-Rückenschmerzen*. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2017. 159 (S7). 6-17.

10. Friedman B.W., Cisewski D., Irizarry E. et al. *A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naproxen with or without orphenadrine or methocarbamol for acute low back pain*. *Ann. Emerg. Med.* 2018. 71(3). 348-56. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.031.

Отримано/Received 28.05.2021

Рецензовано/Revised 15.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.06.2021 ■

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Study of the efficacy and tolerability of injectable muscle relaxants with a central mechanism of action in non-specific back pain with muscle-tonic syndrome and in myofascial back pain syndrome

Abstract. The study aimed to compare the efficacy and tolerability of injectable thiocolchicoside and methocarbamol (Dorsum) in non-specific back pain with muscle-tonic syndrome and myofascial back pain syndrome. **Materials and methods.** A multicenter comparative study was conducted. Ninety patients with non-specific back pain with muscle-tonic syndrome or myofascial back pain syndrome were examined, who were divided into groups of 30 patients: active group 1 — methocarbamol (Dorsum), active group 2 — thiocolchicoside, group 3 (control) — NSAIDs. The dynamics of pain syndrome were evaluated by VAS; the dynamics by needle ENMG (in half of patients in each group), and tolerability (evaluated only in active groups) were also assessed. **Results.** After 3 days of treatment, back pain decreased: by 48.9% in the injectable methocarbamol (Dorsum) group, by 35.5 % in the injectable thiocolchicoside group, and by 16.7 % in the NSAIDs group. After 3 days of treatment, the electromyographic

signs of muscle spasm according to needle ENMG data disappeared: in 80 % (12 out of 15) of patients in the injectable methocarbamol (Dorsum) group, in 53.3 % (8 out of 15) of patients in the injectable thiocolchicoside group, and in 46.7 % (7 out of 15) of patients in the NSAIDs group. In the injectable methocarbamol (Dorsum) group, no complaints of tolerability were reported; in the injectable thiocolchicoside group, 23.3 % of patients (7 out of 30) reported side effects: 10 % (3 out of 30) — drowsiness, 6.7 % (2 out of 30) — nausea, of which 3.3 % (1 out of 30) — single vomiting and 6.7 % (2 out of 30) — epigastric pain. **Conclusions.** Injectable methocarbamol (Dorsum) was more effective than injectable thiocolchicoside in patients with non-specific back pain with muscle-tonic syndrome or myofascial back pain syndrome and showed better tolerability.

Keywords: back pain; myofascial pain syndrome; muscle relaxant; methocarbamol

УДК 616.858-008.6-079

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237604>

Карабань І.М., Карасевич Н.В., Гасюк Т.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Перспективи успішного лікування хвороби Паркінсона із застосуванням апоморфіну

Резюме. Оптимізація лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона є складним, багатограним і безперервним процесом, що безпосередньо впливає на якість життя. Основне положення цього огляду — необхідність індивідуалізованої терапії, що забезпечує оптимальну рухову функцію з найменшими негативними наслідками. Апоморфін, агоніст дофаміну, що використовується як невідкладна терапія для пацієнтів з моторними флуктуаціями, з потенційним позитивним впливом на немоторні симптоми, — це єдиний антипаркінсонічний препарат, спроможність якого контролювати рухові симптоми прирівняна до здатності леводопи. Підшкірне введення у вигляді періодичної ін'єкції — найбільш ефективний і доступний шлях для корекції дофамінергічної недостатності при хворобі Паркінсона. Наведені в огляді дані багаточисельних досліджень підтверджують високу ефективність, адекватну переносимість і перспективність застосування апоморфіну в комплексній патогенетичній терапії захворювання. Даний огляд містить історичну довідку й узагальнює структуру, механізм дії, фармакокінетику, показання, протипоказання й побічні ефекти при застосуванні підшкірних ін'єкцій апоморфіну на виражених стадіях клінічного перебігу хвороби Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; апоморфін; фармакокінетика; механізм дії; клінічні дослідження; показання й протипоказання

Вступ з елементами історичного огляду

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічне нейродегенеративне захворювання, що характеризується прогресуючою втратою дофамінергічних нейронів у рагс контраста чорної субстанції. Основними симптомами ХП є: акінезія, ригідність, тремор і поструральна нестабільність, крім яких присутні й немоторні симптоми. Замісна дофамінова терапія леводопою і агоністами дофамінових рецепторів є золотим стандартом лікування, що забезпечує достатній контроль симптомів на ранніх стадіях захворювання. Незважаючи на це, приблизно через 5 років лікування спостерігається прогресуюче виснаження експресії дофаміну, викликане дегенерацією дофамінергічних нейронів, що клінічно проявляється моторними флуктуаціями і леводопа-індукованими дискінезіями, які зустрічаються майже в 50 % випадків і

значно погіршують якість життя пацієнтів [1]. Моторні флуктуації виникають у результаті втрати і зниження біодоступності разової дози леводопи, це відоме явище *wearing-off*. Пізніше може виникати феномен «включення/виключення» або періоди раптових, непередбачуваних «виключень» [2]. Немоторні ускладнення, такі як тривога, вегетативні розлади, втома, зміни настрою, біль або сенсорні симптоми, являють собою синдром комплекс, що часто супроводжує моторні порушення [3]. Патолофізіологічною основою клінічних проявів вважають індуковану дофамінергічними препаратами пульсуючу стимуляцію дофамінових рецепторів, що виникає внаслідок виснаження запасів власного дофаміну [5, 6]. Так, пульсуючий ефект перорального прийому леводопи обумовлений коротким періодом її напіврозпаду [4] і непередбачуваним процесом всмоктування з тонкого кишечника через недостатнє спорожнення

шлунка [7, 8]. Згодом були розроблені препарати леводопи з уповільненим вивільненням та інгібітори метаболізму леводопи, а також агоністи дофамінових рецепторів, що забезпечують більш стабільний рівень концентрації леводопи в плазмі. Було встановлено, що перевагами агоністів дофамінових рецепторів є більш тривалий період напіврозпаду і їх селективність відносно D2 рецепторів дофаміну, які, як вважають, також сприяють зменшенню ризику появи дискінезій [9]. Інша загальноприйнята стратегія збільшення тривалості дії леводопи заснована на використанні інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (ентакапон і толкапон) та інгібіторів моноамінооксидази (MAO-B).

Перші спроби застосування парентерального препарату з ефектом постійної дофамінергічної стимуляції були зроблені на початку 1980-х років.

Була розроблена методика внутрішньовенного введення леводопи або підшкірного введення агоніста дофаміну лізуриду. Однак внутрішньовенне введення леводопи, незважаючи на свою ефективність, було практично нездійсненним через слабку розчинність, а лізурид був відкликаний виробником під час уже розпочатої реєстрації в FDA у зв'язку тим, що виникли серйозні сумніви в його клінічній ефективності й безпеці [10, 11].

Після багаторічних робіт у цьому напрямку підшкірна форма агоніста дофамінових рецепторів апоморфіну і леводопа/карбідопа інтестинальний гель (LCIG) стали широко використовуватися для інфузійної терапії при ХП з метою отримання клінічного ефекту постійної дофамінергічної стимуляції.

Необхідно підкреслити, що апоморфін, як натуральний продукт, використовувався й раніше як блювотний, седативний, протисудомний, антипсихотичний засіб, а також при алкогольній залежності й сексуальній дисфункції [12]. Апоморфін уперше був запропонований як засіб для лікування хвороби Паркінсона Weil у 1844 році, але про його властивості при лікуванні паркінсонічних розладів не повідомлялося до опублікування роботи Schwab et al. у 1951 році.

Ефект був обґрунтований ще в 1967 році, було підтверджено здатність апоморфіну зменшувати ригідність в експериментальних тварин за рахунок структурної схожості препарату з дофаміном [12–14].

Однак широкому застосуванню апоморфіну при ХП перешкоджала його погана біодоступність при пероральному застосуванні, вихідний профіль побічних ефектів. Периферичні несприятливі ефекти апоморфіну, особливо нудота, підтверджують його дофамін-агоністичну активність, якою стало легше керувати з появою препаратів — антагоністів дофаміну периферичної дії, таких як домперидон у Європі й триметобензамід у США [15, 18].

Незважаючи на це, використання апоморфіну для лікування ХП залишалося обмеженим, оскільки наріжним каменем лікування захворювання стала леводопа й були розроблені інші агоністи дофаміну, які можна було приймати перорально. Акценти на можливості використання леводопи й агоністів дофаміну як моно-

терапії або в комбінації відволікали увагу клініцистів від апоморфіну, у зв'язку з чим його застосування стало обмеженим, він застосовувався лише невеликими групами неврологів, які переконливо обґрунтували його використання як невідкладної підшкірної ін'єкції або безперервної інфузії, протягом багатьох років. Особливо це стосувалося клініки А. Lees в Лондоні, Велика Британія [16–18].

Унікальність проведених А. Lees досліджень підтверджувала світова клінічна практика, яка відзначила виникаючі обмеження щодо перорального прийому леводопи й агоністів дофаміну, особливо на виражених стадіях перебігу ХП.

У даний час активно набуває визнання використання апоморфіну в лікуванні клінічних епізодів з раптовими періодами «виключення» і «скорочення періодів дії разової дози», коли пероральний прийом ліків не забезпечував адекватну клінічну ефективність. Але навіть ця об'єктивна реальність не дозволяє стверджувати, що на сьогодні апоморфін є препаратом, який досить широко використовується при ХП. Оскільки препарат в основному застосовується у вузькоспеціалізованих центрах, його висока клінічна ефективність часто не може бути реально оцінена неврологами загального профілю [20–22]. При цьому нерідко виникають практичні запитання про ефективність апоморфіну порівняно з пероральним прийомом леводопи й дофаміновими агоністами та іншими методами лікування виражених стадій ХП (інфузія леводопи й глибока стимуляція мозку (DBS)) (табл. 1).

Апоморфін був першим агоністом дофаміну з потужною протипаркінсонічною дією, використовуваним у клінічній практиці на десятки років раніше за леводопу. Будучи похідним морфіну, препарат спочатку використовувався як блювотний, відхаркувальний, заспокійливий засіб, антипсихотичний і протисудомний, а також для лікування наркотичної та алкогольної залежності [23, 24]. У даний час відомо, що апоморфін — це високоліпофільний неерголіновий агоніст дофаміну короткої дії, який діє на дофамінові рецептори D1 і D2 типів [24, 26]. Апоморфін уперше був синтезований у 1869 році Matthiessen і Wright [25], а Wail уже в 1884 р. рекомендував використовувати його при ХП. Перші випробування препарату почалися в 1950 р. (Wenzel, Cotzias, Lees) [12, 25, 27]. У 1951 році Schwab et al. [28] спостерігали зменшення ригідності й тремору в пацієнтів із ХП уже через 5–10 хвилин після підшкірного введення від 0,5 до 1,0 мг апоморфіну. Пізніше ці результати були підтверджені Cotzias et al. [24, 27]. Оскільки пероральний прийом апоморфіну у хворих з ХП вимагає великої дози для досягнення бажаної клінічної відповіді, виражені периферичні відповіді були звичайним побічним явищем, яке може включати нудоту, блювання, постуральну гіпотензію і порушення функції нирок, що виражається в підвищенні рівня сечовини й креатиніну [12]. Для уникнення цих побічних ефектів були вивчені різні шляхи введення апоморфіну. Найбільш успішним було визнано підшкірне введення [23, 25, 29, 30, 32]. Було показано,

що апоморфін має переваги перед іншими агоністами дофаміну, такими як лізурид, тому що він має менше побічних ефектів і викликає значне покращання моторних і немоторних симптомів, таких як гіпергідроз, ніктурія, нетримання сечі, втома і розлади настрою. Препарат добре переносився пацієнтами із зоровими галюцинаціями, ілюзіями й параноїдальними ідеями, покращував стан при порушеннях сну й синдромі неспокійних ніг, не викликав денної сонливості [33]. У 1988 році група вчених під керівництвом А. Lees розробила механізм безперервної підшкірної інфузії апоморфіну, що пізніше був рекомендований пацієнтам з тяжкими, рефрактерними періодами «виключення» [17]. Хоча безперервне лікування введенням апоморфіну було вперше запропоновано Stibe et al. [17] у 1988 р., підшкірні ін'єкції препарату були схвалені FDA для використання в терапії періодів «виключення» тільки у 2004 році [26] і зареєстровані під назвою

«Ефективність апоморфіну як лікарського засобу невідкладної терапії у хворих на ХП».

Так, були підсумовані й проаналізовані протоколи лікування хворих на ХП і запропоновані стандарти лікування хвороби Паркінсона. Загальні цілі симптоматичного лікування ХП полягають в забезпеченні контролю над симптомами хвороби при мінімізації побічних ефектів від прийому ліків, що включають пізні ускладнення у вигляді моторних флуктуацій і дискінезій. Найбільш ефективним симптоматичним препаратом для лікування ХП є леводопа. Пероральні й трансдермальні дофамінергічні агоністи (ДА) також мають дофамінергічні переваги й можуть відстрочити розвиток рухових ускладнень при призначенні як у монотерапії, так і в комбінації з мінімальними дозами леводопи, необхідними для контролю рухової активності на ранніх стадіях хвороби Паркінсона. Після розвитку моторних флуктуацій терапевтичні підходи включають: збільшення доз

Таблиця 1. Порівняння різних терапевтичних підходів до лікування виражених стадій ХП

Вид терапії	Показання	Переваги	Протипоказання	Побічні ефекти
Глибока стимуляція мозку (Deep brain stimulation)	Кращий метод при дискінезіях	— Зменшує потребу в протипаркінсонічних препаратах — Reversible (оборотний) — Non-ablative (неабляційний) — Краще при рефрактерному треморі	Інвазивний спосіб лікування з хірургічним ризиком геморагії і інфікування	Погіршує нейропсихіатричні функції, викликає когнітивні порушення, може призводити до мовленнєвих і постуральних порушень, freezing of gait
Апоморфін	Як невідкладна допомога при епізодах «виключення», моторних флуктуаціях	— Середнього ступеня інвазивний метод — Парентеральний спосіб введення (важливо для пацієнтів, які не можуть переносити пероральну терапію або мають порушення абсорбції) — Проникає швидко через гематоенцефалічний бар'єр, не потребує додаткових транспортерів і не взаємодіє з білками крові	— Частий контроль аналізу крові, ЕКГ — Потребує допомоги родичів або опікунів при поставці помпи	— Місцеві — Системні — Гематологічні — Психіатричні
Інтестинальна леводопа/карбидопа	— Часті off-періоди або тяжкі дискінезії, коли DBS або апоморфін протипоказані — Інфекція або неоперабельність пацієнта — Може зменшувати постуральні порушення й деякою мірою покращувати ходьбу	— Більш фізіологічна відповідь на дофамін і менш пульсуюча стимуляція — Менш інвазивний, ніж DBS — Безпечний — Немає обмежень за віком — Початкова і середнього ступеня деменція не є протипоказанням	— Може погіршити дискінезії — Може викликати тривогу, депресію, галюцинації, сплутаність свідомості	Периферична поліневропатія

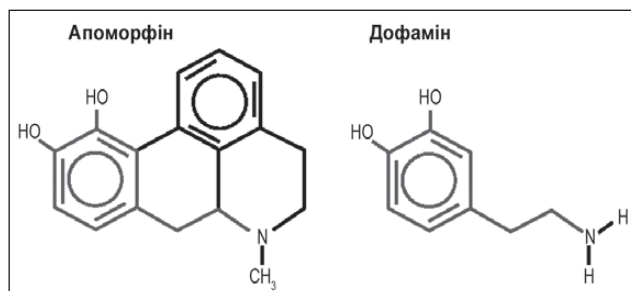


Рисунок 1. Молекулярна структура апоморфіну й дофаміну

леводопи або скорочення інтервалів між її прийомами, додавання інгібіторів катехол-О-метилтрансферази і/або моноаміноксидази (МАО-В) для блокування розпаду леводопи й дофаміну або додавання ДА-агоністів для пацієнтів, які ще не приймали цей клас препаратів за умови відсутності протипоказань.

Однак у значної частини пацієнтів залишаються неадекватно контрольовані моторні флуктуації, незважаючи на застосування низки пероральних (або трансдермальних) препаратів, з перервами в дії ліків, що клінічно проявляється в періодах «виключення», а також дискінезіями, включно з дистонією. Проблема може посилюватися також порушеннями спорожнення кишечника, які часто виникають при прогресуванні ХП, що, у свою чергу, обмежує абсорбцію ліків і надійність ефекту леводопи протягом дня. Утруднене ковтання також є проблемою, що обтяжує клінічну симптоматику в пацієнтів із ХП і може впливати на здатність пацієнта дотримуватися тимчасового перорального прийому ліків.

Фармакологія і механізм дії апоморфіну

Апоморфін — це похідне апорфіну з класу дибензохінолінів, молекулярна структура якого виглядає як «ригідна» форма дофаміну (рис. 1). Ця структурна схожість надає апоморфіну його дофамінергічної активності, і саме тому він діє як потужний агоніст дофаміну прямого й широкого спектра дії, активуючи всі дофамінові D1-подібні (D1, D5) і D2-подібні (D2, D3, D4) рецептори [34]. Його високий афінитет і схожість з дофаміновими рецепторами в поєднанні з надійним і швидким ефектом і початком дії після підшкірного введення привели до того, що апоморфін став «ключем» і своєрідним інструментом у численних лабораторних дослідженнях експериментальних моделей ХП. У нормальних гризунів застосування апоморфіну викликає стереотипну поведінку шурів, він відновлює руховий дефіцит у гризунів з резерпіновою або галоперидоловою моделлю паркінсонізму, у 6-ОНДА- і МРТР-моделей шурів і приматів, що відображає його дію як центрального агоніста дофаміну [35].

Поширена думка, що апоморфін є типовим агоністом дофаміну, але це не зовсім точно, якщо мати на увазі його багатогранну дію на дофамінові та інші рецептори, залучені в патогенетичний ланцюг формування клініч-

них проявів ХП. Фактично апоморфін — це молекула з різноманітним діапазоном фармакологічних ефектів. Навіть з урахуванням його взаємодії з дофаміновими рецепторами він значно відрізняється від широко застосовуваних пероральних дофамінових агоністів. Наприклад, якщо дії праміпексолу й ропініролу обмежені D2-подібними рецепторами (D2 і D3), то апоморфін взаємодіє як з рецепторами D1, так і з класами D2 і з усіма основними підтипами (D1, D2, D3, D4, D5), що може мати важливе функціональне значення [34, 36].

Обмежена взаємодія пероральних агоністів дофаміну з підтипами дофамінових рецепторів часто згадується як основна причина, через яку такі сполуки, як ропінірол і праміпексол, мабуть, не мають протипаркінсонічної ефективності, еквівалентної монотерапії леводопою [37]. Показано, що в нормальному мозку леводопа діє на всі типи дофамінових рецепторів через механізм перетворення в дофамін (як і ендогенний нейротрансмітер). Потім через механізм перетворення в дофамін леводопа впливає на всі типи дофамінових рецепторів (як і ендогенний нейротрансмітер) у нормальному мозку, що й відрізняє леводопу від пероральних дофамінових агоністів, які мають обмежену взаємодію з дофаміновими рецепторами, з меншою активацією рецепторів D1. Можна вважати, що рецептор D1, зокрема його основні шляхи проведення, пов'язані безпосередньо зі смугастим тілом, що може бути позначено як причина ініціації дискінезій [38, 39], але насправді ця гіпотеза ніколи не була доведена. Так, у доклінічних дослідженнях введення агоністів D1 не приводило до більшої індукції дискінезій або їх експресії порівняно з препаратами — агоністами D2-рецепторів. Швидше, це виглядає як перевага в стимуляції D1-рецепторів, що викликає редукцію моторного дефіциту в модельних тварин з паркінсонічним синдромом і в людей із ХП [40, 41]. Активация D1-рецепторів також може бути корисною при лікуванні такого немоторного симптому ХП, як гіперрефлексія сечового міхура, що було продемонстровано як в експериментальних моделях, так і в клінічних дослідженнях у хворих із ХП [42, 43].

У даний час відомо, що рецептори дофаміну розташовані в багатьох частинах мозку, а не тільки в базальних гангліях. Активация кіркових і лімбічних ділянок у відповідь на вплив агоністів дофаміну провокує появу деяких побічних ефектів, аналогічних тим, що виникають при замісній терапії дофамінергічними препаратами в пацієнтів із ХП, включно з порушенням імпульсного контролю (ICD) і зоровими галюцинаціями. Отже, така широка дофаміноподобна дія апоморфіну може розглядатися і як недолік. Наприклад, було висловлено припущення, що розвиток ICD може бути пов'язаний з активацією D3-рецепторів у лімбічних ділянках [44].

Дійсно, було показано, що відносно висока частка пацієнтів з ICD, які отримують терапію праміпексомом, ропініролом і ротиготином, проявляє пряму кореляцію із селективністю цих препаратів до D3-рецепторів порівняно з D2-рецепторами [44]. При цьому апоморфін має більш низьке співвідношення D3 : D2, ніж прамі-

пексол і ропінірол [36], що може мати клінічне значення, хоча в даний час невідомо, чи частота ICD насправді була нижчою при прийомі апоморфіну порівняно з іншими агоністами дофаміну.

Відновлення дофаміну леводопою не може бути єдиною причиною того, що леводопу високоєфективна при ХП. Деяка частина дофаміну, що утворюється з леводопи, у свою чергу, перетворюється в норадреналін (який, як відомо, у дефіциті при ХП). Крім того, дофамін, отриманий з леводопи, накопичується в серотонінергічних нейронах і може витіснити 5-НТ. Щодо цього апоморфін також дає багатогранний фармакологічний ефект, оскільки має спорідненість до рецепторів серотоніну (5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2B} і 5HT_{2C}) і α -адренорецепторів (α 1B, α 1D, α 2A, α 2B і α 2C) [34]. Однак даний факт є і основною причиною застережень щодо використання пероральних агоністів ропініролу і праміпексолу, які мають, як правило, більш обмежений фармакологічний профіль.

Отже, майже всі ДА-агоністи виявляють селективність відносно одного конкретного рецептора, що опосередковує їх основну фармакологічну й клінічну діяльність. Проте лише дуже небагато з них специфічні у своїх рецепторних взаємодіях, а більшість їх представників демонструє цільову ефективність, що стає потенційною причиною небажаних побічних ефектів. Зокрема, це можна віднести до ДА-агоністів, що є дериватами ріжків (бромокриптин, перголід, каберголін), які, незважаючи на свою високу ефективність, були зняті зі застосування через рідкісні, але дуже грізні ускладнення, такі як виникнення легеневого фіброзу й серцевої фіброзної вальвулопатії, через прямий вплив на активність 5-НТ_{2B} рецепторів [45, 46]. Більше того, це стало основною причиною розробки неерголінових препаратів, таких як ропінірол і праміпексол, і їх активність була спрямована на ізолюваний вплив лише на деякі підтипи дофамінових рецепторів.

Розгляд мультимодального фармакологічного профілю апоморфіну щодо всіх підтипів дофамінових рецепторів показав його високу терапевтичну ефективність порівняно з профілем можливих побічних ефектів. Наприклад, апоморфін, взаємодіючи з 5-НТ_{2B}-рецепторами, на порядок менш активний, ніж похідні ріжків (принаймні *in vitro*) [34]. Провівши аналіз бази даних побічних ефектів агоністів ДА-рецепторів, FDA не підтвердило аналогічних ознак для апоморфіну [47]. При цьому висловлено припущення, що апоморфін відносно рідко викликає зорові галюцинації за рахунок передбачуваного потенційного механізму своєї взаємодії з активністю рецепторів 5-НТ₂ [48–51].

Показано також, що апоморфін зв'язується з пре- і постсинаптичними ДА-рецепторами і дає терапевтичний ефект шляхом безпосередньої стимуляції постсинаптичних D₂-рецепторів у смугастому тілі, що призводить до активації прямих і інактивації непрямих стріатопалідарних зв'язків [51–53].

Рухова відповідь на одноразове підшкірне введення апоморфіну виникає аналогічно до відповіді на

леводопою, але з більш швидким початком (приблизно за 4–12 хв), при середній тривалості ефекту протягом 45–60 хв [51, 57]. У світлі цих терапевтичних ефектів апоморфін став одним із прототипів «ліків невідкладної допомоги» при ХП у випадках непередбачуваних періодів «виключення», що виникають у пацієнтів на виражених стадіях захворювання з погано контрольованими моторними флуктуаціями.

Крім того, апоморфін не конкурує за метаболічні шляхи з леводопою і, на відміну від леводопи, не вимагає активного транспортного механізму для досягнення впливу на центральну нервову систему [52, 53, 58, 62, 63]. Абсорбція препарату залежить від температури, а найкраща його абсорбція досягається при введенні в підшкірну клітковину передньої черевної стінки.

В апоморфіну немає взаємодії з інгібіторами цитохрому P450, а сама система цитохрому P450 не перешкоджає метаболізму препарату.

При підшкірному введенні апоморфін швидко всмоктується і завдяки високій ліпофільності легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Пікова концентрація в плазмі досягається через 10–20 хв після підшкірного введення, а максимальна концентрація в спинномозковій рідині фіксується через 30 хв. У середньому клінічний ефект апоморфіну реалізується вже через 7–17 хв після підшкірної ін'єкції. Період напіввиведення при підшкірному введенні апоморфіну з плазми крові триває близько 30 хвилин, а концентрація препарату в плазмі залишається досить стабільною [61, 62]. Такі фактори, як місце ін'єкції, глибина ін'єкції, шкірна температура і, можливо, товщина і якість підшкірних тканин можуть змінити фазу абсорбції препарату, який вводиться, що може привести до варіабельності клінічного ефекту в різних пацієнтів, однак внутрішньоіндивідуальна відтворюваність ефекту залишається дуже високою.

Вік, стать, тривалість захворювання, дозування леводопи або тривала апоморфінова терапія, мабуть, не відіграють провідної ролі в кліренсі ліків [54, 59, 60, 61].

Ефективність апоморфіну за даними клінічних досліджень

У клінічних дослідженнях останніх десятиліть вірогідно встановлена ефективність апоморфіну для скорочення часу періодів «виключення», що виникають у пацієнтів з ХП на тлі леводопатерапії. Як і леводопу, апоморфін був уперше дозволений до клінічного використання, коли вимоги до реєстрації ліків і дизайну клінічних випробувань були менш суворими, ніж сьогодні. Апоморфін, як протипаркінсонічний препарат, використовувався у Європі задовго до отримання результатів рандомізованих контрольованих випробувань, які висвітлюють результати оцінки ефективності застосування переривчастих ін'єкцій апоморфіну у хворих із ХП.

У табл. 2 узагальнені основні дані подвійних сліпих досліджень, що оцінюють ефективність періодичних ін'єкцій апоморфіну для лікування хворих із ХП.

Таблиця 2. Результати подвійних сліпих досліджень ефективності періодичних ін'єкцій апоморфіну для лікування ХП

Дослідження	Дизайн	Доза ін'єкції	Висновки щодо ефективності
Cotzias et al., 1970	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження. У 6 з 15 пацієнтів була ХП	0,25–2 мг	У 5 із 6 пацієнтів із ХП спостерігалось швидке покращення ($\geq 20\%$) при неврологічному обстеженні
Van Laar et al., 1993	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження. N = 5	У середньому 2,7 мг	Значний позитивний ефект апоморфіну порівняно з плацебо оцінювали за допомогою шкали CPDS ($p = 0,001$). Затримка ефекту: 7,3 хв Тривалість відповіді: 96 хв
Ostergaard et al., 1995	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. N = 22	У середньому 3,4 мг	Середня добова тривалість періоду «виключення» знизилася на 58 % порівняно з плацебо ($p < 0,001$). Тяжкість періоду «виключення» також була значно зменшена
Merello et al., 1997	Подвійне сліпе перехресне дослідження з використанням активного препарату (диспергована леводопа/бенсеразид). N = 12	3 мг	Середнє $\pm$ СП затримки ефекту (оцінено за допомогою модифікованої шкали WRS) становили $8,08 \pm 3,00$ для апоморфіну проти $26,8 \pm 12,7$ для диспергової леводопи. Середнє $\pm$ СП тривалості ефекту становили $56,6 \pm 13,6$ для апоморфіну проти $97,0 \pm 35,8$ для диспергової леводопи
Dewey et al., 2001	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване двофазне дослідження. N = 29	У середньому 5,4 мг	Фаза 1. Середні показники рухової активності за шкалою UPDRS знизилися на 62 % при застосуванні апоморфіну проти 1 % при використанні плацебо. Фаза 2. Апоморфін переривав 95 % випадків «виключення» проти 23 % при прийомі плацебо
Pfeiffer et al., 2007	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в чотирьох групах. N = 62	ЗЕД або ЗЕД + 2 мг	Значно більше покращання середніх показників рухової активності за шкалою UPDRS спостерігалось в об'єднаних групах апоморфіну порівняно з об'єднаними групами плацебо через 20 хв після введення ($-24,2$ проти $-7,4$; $p < 0,0001$). Різниця також була вірогідною через 10 хв ($p < 0,0001$). Значуща різниця порівняно з плацебо за шкалою WSST через 7,5 хв ($p = 0,02$)
Pahwa et al., 2007	Дослідження з підвищенням дози з рандомізованою подвійною сліпою плацебо-контрольованою перехресною оцінкою разової дози. N = 56	4–10 мг	Вірогідне покращання показників рухової активності за шкалою UPDRS при прийомі 4 мг апоморфіну порівняно з плацебо через 20 ($p = 0,0002$), 40 ($p < 0,0001$) і 90 хв ($p = 0,0229$). Значущий дозозалежний ефект спостерігався через 20 ($p < 0,0001$), 40 ($p < 0,0001$) і 90 хв ($p = 0,0049$) після прийому
Stacy and Silver, 2008	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження. N = 17	У середньому 3,91 мг	Вірогідне зниження показників рухової активності за шкалою UPDRS через 20 хв у середньому на 20,0 бала при використанні апоморфіну проти 3,0 — плацебо ($p < 0,0001$)

Примітки: CPDS — Колумбійська шкала тяжкості хвороби Паркінсона; СП — стандартна помилка; ЗЕД — зазвичай ефективна доза; UPDRS — уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона; WRS — оціночна шкала Вебстера; WSST — тест крокових секунд Вебстера.

Основна маса даних рандомізованих контрольованих досліджень була зібрана для необхідності реєстрації препарату в США. Усі разом узяті дослідження надають дуже переконливу доказову базу щодо ефективності періодичних ін'єкцій, що забезпечують швидке полегшення при раптових епізодах «виключення» у хворих на ХП.

Кілька відкритих досліджень щодо використання періодичних ін'єкцій апоморфіну, що зазвичай проводяться у відокремлених експертних центрах, надали ранні докази ефективності періодичних ін'єкцій апоморфіну (разові дози варіювали від 2 до 5 мг) для забезпечення швидкого й невідкладного лікування епізодів «виключення». Коли апоморфін вводився «за необхідності», середнє зниження добового часу виключення було в діапазоні 2,6–4,0 год. Полегшення симптомів було швидким (зазвичай через 10 хв), і, як повідомлялося, тривалість ефекту становила не менше за годину. Слід зазначити, що деякі з цих досліджень повідомляли, що пацієнти відчували кращий контроль своїх симптомів і отримували впевненість в реальній здатності виходити з епізодів «виключення» [64–66].

Зовсім недавно були опубліковані результати відкритого дослідження АМ-ІМРАКТ [67]. Дослідження АМ-ІМРАКТ стало IV фазою багатоцентрового дослідження, покликаного оцінити ефект ін'єкції апоморфіну пацієнтам з тривалою ранковою акінезією через відстрочене або неналежне «включення» першої ранкової дози леводопи. Ранкова акінезія вважалася дійсною, якщо час «включення» леводопи в пацієнта перевищував 45 хвилин за умови постійної добової дози леводопи протягом мінімум 3 днів і одного тижня від вихідного періоду. Слід зазначити, що пацієнти в цьому відкритому дослідженні мали більш тривалий час до періоду «включення» ранкової дози леводопи, яке становило в середньому 1 годину, і частота «не-ефективних разових доз» леводопи протягом доби була високою. Скорочення часу до «включення» (середнє скорочення на 37,14 хв) і підвищення надійності відповіді (частота неефективних доз при прийомі ранкової дози леводопи становила 46 % проти 7 % з апоморфіном) було клінічно значущим, про що свідчило значне покращання, що відзначається пацієнтами за шкалами оцінки якості життя і загального клінічного враження (CGI) (рис. 2).

Ефективність періодичних ін'єкцій апоморфіну

Перші подвійні сліпі дослідження, у яких періодична підшкірна ін'єкція апоморфіну застосовувалася при ХП, були проведені в 1970 році Cotzias et al., а потім в 1988 році Stibe et al., у них препарат використовувався для невідкладної терапії в періоді «виключення» [68]. Опубліковані дослідження ефективності періодичних ін'єкцій апоморфіну в ранній стадії ХП були відкритими неконтрольованими й мали невеликі розміри вибірки. Найяскравішим результатом цих досліджень стало скорочення середнього періоду «виключення» до 44 %, при цьому середнє дозування леводопи залишалася в

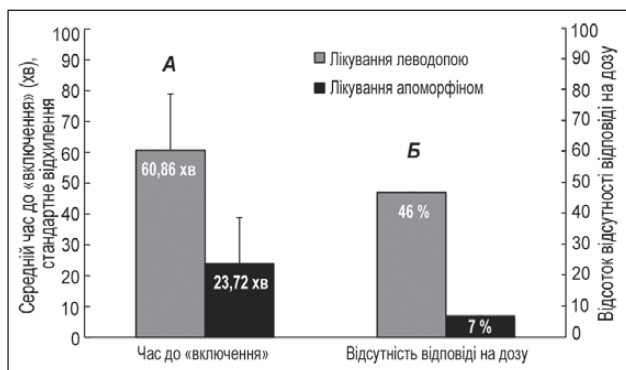


Рисунок 2. Час до «включення» і відсоток відсутності відповіді на леводопу й апоморфін у дослідженні АМ-ІМРАКТ (n = 88). Пацієнти записували в щоденнику кожні 5 хвилин час до «включення» після прийняття разової дози леводопи або апоморфіну з маркуванням «так» або «ні» до початку включення ≤ 60 хв. Значення 100 було прийнято для пацієнтів, які не повідомляли про «включення» дози леводопи. Підшкірні ін'єкції апоморфіну продемонстрували більшу ефективність щодо відновлення стану «включення» порівняно з монотерапією леводопою (n = 88)

основному без змін [69–76]. У цих дослідженнях дискінезії спеціально не розглядалися. Пізніше Hughes et al. опублікували результат дослідження 71 пацієнта. Хворі отримували періодичні ін'єкції апоморфіном до 10 разів на день і більше, унаслідок чого довелося змінити тактику періодичних ін'єкцій апоморфіну на безперервну інфузію препаратом у вигляді помпи [71]. Показано, що в 49 пацієнтів, які отримували періодичні ін'єкції апоморфіном, було досягнуто скорочення періоду «виключення» на 50 %. Після 1 року лікування близько 80 % пацієнтів продовжували повідомляти про ефективність терапії апоморфіном. При цьому середня добова доза апоморфіну збільшилася на 24 % за 1 рік використання, тоді як доза леводопи була зменшена на 5 %.

В інших дослідженнях показані аналогічні результати, що свідчать про відсутність толерантності до підшкірного введення апоморфіну, а його ефективність однаково вірогідна в пацієнтів на різних стадіях клінічного перебігу ХП.

Одне з перших подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень було проведено в 1995 році Oestergaard et al. [73]. Після попередньої премедикації домперидоном 22 пацієнтам вводилася доза апоморфіну з інтервалами в 120 хв, вона становила 1,6; 3,2; 4,8 і 6,4 мг препарату підшкірно. Дози плацебо вводилися у випадковому порядку в процесі лікування.

Друга фаза цього дослідження була присвячена оцінці дозування препарату з наступною 8-денною плацебо-контрольованою перехресною терапією, включно з введенням протягом 4 днів апоморфіну і протягом 4 днів — плацебо. У третій фазі дослідження пацієнти оцінювалися протягом 8-тижневого відкритого періоду терапії в амбулаторних умовах. Спостерігалось скорочення періоду «виключення» більше ніж на 50 % при використанні апоморфіну в середній дозі 3,4 мг. 12 пацієнтів відзначили покращання «сильно» або «дуже

сильно» у своїй оцінці Clinical Global Impression Scale. Крім того, спостерігалось зниження вираженості проявів супутньої дисфонії і болючої дистонії [77].

У США було проведено низку контрольованих досліджень для оцінки ефективності й переносимості апоморфіну. Так, в Apomorphine National Institute of Health Study досліджували 28 пацієнтів із ХП, які були розподілені на чотири групи: хворі з «виснаженням ефекту разової дози», непередбачуваними коливаннями періоду «включення/виключення», стабільною реакцією на леводопу і ті, які раніше не приймали леводопу. У всіх групах було досягнуто значне покращання за показниками рухової оцінки на 35–77 %.

Дослідження APO202 було основним рандомізованим проспективним подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням. Було рандомізовано 29 пацієнтів, з яких 20 потрапили в групу активного препарату і 9 — у групу плацебо. Тривалість періоду «виключення» була оцінена за допомогою щоденника пацієнта і шкали UPDRS. Було показано значно більше скорочення періоду «виключення» ($p < 0,001$) у групі апоморфіну ($95,0 \pm 2,4$ %) порівняно з групою плацебо ($23,0 \pm 0,4$ %). Середня ефективна доза апоморфіну становила 5,4 мг. Цей ефект був порівнянний з ефектом леводопи, однак період з дискінезіями збільшився, а вираженість дискінезій не змінилася. Закінчили дослідження 17 пацієнтів групи апоморфіну й 8 пацієнтів групи плацебо. Позіхання, сонливість і нудота частіше виникали в групі апоморфіну, але в іншому відмінностей у профілях побічних ефектів не було виявлено [76].

Довгострокова ефективність апоморфіну як ліків невідкладної допомоги оцінювалася в дослідженні APO302: 62 пацієнти, які мали досвід лікування апоморфіном не менше за 3 місяці, отримали свою звичайну «невідкладну» ін'єкцію, але використовували на 2 мг більше за звичайну ефективну дозу або плацебо. Основною кінцевою точкою дослідження було отримання результатів щодо можливого покращання показників рухової частини шкали UPDRS. Показано, що більш висока ефективність при застосуванні апоморфіну порівняно з плацебо визначалася у вигляді покращання показників рухової частини шкали UPDRS і спостерігалася через 10 хв ($-19,9$ проти $-5,6$ з плацебо, $p < 0,001$) і 20 хв ($-24,2$ проти $-7,4$ з плацебо, $p < 0,001$) [78].

У дослідженні APO301, проведеному для оцінки довгострокової ефективності терапії апоморфіном у 17 пацієнтів протягом 4–51 місяців, які отримували свою звичайну ефективну дозу апоморфіну (середня доза 4 мг) або плацебо, максимальне покращання оцінки рухової частини шкали UPDRS становило 21,3 бала через 20 хв після ін'єкції [79].

У дослідженні APO303 56 пацієнтів, які раніше не отримували апоморфін, були рандомізовані з метою оцінки ефективності дії апоморфіну або плацебо в дозі до 10 мг. Показано, що оцінка UPDRS покращилася на 11,3 бала за 20 хв ($p = 0,0002$) в основній групі і на 13,4 бала за 40 хв у групі плацебо ($p = 0,0001$) [80, 81].

Ці ключові дослідження сприяли схваленню апоморфіну в US FDA у 2004 р. під назвою «Застосування періодичних підшкірних ін'єкцій апоморфіну як лікування раптових періодів «виключення» в пацієнтів із ХП».

Попередні результати IV фази багатоцентрового відкритого дослідження (Apokyn for Motor IMProvement of Morning Akinesia Trial) у 37 пацієнтів з ранковою акінезією внаслідок відстроченого початку дії леводопи виявили, що ін'єкція апоморфіну була високонадійною і ефективною терапією в 96 % пацієнтів, а досягнення скорочення часу до виникнення періоду «включення» становило до 40 хв [82]. Це дослідження також підкреслило, що непероральні шляхи доставки дофамінергічних ліків, такі як ін'єкції апоморфіну, є реальною можливістю для адекватної терапії ХП при відстроченому часі «включення» дози леводопи, що пов'язано з дисфункцією шлунково-кишкового тракту, яке зазвичай спостерігається в пацієнтів із ХП.

Дослідження TOLEDO було першим подвійним сліпим рандомізованим клінічним випробуванням підшкірної інфузії апоморфіну, проведеним у пацієнтів із ХП [87]. У дослідження увійшли пацієнти з тривалістю захворювання понад 3 роки, що супроводжується руховими флуктуаціями, які погано контролювалися застосуванням пероральних або трансдермальних протипаркінсонічних препаратів, і при якому пацієнти застосовували не менше за 4 добові дози леводопи. Дизайн 12-тижневого дослідження передбачав застосування підшкірної інфузії апоморфіну або плацебо з подальшим відкритим 64-тижневим лікуванням апоморфіном. Було рандомізовано 107 пацієнтів, більшість з яких були госпіталізовані під час фази титрації апоморфіну. Доза апоморфіну була скоригована протягом перших 4 тижнів з подальшим 8-тижневим підтримуючим періодом (доза апоморфіну: 3–8 мг/год). Показано, що підшкірна інфузія апоморфіну скорочувала тривалість періоду «виключення» ($-2,47$ проти $-0,58$ год) і збільшувала тривалість періоду «включення» за відсутності тяжких дискінезій ($2,77$ год порівняно з $0,80$ год). Покращувалися показники шкали PGI, що дозволило помітно знизити еквівалентну дозу леводопи. Крім того, значно збільшилася кількість пацієнтів у групі, що одержувала лікування, у яких скорочення тривалості періоду «виключення» спостерігалось протягом ≥ 2 годин. У більшості випадків інфузія апоморфіну добре переносилася, а відзначені побічні ефекти були тільки легкого або помірного ступеня.

Як найбільш часті небажані явища були зареєстровані шкірні вузлики в місці введення препарату — в 44 % випадків, нудота — у 22 % і сонливість — у 22 % спостережень [129].

Слід зазначити, що леводопа теж використовувалася в клінічній практиці задовго до того, як у 2004 році були опубліковані результати першого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ELLDOPA [128]. Однак відсутність масштабних

рандомізованих доказів не завадила масовому використанню леводопи як золотого стандарту лікування ХП у всьому світі. Навпаки, хоча апоморфін і використовувався до цього майже 30 років, відсутність доказів ефективності класу I перешкоджала його повсюдному застосуванню. Є підстави вважати, що результати, отримані в дослідженні TOLEDO, надихнуть клініцистів у всьому світі розширити використання терапії апоморфіном і допоможуть розглянути належним чином застосування препарату як дієвий і конкурентоспроможний варіант розширеного лікування ХП, а не як останній засіб перед рекомендацією пацієнтові стати кандидатом на застосування леводопи/карбидопи — інтестинального гелю або DBS.

Під керівництвом S. Isaacson (2016) спеціальний проєкт, у якому вивчалася ранкова акінезія у хворих із ХП як можлива мішень для застосування ін'єкцій апоморфіну, був виконаний у спеціалізованих клініках США. Результати цього відкритого дослідження також переконливо демонструють, що ін'єкція апоморфіну значно скорочує час до «включення» леводопи на виражених стадіях у пацієнтів із ХП, які відзначають ранкову акінезію, що є результатом відстроченого «включення» або відсутності ефекту дії ранкової дози леводопи, а ін'єкція апоморфіну, як правило, добре переносилася більшістю пацієнтів.

У цих пацієнтів у середньому спостерігалася пролонгація часу до періоду «включення» ранкової дози леводопи до однієї години. Скорочення часу до «включення» (середнє скорочення на 37,14 хв) було клінічно значимим, про що свідчить суттєве покращання показників за шкалами якості життя і загального клінічного враження, які заповнювали пацієнти. Рання ранкова акінезія, як ускладнення терапії леводопою, відчувалася пацієнтами при пробудженні як один із перших симптомів [89].

У дослідженні, проведеному в Європі, показано, що при послідовному й навмисному розпитуванні пацієнтів із ХП про стан їх ранкової рухової активності виявляється $\leq 60\%$ респондентів, які повідомляють про ранні ранкові періодах «виключення» [90]. Результати проведеного дослідження показали, що, незважаючи на таку значну поширеність клінічного феномену ранкової дистонії, ці явища часто залишаються погано виявленими, а тому не можуть бути скориговані прийомом традиційних пероральних протипаркінсонічних препаратів. І, незважаючи на їх часте використання, пацієнти страждали від ранкової акінезії в середньому близько 4 років.

Так, було показано, що після прийому першої ранкової дози леводопи протягом 7 днів від вихідного (початкового) періоду спостереження $> 40\%$ пацієнтів мали хоча б один епізод «недостатнього ефекту разової дози», який визначався як відсутність періоду «включення» протягом 60 хв після прийняття дози леводопи. Це, імовірно, відображає затримку надходження леводопи зі шлунка в проксимальний відділ кишечника, де вона повинна всмоктуватися (можливо, залишки білкової їжі могли ще знаходитися в кишечнику в період

пробудження). Висловлено припущення, що при більш повільному спорожненні шлунка більша кількість леводопи може метаболізуватися дофа-декарбоксилазою в дофамін у слизовій оболонці шлунка [88].

Відзначено, що при лікуванні апоморфіном не-ефективність дозування зустрічалася набагато рідше, а середній час до періоду «включення» при використанні підшкірної ін'єкції апоморфіну становив близько 24 хв, що дозволяє припустити, що в основі відсутності «ефекту разової дози леводопи» може лежати шлунково-кишкова дисфункція. Майже всі випробовувані (95,5 %) показали скорочення часу до початку періоду «включення». Ефект апоморфіну на рухову активність був надійним і стійким і виражався в значному покращанні показників за шкалою Hoehn і Yahr і за шкалою UPDRS-III, що розглядалося як ефект, аналогічний дії леводопи. Для пацієнтів мали клінічне значення більш безпечне пробудження й можливість подальшого виконання звичних ранкових справ і рухової активності протягом дня. Усе це свідчить про те, що пацієнти оцінюють ранкову акінезію як явну проблему, що значно погіршує якість їхнього життя.

Найбільш частими причинами припинення пацієнтами прийому апоморфіну були нудота, блювання й гіпотензія. Застосування триметобензаміду для усунення нудоти й блювання на початку і в період продовження лікування ін'єкціями апоморфіну показало, що тільки 16 % пацієнтів, які попередньо отримували триметобензамід, відчували нудоту і/або мали блювання в період титрації препарату [91].

Отже, підшкірні ін'єкції апоморфіну забезпечують швидкий і надійний ефект «включення» для пацієнтів з ранкової акінезією, імовірно, за рахунок усунення проблеми доставки й абсорбції дози леводопавмісного препарату через шлунково-кишковий тракт. На додаток до усунення епізодів періодів «виключення» ін'єкції апоморфіну мають клінічне застосування для зменшення ранньої ранкової акінезії, забезпечуючи швидкий і надійний ефект «включення» при використанні препарату після пробудження пацієнта.

Резюме до дослідження TOLEDO: підшкірна інфузія апоморфіну актуальна як терапія, призначена для лікування хвороби Паркінсона з моторними флуктуаціями, що оптимально не контролюються пероральним прийомом протипаркінсонічних препаратів.

Відкрита фаза дослідження показала, що інфузія апоморфіну ефективна для скорочення періоду «виключення» (періоди, коли леводопавмісні препарати не діють).

TOLEDO — це рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження, у яке включені пацієнти з 23 європейських клінічних центрів, у яких хвороба Паркінсона була діагностована протягом 3 і більше років від початку захворювання і моторні флуктуації адекватно не контролювалися пероральним прийомом препаратів. Усі пацієнти були розподілені випадковим чином (1 : 1) за допомогою комп'ютерної рандомізації кодом, стратифікованим по групах, для прийому 3–8 мг/год апоморфіну або

плацебо сольового розчину в години неспання (16 годин на день протягом 12 тижнів). Швидкість інфузії досліджуваного препарату та інших пероральних препаратів могла коригуватися протягом перших 4 тижнів на основі індивідуальної ефективності й переносимості, після чого пацієнтів вводили у 8-тижневий випробувальний період.

Це дослідження зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov (NCT02006121) з результатами, отриманими з 3 березня 2014 р. по 1 березня 2016 р. 128 пацієнтів відібрані згідно з чинними критеріями, а 107 були призначені випадковим чином, з яких 106 були включені в повну аналітичну вибірку ($n = 53$ в обох групах). Інфузія апоморфіну (середня тривалева доза 4,68 мг/год [SD 1,50]) значно скоротила тривалість періоду «виключення» порівняно з плацебо ($-2,47$ годин на день [SD 3,70] у групі апоморфіну порівняно з $-0,58$ год на день [2,80] у групі плацебо; різниця $-1,89$ год на добу, 95% ДІ від $-3,16$ до $-0,62$; $p = 0,0025$) [87].

В оригінальному дослідженні Marxreiter et al. (2018) було проведено аналіз ефективності підшкірних періодичних інфузій апоморфіну за допомогою мобільного сенсорного аналізу ходьби у хворих на хворобу Паркінсона з об'єктивним вимірюванням параметрів ходьби в перехресних дослідженнях [93]. Метою даного дослідження було визначити, наскільки відповідь на дофамінергічне лікування пацієнтів із ХП можна кількісно оцінити за допомогою сенсорного аналізу ходьби з використанням спеціальних датчиків. 13 хворих із ХП отримували ін'єкції апоморфіну кожні 15 хвилин для поступового збільшення біодоступної дози апоморфіну. Показники рухової активності (UPDRS III) оцінювалися через 10 хв після кожної ін'єкції апоморфіну. Параметри ходьби були отримані після кожної оцінки параметрів UPDRS III від початку ходьби довжиною 2×10 м, що забезпечувало показник у $41,2 \pm 9,2$ кроку на пацієнта, у відповідь на кожну ін'єкцію. У перехресному аналізі показано, що в пацієнтів, які отримували апоморфін, покращувалася швидкість і довжина кроку, швидкість ходьби, максимальний кліренс стопи при ходьбі і кут відхилення пальців. Величини індивідуальних змін у швидкості, довжині й максимальному кліренсі стоп між ін'єкціями корелювали з покращанням моторики в кожного пацієнта. Крім того, значні зміни довжини кроку між ін'єкціями препарату корелювали з покращанням UPDRS III. Отже, вірогідно підтверджено, що сенсорний аналіз ходьби відображає об'єктивні зміни параметрів ходьби, які підтверджують рівень клінічної оцінки ефективності персоналізованого дофамінергічного лікування в пацієнтів із ХП. Авторами запропоновані клінічно значущі інструментальні показники параметрів ходьби для досліджень ефективності одноразових інфузій апоморфіну, що особливо важливо в клінічній практиці.

У цьому дослідженні продемонстровано також, що показники параметрів ходьби, які визначаються на основі клінічного сенсорного аналізу ходьби, забезпечують об'єктивну оцінку якості ходьби, що відобража-

ють покращання рухової активності при ХП у результаті застосування апоморфіну.

Показано, що використання інструментального аналізу для вимірювання індивідуальних змін параметра швидкості кроку при ходьбі, довжини кроку й максимального кліренсу стопи може бути персоналізованою стратегією оцінки рутинних клінічних обстежень пацієнтів із ХП.

Більше того, запропоновані сенсорні системи аналізу ходьби, протестовані як оціночна система рухової активності для можливих поперечних і поздовжніх когортних досліджень. Наприклад, інерційні датчики (розміщені на обох зап'ястях і щиколотках, а також на грудині й на рівні п'ятого поперекового хребця) можуть забезпечувати вимірювання показників ходьби й рівноваги в порівнянних групах, розділених на підгрупи в статусі «виключення» і «включення». Результати сенсорного аналізу ходьби під час короткої послідовної ходьби (10–40 м) відрізняли пацієнтів із ХП від 42 пацієнтів групи контролю й корелювали з руховою активністю і стадією захворювання в поперечному аналізі в 190 пацієнтів із ХП [93]. У поздовжньому дослідженні зміни параметрів ходьби також різняться між когортами пацієнтів з ХП, корелюючи з прогресуванням рухових порушень. Так само порівнювалися групи пацієнтів у стані «виключено» з групою в періоді «включено».

Так, при поперечному аналізі у 12 пацієнтів, які отримували ART (Apomorphine Rapid Titration), показано, що швидкість кроку, швидкість ходьби, максимальний кліренс стоп, час повороту й довжина кроку є способом вимірювання ходьби й служать показниками оцінки змін параметрів ходьби у відповідь на лікування апоморфіном. Отримані дані свідчать про те, що інструментальний аналіз ходьби служить об'єктивною мірою оцінки терапевтичного ефекту парадигми дофамінергічного лікування, запропонованого для клінічних досліджень.

Рекомендації для застосування апоморфіну при ХП

Міжнародна група фахівців з великим клінічним досвідом застосування апоморфіну в лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона була запрошена компанією Britannia Pharmaceuticals Ltd., виробником ін'єкцій та інфузій апоморфіну, для участі в консультативній раді з метою обміну практичним досвідом використання препарату [130]. Метою зустрічей було розробити керівництво для неврологів, лікарів загальної практики (терапевтів) та інших медичних працівників з оптимального клінічного використання апоморфіну.

Перша зустріч відбулася в жовтні 2012 року, друга — в травні 2013 року, у них взяли участь 26 експертів з 13 країн. Усі учасники зустрічі увійшли до консенсус-групи. Підсумки двох засідань Консультативної ради привели до консенсусу в поглядах на рекомендації щодо застосування в клінічній практиці підшкірних ін'єкцій апоморфіну при ХП, розробленого після аналізу даних опитувальників, заповне-

них членами комісії для впровадження досвіду і рекомендацій щодо застосування в клінічній практиці апоморфіну. При аналізі відповідей у 26 заповнених опитувальниках консенсус вважався досягнутим, коли понад 80 % експертів дійшли згоди.

Апоморфін у лікуванні хвороби Паркінсона

Апоморфін має низьку біодоступність при прийомі всередину й унаслідок екстенсивного метаболізму першого введення вимагає високих доз, щоб викликати клінічний ефект. Оскільки в ранніх дослідженнях фармакодинаміки апоморфіну повідомлялося про його нефротоксичність, був проведений спеціальний аналіз функції нирок у тварин, які знаходяться на хронічному лікуванні підшкірними ін'єкціями апоморфіну, під час якого не виявлено ознак ниркової токсичності при подібному способі введення препарату [94].

У даний час вважається встановленим, що переривчасті ін'єкції апоморфіну показані пацієнтам, які відчувають періодичні стани «виключення» через затримку початку клінічно значущого ефекту після перорального прийому леводопи. Апоморфін також рекомендують використовувати як препарат невідкладної допомоги при періодах «виключення», що нерідко виникають після пробудження. Пацієнтам, які відчувають періоди «укорочення часу ефекту разової дози», рекомендується періодична ін'єкція апоморфіну як екстрене (невідкладне) лікування. Ін'єкція апоморфіну забезпечує швидкий початок ефекту (зазвичай протягом 4–12 хвилин), а у зв'язку з швидкими періодами напіввиведення середня тривалість протипаркінсонічної дії препарату становить близько 45–60 хв [95]. Найбільш широко вживаними формами препарату є розчини апоморфіну гідрохлориду в картриджах, що містять 10 або 20 мг/мл, з багаторазовим шприцом-ручкою.

Введення апоморфіну в вигляді інфузії можливе й у тих випадках, коли клінічно необхідна безперервна дофамінергічна стимуляція. Доза може бути підібрана з метою досягнення оптимального ефекту, результатом якого є безперервна доставка препарату в «терапевтичне вікно» в період від 12 до 24 (зазвичай 16) годин на добу. У цих випадках апоморфін доставляється через підшкірний катетер, підключений до невеликої портативної помпи, що фіксується на поясі або навколо шиї пацієнта. Показаннями до тривалої інфузії зазвичай є непередбачувані або пролонговані періоди «виключення», моторні флуктуації або дискінезії.

Встановлено, що періодичні ін'єкції апоморфіну є швидким і ефективним засобом лікування рухових флуктуацій у пацієнтів із ХП [96–100].

Підкреслено, що рішення про використання апоморфіну має прийматись з урахуванням симптомів пацієнта і ступеня його інвалідизації в результаті рухових ускладнень, на які перестала діяти оптимальна пероральна/трансдермальна терапія.

Коли потрібно припиняти або замінювати терапію апоморфіном?

Був досягнутий консенсус, що багато пацієнтів, імовірно, припинили лікування апоморфіном не через значущі причини. Точка зору експертів була така: потенційно оборотні побічні явища, як правило, не можуть стати вагомою причиною для припинення лікування. Значимість побічних ефектів у різних пацієнтів різниться, і при прийнятті рішення про призначення або скасування лікування необхідно враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта й наявність дискомфорту, викликаного ін'єкцією, порівняно з пероральною терапією, що може вплинути на дотримання пацієнтом режиму інфузії апоморфіну й переносимість побічних ефектів. Залежно від потреб конкретного пацієнта він може не припиняти лікування апоморфіном при виникненні легких або помірних підшкірних вузликів в місцях введення препарату, при дискінезіях, що викликані додатковим застосуванням пероральних препаратів, при негемолітичних анеміях, при незагрозливих, легкого ступеня вираженості галюцинаціях/ілюзіях.

У підсумку при аналізі опитувальників, заповнених групою експертів, встановлено, що лікування апоморфіном необхідно продовжувати в таких ситуаціях:

- дискінезії, що виникають на тлі прийому пероральних дофамінергічних препаратів;
- передбачувана відсутність ефективності при виникненні легких шкірних вузликів, особливо тих, які можуть бути контрольовані лікуванням (див. нижче);
- легкі когнітивні порушення;
- легка ортостатична гіпотензія.

Ведення побічних ефектів

Ефективне ведення побічних ефектів — це ключ до довгострокової терапії апоморфіном. Експерти обговорили частоту й тяжкість виникнення низки небажаних явищ і дійшли висновку, що місцеві реакції, які виникають при інфузії апоморфіну, наприклад утворення вузликів від мінімального до помірного розміру в місці інфузії, легко контролюються звичайними методами.

До них належать:

- зміна місць інфузії;
- використання голок Teflon®;
- регулювання проведення підшкірної інфузії під оптимальним кутом (45–90°);
- дотримання гігієни шкіри й використання пом'якшуючих засобів на стороні інфузії;
- вибір більш низької концентрації, наприклад 5 мг на 1 мл, що були успішно використані;
- масаж місця інфузії (гумовою масажною кулькою або вібраційним масажним пристроєм);
- застосування лікування ультразвуком;
- використання силіконових гелевих пов'язок.

Ці методи рекомендуються на підставі клінічного досвіду, але жоден не був підтверджений формальними клінічними дослідженнями, за винятком даних щодо ультразвуку, у яких було показано ефективність його за-

стосування для лікування вузликів на шкірі, у результаті чого пролікована сторона стає придатною для подальших ін'єкцій апоморфіну [101].

Експерти відзначили також, що постуральна гіпотензія виникає на тлі лікування апоморфіном нечасто, в основному в легкій формі, піддається лікуванню нефармакологічними методами, такими як збільшення споживання рідини й солі, піднесена нижня частина ліжка під час сну, повільна зміна положення тулуба, компресійні панчохи й додавання спеціальних препаратів, таких як мінералокортикоїди або мідодрин.

Нейропсихіатричні небажані явища, такі як сплутаність свідомості, зазвичай легкі й нечасті, виникають приблизно в 10 % випадків, але можуть бути тяжкими. Можуть виникати порушення імпульсного контролю, як і при використанні будь-якого іншого агоніста ДА-рецепторів.

Пандінг, прояв стереотипної (повторюваної) поведінки, може стати проблематичним, будучи проявом синдрому дофамінової дисрегуляції.

Нудота не є частим або серйозним побічним ефектом інфузії апоморфіну, хоча гострі невідкладні ін'єкції апоморфіну в минулому використовувалися в медицині спеціально для того, щоб викликати блювання. Нудоту зазвичай можна контролювати за допомогою попереднього лікування домперидоном. Через побоювання з приводу можливого подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ) у пацієнтів, які приймають домперидон, European Medicines Agency в березні 2014 року випустило оновлені рекомендації з лікування цим препаратом. Домперидон рекомендовано використовувати для полегшення симптомів нудоти й блювання, а дози слід знизити до не більше ніж 10 мг три рази на день, і зазвичай препарат не слід використовувати довше від одного тижня.

Гемолітична анемія, як потенційно тяжка ідіосинкразична небажана реакція, виникає рідко, менше ніж в 1 % випадків.

Показання для використання апоморфіну

Коли слід використовувати апоморфін?

Першим показанням для використання апоморфіну повинен бути підтверджений діагноз леводопачутливої хвороби Паркінсона [102–105]. Вік, як правило, не є обмежуючим фактором, а легкі когнітивні порушення й постуральні симптоми не є протипоказаннями. У показання для застосування апоморфіну слід включити наявність у пацієнтів рефрактерних періодів «виключення», наприклад, коли є затримка в настанні ефектів перорального прийому ліків; тривалі періоди «виключення» після пробудження; значні періоди «укорочення ефекту дії разової дози леводопи».

Препарат також може покращувати немоторні симптоми, такі як порушення сечовипускання, і слугувати діагностичним ключем при встановленні діагнозу.

Терапевтична відповідь на максимальні дози леводопи не обов'язково вказує на хворобу Паркінсона,

але він менш постійний у пацієнтів з мультисистемною атрофією. Деякі пацієнти з іншими паркінсонічними синдромами не реагують або погано реагують на леводопу. У цьому плані дослідження, проведене групою вчених під керівництвом А. Lees, показало, що апоморфін можна використовувати як діагностичний тест відповіді на леводопу, що має точність 90 %. Дослідження показало, що реакція на апоморфін підтверджує діагноз хвороби Паркінсона, у той час як відсутність відповіді вказує на те, що цей діагноз малоймовірний.

Шляхи введення апоморфіну

Були досліджені різні шляхи введення апоморфіну [106, 109–112, 118]. Пероральний прийом був уперше випробуваний Cotzias et al., які поступово збільшували дозу до 1500 мг на день [131]. Толерантність від 150 до 1440 мг добових доз у цілому була доброю, але більш високі дози викликали азотемію. Біодоступність апоморфіну, що вводиться цим шляхом, становить менше за 4 %, тому цей шлях прийнято вважати неможливим, оскільки для досягнення бажаного ефекту потрібні дуже великі дози, що призводять до значних побічних ефектів, таких як нефротоксичність, яка проявляється в підвищенні рівнів креатиніну й сечовини [107, 108]. Біодоступність апоморфіну, прийнятого під язик, також низька (10–22 %), а підшкірна доза 3 мг і сублінгвальна доза 30 мг мають аналогічні фармакологічні профілі й клінічні відповіді [113].

Спрей для інтраназального введення має фармакокінетичний профіль, схожий з профілем апоморфіну, що вводиться підшкірно, але вимагає попередньої премедикації домперидоном [111, 113, 117, 118].

У дослідженні з використанням апоморфіну при ХП не було виявлено статистично значущих відмінностей між леводопою і апоморфіном за впливом препаратів на клінічну симптоматику при ХП, виміряну за допомогою шкали UPDRS [108].

Рекомендовано першу дозу апоморфіну вводити в стаціонарі з метою спостереження за клінічною відповіддю і визначення індивідуальної терапевтичної дози при титруванні препарату.

Пероральний прийом домперидону (10–20 мг 3 рази на день) слід почати за один-три дні до терапії апоморфіном.

У даний час Penject (періодична ін'єкція) і портативна помпа (безперервна інфузія) схвалені в більшості європейських країн, де їх застосуванню надають великого значення в лікуванні хвороби Паркінсона з підтвердженням добрих результатів [114–116]. Hughes et al. опублікували дослідження 71 пацієнта, який одержував періодичні ін'єкції (10 ін'єкцій на день) або безперервні інфузії апоморфіном, коли було потрібно понад 10 ін'єкцій [133].

У 49 пацієнтів, які отримували періодичні ін'єкції, спостерігалася 50% скорочення періоду «виключення». Через рік лікування 80 % пацієнтів повідомили, що лікування апоморфіном все ще було ефективним.

Періодичну інфузію апоморфіну (Penject) виконували за допомогою інсулінового шприца, вмонтованого в інжектор-ручку з попередньо визначеними дозами для простоти введення [132]. Місцями ін'єкцій можуть бути передня черевна стінка, руки і стегна.

Основні правила для початку первинного титрування дози апоморфіну:

1. Попередня премедикація домперидоном (10–20 мг тричі/день, розпочата за один-три дні до терапії апоморфіном);

2. Інфузія може виконуватись, якщо пацієнт не приймав дофамінові препарати протягом 12–24 годин. Леводопу слід відмінити за ніч перед тестом.

3. Перед тестом необхідно вимірювати артеріальний тиск у положенні лежачи й сидячи.

4. Починати титрування дози слід з введення з 1–1,5 мг апоморфіну підшкірно.

Записувати оцінку UPDRS III (до і після введення апоморфіну — «включ.»), «виключ.» і будь-які побічні ефекти (нудота, ортостатична гіпотензія, сонливість і дискінезії).

5. Повторювати прийом апоморфіну з інтервалом в 1 до 1,5 години, збільшуючи дозу на 1 мг до доброго або прийнятного клінічного ефекту.

Протягом години можна використовувати не більше 7–8 мг апоморфіну, 10 мг на ін'єкцію. Розчин апоморфіну поставляється в концентрації 1 мг/0,1 мл у 3 мл (30 мг) у скляних картриджах з ручним багаторазовим багатодозовим інжектором-ручкою, що вивільняє дози від 0,02 мл до 1 мл (10 мг). Щоб мінімізувати помилки в оцінках ефективності, дозу апоморфіну слід призначати в мілілітрах (а не міліграмах) за допомогою ручки-інжектора. Оптимальна терапевтична доза препарату становить 0,3 мл і 0,5 мл або 3 мг і 5 мг. Після того, як один раз визначено оптимальну дозу, її рідко потрібно коригувати. Період напіввиведення апоморфіну становить 45 хв, а мінімальний рекомендований час між ін'єкціями — 60 хв.

При підшкірному введенні препарат швидко всмоктується, досягнення максимального рівня в сироватці відбувається через 20 хв, а клінічний ефект спостерігається через 5–15 хв після введення. Апоморфін зазвичай призначається на короткий період часу. Середня добова доза становить 3–30 мг/добу і передбачає обрану дозу, яка необхідна для купірування періоду «виключення». Періодична інфузія апоморфіну є доброю невідкладною терапією у випадках моторних флуктуацій, таких як «вкорочення разової дози леводопи» і коливання періодів «включення-виключення», у результаті швидкого початку дії препарату. За необхідності апоморфін слід використовувати як лікарський засіб екстреної допомоги в періоди «виключення» без зміни режиму прийому леводопи. Препарат може повністю змінити передбачувані й непередбачувані періоди «виключення», він пролонгує період «включення» й допомагає при ранковій або нічній акінезії, при болісних дистоніях і є доречним вибором, коли абсорбція пероральної леводопи утруднена через затримку випорожнення шлунка.

Апоморфін також може покращити психіатричні симптоми, такі як депресія і панічні атаки. Деякі хірургічні центри використовують апоморфін, що вводиться Penject, як лікарський засіб невідкладної допомоги в пацієнтів до операції, коли пероральні препарати не можуть бути прийняті.

Протипоказання до застосування апоморфіну:

- 1) гемолітична анемія;
- 2) зміни ЕКГ (подовження інтервалу QT, фібриляція передсердь, тахікардія, брадіаритмії, передчасні скорочення шлуночків);
- 3) використання антикоагулянтів;
- 4) діабет та інші захворювання, що перешкоджають загоєнню хірургічних ран;
- 5) целюліт та інші місцеві інфекції;
- 6) підвищена чутливість до апоморфіну або компонентів розчину, таких як метабісульфіт натрію;
- 7) тяжкі психічні симптоми.

Побічні ефекти

Найбільш частий довгостроковий побічний ефект, що виникає при використанні ін'єкцій апоморфіну, — вузлики в місці ін'єкції в 70 % людей [134].

У деяких пацієнтів можуть з'явитися свербіж, синці або біль. Ці місцеві побічні ефекти пов'язані з концентрацією препарату, часом інфузії або глибиною ін'єкції. У деяких пацієнтів (10–20 %) реакції можуть бути більш вираженими — у вигляді некротичних вузлових виразок. Цю проблему можна вирішити, щоденно змінюючи місце ін'єкції, забезпечуючи асептику, застосовуючи силіконові гелеві пластирі, або, в деяких випадках, може знадобитися застосування лікування ультразвуком [103].

Періодично рекомендується проводити гематологічні тести для уникнення ризику гемолітичної анемії [107].

ЕКГ-зміни у вигляді подовження інтервалу QT можуть виникати при дозах 6 мг і більше. Профілактичного лікування антагоністами дофаміну (наприклад, метоклопрамідом) і антагоністами рецепторів серотоніну (наприклад, гранісетроном і ондансетроном) слід уникати, тому що, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, препарати можуть взаємодіяти з апоморфіном.

Дози понад 6 мг не мають додаткових переваг, тому не рекомендуються [107].

Традиційне лікування пероральними препаратами порівняно з апоморфіном

Показано, що якість клінічної відповіді на пероральний прийом леводопи подібна якості відповіді на апоморфін [103]. Однак апоморфін, викликаючи більш коротку й швидку рухову відповідь, підтверджує думку про те, що цілісність постсинаптичних рецепторів є ключовим фактором, що визначає дофамінову відповідь при лікуванні хвороби Паркінсона. Іншими словами, клінічні реакції на ліки можуть бути подібними, усі вони мають різні механізми дії [103, 105]. Так, апомор-

фін має певні переваги перед леводопою. У першу чергу це спосіб призначення препарату у вигляді монотерапії, що здатна збільшувати тривалість періоду «включення» леводопи і тим самим підтримувати безперервну дофамінову стимуляцію. Не менш важливо при цьому, що в пацієнта відбувається зниження потреби в леводопі, що, у свою чергу, призводить до зменшення дискінезій і моторних флуктуацій [102, 106].

Більше того, при парентеральному введенні апоморфін покращує прихильність до лікування в пацієнтів, які не переносять пероральні ліки або в яких їх абсорбція не стійка. З іншого боку, для роботи з помпою потрібна допомога родичів або опікунів. Крім того, апоморфін швидко проникає через гематоенцефалічний бар'єр незалежно від активної транспортної системи, не конкуруючи з білками й кровообігом [104].

Порівняння апоморфіну з пероральною формою леводопи

Як обговорювалося вище, апоморфін є єдиним комерційно доступним агоністом дофаміну, який, як і леводопа, стимулює D1- і D2-подібні рецептори. Профіль цих рецепторів і є причиною того, що апоморфін, але не інші агоністи дофаміну здатний викликати реакцію, аналогічну такій при застосуванні леводопи. У більш ранньому дослідженні Kempster et al. порівнювалася величина й характер рухових відповідей на одноразові дози підшкірно введеного апоморфіну й перорального прийому леводопи в 14 пацієнтів із ХП.

Показано, що, хоча апоморфін працював набагато коротше й швидше, ніж леводопа, якість клінічної відповіді на обидва препарати практично не відрізнялась [83]. У багатьох клінічних дослідженнях, описаних вище, оптимальна доза апоморфіну визначалася як така, яка забезпечує не менше за 90 % видимої відповіді за шкалою UPDRS порівняно з леводопою. У дослідженні AP0202, виконаному в США, «подібний до леводопи» ефект додатково підтверджувався аналогічним збільшенням швидкості tapping-тесту при пальцевої пробі (відношення 236 натискань у період «виключення» до 374 натискань у період «включення» при застосуванні апоморфіну і 356 натискань у стані «включення» при застосуванні леводопи). Відзначено також скорочення часу кроків при проведенні секундного тесту Вебстера (зменшення з 431 с у «виключеному» стані до 128 с у «включеному» стані з апоморфіном і 124 с у «включеному» стані з леводопою [39].

Також важливо відзначити, що апоморфін діє швидше, ніж леводопа, навіть коли леводопа вводиться в диспергованій формі. Встановлено, що серед усіх наявних протипаркінсонічних препаратів апоморфін викликає найбільш швидке полегшення симптомів періоду «виключення» в пацієнтів із ХП з моторними флуктуаціями. Так, в одному з небагатьох прямих досліджень Merello et al. проаналізували затримку й тривалість дії ін'єкцій апоморфіну порівняно з дисперговою формою леводопи/бенсеразиду. У цьому невеликому, але рандомізованому сліпому дослідженні 12 пацієнтів із

сильно флуктуючими симптомами отримували одноразову дозу апоморфіну або дисперговану форму леводопи 2 дні поспіль. Дослідження показало, що амплітуда відповідей була однаковою для обох препаратів (з використанням модифікованого тесту Webster), але апоморфін швидше нівелював періоди «виключення» (латентність ефекту 8,08 хв для апоморфіну проти 26,8 хв для диспергової леводопи).

Феномен моторних флуктуацій як ускладнення багаторічної леводопи-терапії у хворих на ХП є справжнім викликом, що спонукає до розробки нових засобів корекції цього важкого клінічного симптому. У минулому використання пролонгованих форм агоністів, таких як перголід або бромокриптин у комбінації з леводопою, давало істотну можливість впливу на тривалість періоду «виключення», але, на жаль, покращання дофамінової стимуляції в цих випадках поєднувалося з виникненням побічних ефектів, таких як дискінезії або галюцинації, що призвело до значного обмеження використання цих засобів.

Перспективним підходом до курації пацієнтів з моторними флуктуаціями у вигляді періодів «включення-виключення» варто визнати ранній початок лікування цього феномена. У цьому подвійному сліпому дослідженні апоморфін показав себе як найбільш швидкодіючий препарат порівняно зі швидкокорозчинним препаратом леводопи. Навіть якщо для деяких пацієнтів ін'єкції апоморфіну були проблемними й потребували супроводу спеціально навченого лікаря, швидкий початок дії апоморфіну, згідно з цим дослідженням, робив його препаратом вибору для усунення періодів тяжких станів «виключення» [134].

Дані експериментів на тваринах показують, що апоморфін дає антипаркінсонічний ефект шляхом прямої взаємодії з постсинаптичними дофаміновими рецепторами смугастого тіла. Введення апоморфіну фактично пригнічує пульсуючу (переривчасту) стимуляцію рецепторів і, імовірно, синаптичний викид дофаміну нейронами нігростріарного тіла шляхом стимуляції пресинаптичних дофамінових рецепторів. Еквівалентність клінічної відповіді на апоморфін і леводопу суперечить уявленню про принципово інший механізм дії леводопи, який зазвичай пов'язують з фізіологічним відновленням синаптичної дофамінергічної нейротрансмісії шляхом збереження нігростріарних терміналей. Якби це було правдою, то можна було б припустити, що відмінності в ступені відповіді на дію обох агентів будуть виявлятися, особливо в пацієнтів на просунутих стадіях хвороби, що буде клінічно відображати й більш виражену втрату нігральних дофамінергічних нейронів. Отримані результати можуть бути порівняні з гіпотезою E. Melamed про нефізіологічну дію леводопи [119]. Автор припустив, що екзогенна леводопа може піддаватися біотрансформації в дофамін на різних локусах смугастого тіла, проникаючи в позаклітинний простір і взаємодіючи з постсинаптичними дофаміновими рецепторами в обхід пресинаптичної активності дегенерованих нігростріарних терміналей. Наслідком цієї концепції може

бути положення про те, що леводопа й агоніст дофамінових рецепторів апоморфін мають схожу фармакодинаміку в смугастому тілі, і клінічно це проявляється в рівнозначному покращанні рухового образу пацієнта. У той час як рівень втрати нігральних клітин і, отже, ендогенна недостатність дофаміну в смугастому тілі з найбільшою ймовірністю визначають тяжкість періоду «виключення», період «включення, як клінічна вираженість ступеня компенсації рухових порушень залежить від чутливості постсинаптичних дофамінових рецепторів смугастого тіла, що є основою для збереження основних недофамінергічних компонентів екстрапірамідної рухової системи.

Апоморфін і немоторні симптоми

Хоча оцінка ефективності апоморфіну в лікуванні моторних симптомів ХП була в центрі уваги в більшості досліджень, закономірно продовжує поставати питання про можливість впливу препарату й на немоторні аспекти хвороби. Відомо, що немоторні симптоми мають > 90 % пацієнтів із ХП, що впливає на багато факторів, які визначають якість їхнього життя. Спектр немоторних симптомів широкий і включає психоневрологічні симптоми, порушення сну, біль, когнітивні порушення, слабоумство, депресію тощо. Пацієнти з ХП мають в середньому 8,3 немоторного симптому за час хвороби [120]. Деякі автори, зосередивши свою увагу на впливі апоморфіну на нейропсихіатричні симптоми, стверджують, що апоморфін добре переноситься пацієнтами з параноїдальними ідеями й зоровими галюцинаціями [121, 122]. Було висловлено припущення, що гіпотетичний антипсихотичний ефект апоморфіну може бути пов'язаний з його структурним піперидиновим фрагментом, який також є частиною декількох антипсихотичних молекул. Показано також, що порівняно з іншими агоністами дофаміну позитивний ефект лікування апоморфіном, мабуть, пов'язаний з меншим ризиком виникнення порушень контролю над імпульсами [123, 124]. З іншого боку, активацію рецепторів D3 пероральними агоністами дофаміну пов'язують з можливістю появи індукції імпульсивно-компульсивних розладів при ХП [125].

Проведене недавно експериментальне дослідження показало, що ін'єкції апоморфіну знижували експресію інтраневрального білка β -амілоїду і сприяли покращанню короточасної пам'яті на мишачої моделі хвороби Альцгеймера [126]. Ґрунтуючись на цих результатах, у недавньому ретроспективному клініко-нейровізуалізаційному дослідженні вивчали недементних пацієнтів з ХП, які постійно приймали апоморфін, порівняно з контрольною групою. При аналізі зображень позитронно-емісійної томографії встановлено зниження рівня білка β -амілоїду серед суб'єктів, які отримували апоморфін, а це дає підстави для припущення про те, що препарат може застосовуватись для зменшення когнітивних порушень при ХП [127].

Отже, дані про ефективність апоморфіну при немоторних симптомах вказують на можливу користь при порушеннях сну, психоневрологічних симпто-

мах, дисфункції сечовивідних шляхів, можливий вплив на настрій і шлунково-кишкові симптоми внаслідок скорочення часу «виключення» у пацієнтів з вираженою стадією ХП.

Висновки

Слід вважати, що ХП є клінічним відображенням нейромедіаторного дисбалансу в центральній нервовій системі, а апоморфін, що має багато фармакологічних ефектів, які лежать в основі мультимодальної дії на декілька цих систем, буде мати позитивну оцінку, крім інших препаратів, що діють на певні підтипи дофамінових рецепторів. В цьому аспекті фармакодинамічні ефекти апоморфіну значно відрізняються, і апоморфін не варто розглядати тільки як «простий» агоніст дофаміну. Апоморфін — це єдиний доступний у даний час препарат, що дає такий же протипаркінсонічний ефект, як у леводопи. Апоморфін має найшвидший початок дії порівняно з усіма використовуваними в даний час антипаркінсонічними препаратами. Спосіб застосування апоморфіну має важливе значення для обґрунтування двох дуже різних терапевтичних підходів до застосування препарату при ХП. Уведений у вигляді підшкірної ін'єкції, препарат надійно й швидко позбавляє пацієнта періодів «виключення» і забезпечує пацієнтам з тяжкими моторними флуктуаціями кращий контроль і незалежність в рухах, адекватну повсякденну активність і гідну якість життя.

Список літератури

Вступ з елементами історичного огляду

1. Colosimo C., De Michele M. *Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment*. Eur. J. Neurol. 1999. 6. 1-21.
2. Olanow C.W., Gracies J.M., Goetz C.G. et al. *Clinical pattern and risk factors for dyskinesias following fetal nigral transplantation in Parkinson's disease: a double blind video-based analysis*. Mov. Disord. 2009. 24(3). 336-434.
3. Wijtas T., Kaphan E., Azulay J.P. et al. *Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling*. Neurology. 2002. 59(3). 408-13.
4. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M., Marin C. et al. *The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits*. Neurology. 2004. 62 (1 Suppl. 1). S17-30.
5. Jenner P. *From the MPTP-treated primate to the treatment of motor complications in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat. Disord. 2009. 15 (Suppl. 4). S18-23.
6. Brotchie J.M. *Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia*. Mov. Disord. 2005. 20(8). 919-31.
7. Kurlan R., Rothfield K.P., Woodward W.R. et al. *Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility*. Neurology. 1988. 38(3). 419-21.
8. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. et al. *Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets*. Clin. Neuropharmacol. 2003. 26(3). 156-63.
9. Jenner P. *Dopamine agonists in Parkinson's disease — focus on non-motor symptoms*. Eur. J. Neurol. 2008. 15 (Suppl. 2). 1.
10. Stocchi F., Nordera G., Marsden C.D. *Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous*

fluctuations and dyskinesias. *Clin. Neuropharmacol.* 1997. 20(2). 95-115.

11. Stocchi F., Ruggieri S., Vacca L., Olanow C.W. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2002. 125 (Pt 9). 2058-66.

12. Lees A.J. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1993. 7. 121-128.

13. Ernst A.M. Relation between the action of dopamine and apomorphine and their O-methylated derivatives upon the CNS. *Psychopharmacologia.* 1965. 7. 391-399.

14. Colosimo C., Merello M., Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 1994. 17. 243-259.

15. Corsini G.U., Del Zompo M., Gessa G.L., Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet.* 1979. 1. 954-956.

16. Stibe C., Lees A., Stern G. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet.* 1987. 1. 871.

17. Stibe C.M., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet.* 1988. 1. 403-406.

18. Hughes A.J., Bishop S., Stern G.M., Lees A.J. The motor response to repeated apomorphine administration in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1991. 14. 209-213.

19. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1991. 54. 358-360.

20. Poewe W., Wenning G.K. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 2000. 15. 789-794.

21. Poewe W., Lees A., Chaudhuri K.R., Isaacson S. New perspectives in non-oral drug delivery in Parkinson's disease, *Eur. Neurol. Rev.* 2014. 9. 31-36.

22. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A., Henriksen T., Katzenschlager R., Odin P., Todorova A., Naidu Y., Tluk S., Chaudhuri C., Martin A., Chaudhuri K.R. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J. Park. Dis.* 2011. 1. 197-203.

23. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990 Feb. 53(2). 96-101. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.2.96>.

24. Hilker R., Antonini A., Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's disease: continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2011 Jun. 118(6). 907-14. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0555-8>.

25. Hardie R.J., Lees A.J., Stern G.M. On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain.* 1984 Jun. 107 (Pt 2). 487-506. <https://doi.org/10.1093/brain/107.2.487>.

26. Wenzel K., Homann C.N., Fabbrini G., Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2014 Jul. 14(7). 833-43. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.928202>.

27. Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Fehling C., Kaufman B., Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of

apomorphine. *N. Engl. J. Med.* 1970 Jan. 282(1). 31-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM197001012820107>.

28. Schwab R.S., Amador L.V., Lettvin J.Y. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1951. 56. 251-3.

29. Henriksen T. Clinical insights into use of apomorphine in Parkinson's disease: tools for clinicians. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2014. 4(3). 271-82. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.17>.

30. Kleedorfer B., Turjanski N., Ryan R., Lees A.J., Milroy C., Stern G.M. Intranasal apomorphine in Parkinson's disease. *Neurology.* 1991 May. 41(5). 761-2. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.761-a>.

31. Hughes A.J., Webster R., Bovingdon M., Lees A.J., Stern G.M. Sublingual apomorphine in the treatment of Parkinson's disease complicated by motor fluctuations. *Clin. Neuropharmacol.* 1991 Dec. 14(6). 556-61. <https://doi.org/10.1097/00002826-199112000-00008>.

32. Manson A.J., Hanagasi H., Turner K., Patsalos P.N., Carey P., Ratnaraj N. et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain.* 2001 Feb. 124 (Pt 2). 331-40. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.331>.

33. Menon R., Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Aug. 8(12). 1941-50. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.12.1941>.

Фармакологія і механізм дії апоморфіну

34. Millan M.J., Maiofiss L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 303. 791-804.

35. Dankova J., Bedard P., Langelier P., Poirier L.J. Dopaminergic agents and circling behavior. *Gen. Pharmacol.* 1978. 9. 295-302.

36. Newman-Tancredi A., Cussac D., Audinot V., Nicolas J.P., De Ceuninck F., Boutin J.A., Millan M.J. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)-adrenoceptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 303. 805-814.

37. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y., Yamamoto M., Poewe W.H. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009. 8. 929-937.

38. Feyder M., Bonito-Oliva A., Fisone G. L-DOPA-Induced Dyskinesia and Abnormal Signaling in striatal medium spiny neurons: focus on dopamine D1 receptor-mediated transmission. *Front. Behav. Neurosci.* 2011. 5. 71.

39. Guigoni C., Bezard E. Involvement of canonical and non-canonical D1 dopamine receptor signalling pathways in L-dopa-induced dyskinesia. *Park. Relat. Disord.* 2009. 3 (15 Suppl.) S64-S67.

40. Mailman R., Huang X., Nichols D.E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2001. 2. 1582-1591.

41. Blanchet P.J., Fang J., Gillespie M., Sabounjian L., Locke K.W., Gammans R., Mouradian M.M., Chase T.N. Effects of the full dopamine D1 receptor agonist dihydrexidine in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1998. 21. 339-343.

42. Yoshimura N., Mizuta E., Kuno S., Sasa M., Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology.* 1993. 32. 315-321.

43. Andersson K.E. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology*. 2000. 55. 51-57.
 44. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse*. 2015. 69. 183-189.
 45. Horowski R., Jahnichen S., Pertz H.H. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5-HT_{2B} receptor activation plays crucial role. *Mov. Disord.* 2004. 19. 1523-1524.
 46. Antonini A., Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007. 6. 826-829.
 47. Andersohn F., Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov. Disord.* 2009. 24. 129-133.
 48. Geerligs L., Meppelink A.M., Brouwer W.H., van Laar T. The effects of apomorphine on visual perception in patients with Parkinson disease and visual hallucinations: a pilot study. *Clin. Neuropharmacol.* 2009. 32. 266-268.
 49. Borgemeester R.W., Lees A.J., van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: a review of the available evidence. *Park. Relat. Disord.* 2016. 27. 35-40.
 50. Sharma J.C., Macnamara L., Hasoon M., Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2004. 58. 1028-1032.
 51. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1991. 54. 358-360.
 52. O'Sullivan J.D., Lees A.J. Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Hosp. Med.* 1999 Nov. 60(11). 816-20. <https://doi.org/10.12968/hosp.1999.60.11.1236>.
 53. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990 Feb. 53(2). 96-101. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.2.96>.
 54. Hagell P., Odin P. *Apomorphine in Parkinson's disease*. 3rd ed. Bremen: UNI-MED; 2014.
 55. Ramirez-Zamora A., Molho E. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease: recent developments and future directions. *Expert Rev. Neurother.* 2014 Jan. 14(1). 93-103. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.868306>.
 56. Obering C.D., Chen J.J., Swope D.M. Update on apomorphine for the rapid treatment of hypomobility ("off") episodes in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy.* 2006 Jun. 26(6). 840-52. <https://doi.org/10.1592/phco.26.6.840>.
 57. Lees A.J. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1993. 7. 121-128.
 58. Henriksen T. Clinical insights into use of apomorphine in Parkinson's disease: tools for clinicians. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2014. 4(3). 271-82. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.17>.
 59. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A., Henriksen T., Katzenschlager R., Odin P., Todorova A., Naidu Y., Tluk S., Chaudhramani C., Martin A., Chaudhuri K.R. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J. Park. Dis.* 2011. 1. 197-203.
 60. Menon R., Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007 Aug. 8(12). 1941-50. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.12.1941>.
 61. Pfeiffer R.F., Gutmann L., Hull K.L. Jr, Bottini P.B., Sherry J.H. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007 Mar. 13(2). 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2006.06.012>.
 62. Kempster P.A., Frankel J.P., Stern G.M., Lees A.J. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990 Nov. 53(11). 1004-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.1004>.
 63. Colosimo C., Merello M., Hughes A.J., Sieradzan K., Lees A.J. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996 Jun. 60(6). 634-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.6.634>.
- Ефективність апоморфіну за даними клінічних досліджень**
64. Stibe C.M., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet.* 1988. 1. 403-406.
 65. Poewe W., Kleedorfer B., Wagner M., Benke T., Gasser T., Oertel W. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet.* 1989. 1. 1084-1085.
 66. Odin P. Intermittent subcutaneous apomorphine injection. Odin P., Hagell P., Shing M. (Eds.). *Apomorphine in Parkinson's Disease*. 3 ed. Bremen: UNIMED Verlag AG, 2005. P. 35-36.
 67. Isaacson S., Lew M., Ondo W., Hubble J., Clinch T., Pagan F. Apomorphine subcutaneous injection for the management of morning akinesia in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12350>.
- Ефективність періодичних ін'єкцій апоморфіну**
68. Colosimo C., De Michele M. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment. *Eur. J. Neurol.* 1999. 6. 1-21.
 69. Golbe L.I. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology.* 1991. 41 (2 (Pt 1)). 168-73.
 70. Olanow C.W., Gracies J.M., Goetz C.G. et al. Clinical pattern and risk factors for dyskinesias following fetal nigral transplantation in Parkinson's disease: a double blind video-based analysis. *Mov. Disord.* 2009. 24(3). 336-434.
 71. Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Fehling C., Kaufman B., Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N. Engl. J. Med.* 1970 Jan. 282(1). 31-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM197001012820107>.
 72. Stibe C.M., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet.* 1988. 1. 403-406.
 73. Poewe W., Kleedorfer B., Wagner M., Benke T., Gasser T., Oertel W. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet.* 1989. 1. 1084-1085.
 74. Kempster P.A., Iansek R., Larmour I. Intermittent subcutaneous apomorphine injection treatment for parkinsonian motor oscillations. *Aust. NZJ Med.* 1991. 21(3). 314-18.
 75. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B. et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov. Disord.* 1993. 8(2). 165-70.
 76. Merello M., Leiguarda R. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with subcutaneous injections of apomorphine. *Medicina (B Aires).* 1995. 55(1). 5-10.

77. Ostergaard L., Werdelin L., Odin P. et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995. 58(6). 681-7.
 78. Munoz J.E., Marti M.J., Marin C., Tolosa E. Long-term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with levodopa-related motor fluctuations. *Clin. Neuropharmacol*. 1997. 20(3). 245-52.
 79. Pietz K., Hagell P., Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998. 65(5). 709-16.
 80. Dewey R.B. Jr, Hutton J.T., LeWitt P.A., Factor S.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch. Neurol*. 2001. 58(9). 1385-92.
 81. Fahn S., Elton R. UPDRS program members. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease*. Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D.B., editors. Macmillan Healthcare Information. Florham Park, NJ, USA, 1987. 153-63.
 82. Pfeiffer R.F., Gutmann L., Hull K.L. Jr, Bottini P.B., Sherry J.H. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2007 Mar. 13(2). 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2006.06.012>.
 83. Stacy M. Apomorphine: North American clinical experience. *Neurology*. 2004. 62 (6 Suppl. 4). S18-21.
 84. Pahwa R., Koller W.C., Trosch R.M. et al. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J. Neurol. Sci*. 2007. 258 (1-2). 137-43.
 85. Trosch R.M., Silver D., Bottini P.B. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS Drugs*. 2008. 22(6). 519-27.
 86. Isaacson S.H., Chaudhuri K.R. Morning akinesia and the potential role of gastroparesis — managing delayed onset of first daily dose of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur. Neurol. Rev*. 2013. 8(2). 82-4.
 87. Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O. et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Published online July 25, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4).
 88. Nyholm D., Lennernas H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2008. 4. 193-203.
 89. Pahwa R., Lyons K.E., eds. *Handbook of Parkinson's Disease*. 5th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
 90. Rizos A., Martinez-Martin P., Odin P. et al. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2014. 20. 1231-123.
 91. Hauser R.A., Isaacson S., Clinch T. The Tigan/Apokyn Study: randomized, placebo-controlled trial of trimethobenzamide to control nausea and vomiting during initiation and continued treatment with subcutaneous apomorphine injection. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2014. 20. 1171-1176.
 92. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord*. 2008. 23. 2129-70.
 93. Schlachetzki J.C.M., Barth J., Marxreiter F. et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017. e0183989-e0183918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183989>.
- Апоморфін у лікуванні хвороби Паркінсона**
94. Gancher S.T., Bennett W., English J. Studies of renal function in animals chronically treated with apomorphine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 1989. 66. 163-166.
 95. LeWitt P.A. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology*. 2004. 62. S8-S11.
 96. van Laar T., Jansen E.N., Essink A.W., Neef C., Oosterloo S., Roos R.A. A doubleblind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in "off"-periods in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 1993. 95. 231-235.
 97. Ostergaard L., Werdelin L., Odin P. et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995. 58(6). 681-687.
 98. Dewey R.B. Jr, Hutton J.T., LeWitt P.A., Factor S.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch. Neurol*. 2001. 58(9). 1385-92.
 99. Pfeiffer R.F., Gutmann L., Hull K.L. Jr, Bottini P.B., Sherry J.H. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2007 Mar. 13(2). 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2006.06.012>.
 100. Pahwa R., Koller W.C., Trosch R.M. et al. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J. Neurol. Sci*. 2007. 258 (1-2). 137-43.
- Коли потрібно припиняти або замінювати терапію апоморфіном?**
101. Poltawski L., Edwards H., Todd A., Watson T., Lees A., James C.A. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov. Disord*. 2009. 24. 115-118.
- Показання для використання апоморфіну**
102. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991. 54. 358-360. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.4.358>.
 103. Hagell P., Odin P. *Apomorphine in Parkinson's disease*. 3rd ed. Bremen: UNI-MED; 2014.
 104. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1990 Jul. 336(8706). 32-4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91531-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91531-E).
 105. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor. *Clin. Neuropharmacol*. 1990 Aug. 13(4). 312-7. <https://doi.org/10.1097/00002826-199008000-00005>.

Шляхи введення апоморфіну

106. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990 Feb. 53(2). 96-101. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.2.96>.
107. Djamshidian A., Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: two revolutionary drugs from the 1950's. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Dec. 33 Suppl. 1. S9-12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.004>.
108. Henriksen T. Clinical insights into use of apomorphine in Parkinson's disease: tools for clinicians. *Neurodegener. Dis. Manag*. 2014. 4(3). 271-82. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.17>.
109. Hughes A.J., Bishop S., Lees A.J., Stern G.M., Webster R., Bovingdon M. Rectal apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet*. 1991 Jan. 337(8733). 118. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90780-S](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90780-S).
110. Kleedorfer B., Turjanski N., Ryan R., Lees A.J., Milroy C., Stern G.M. Intranasal apomorphine in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991 May. 41(5). 761-2. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.761-a>.
111. Hughes A.J., Webster R., Bovingdon M., Lees A.J., Stern G.M. Sublingual apomorphine in the treatment of Parkinson's disease complicated by motor fluctuations. *Clin. Neuropharmacol*. 1991 Dec. 14(6). 556-61. <https://doi.org/10.1097/00002826-199112000-00008>.
112. Manson A.J., Hanagasi H., Turner K., Patsalos P.N., Carey P., Ratnaraj N. et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain*. 2001 Feb. 124 (Pt 2). 331-40. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.331>.
113. Obery C.D., Chen J.J., Swope D.M. Update on apomorphine for the rapid treatment of hypomobility ("off") episodes in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun. 26(6). 840-52. <https://doi.org/10.1592/phco.26.6.840>.
114. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B., Turjanski N., Fernandez W., Lees A.J. et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov. Disord*. 1993 Apr. 8(2). 165-70. <https://doi.org/10.1002/mds.870080208>.
115. Colosimo C., Merello M., Hughes A.J., Sieradzan K., Lees A.J. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996 Jun. 60(6). 634-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.6.634>.
116. Gunzler S.A. Apomorphine in the treatment of Parkinson disease and other movement disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr. 10(6). 1027-38. <https://doi.org/10.1517/14656560902828344>.
117. Ondo W.G., Hunter C., Ferrara J.M., Mostile G. Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun. 18(5). 619-22. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.001>.
118. Kapoor R., Turjanski N., Frankel J., Kleedorfer B., Lees A., Stern G. et al. Intranasal apomorphine: a new treatment in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990 Nov. 53(11). 1015. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.1015>.
119. Melamed E., Offen D., Shirvan A., Ziv I. Levodopa — on exotoxin or a therapeutic drug? *J. Neurol*. 2000. Vol. 247. Suppl. 2. P. II. 135-139.
120. Katunina E., Titova N. The Epidemiology of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (Cohort and Other Studies). *International review of neurobiology*. 2017. P. 91-110.
121. Borgemeester R.W.K., Lees A.J., van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: a review of the available evidence. *Park. Relat. Disord*. 2016. 27. 35-40.
122. Rosa-Grilo M., Qamar M.A., Evans A., Chaudhuri K.R. The efficacy of apomorphine — a non-motor perspective. *Park. Relat. Disord*. 2016. 33. S28-35.
123. Moore T.J., Glenmullen J., Mattison D.R. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern. Med*. 2014. 174(12). 1930.
124. Barbosa P., Lees A.J., Magee C., Djamshidian A., Warner T.T. A retrospective evaluation of the frequency of impulsive compulsive behaviors in parkinson's disease patients treated with continuous waking day apomorphine pumps. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2016. 4(3). 323-8.
125. Samuel M., Rodriguez-Oroz M., Antonini A., Brochie J., Ray Chaudhuri K., Brown R. et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: management, controversies, and potential approaches HHS public access. *Mov. Disord*. 2015. 30(2). 150-9.
126. Himeno E., Ohya Y., Ma L., Nakamura N., Miyoshi K., Sakae N. et al. Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- β degradation. *Ann. Neurol*. 2011. 69(2). 248-56.
127. Yarnall A.J., Lashley T., Ling H., Lees A.J., Coleman S.Y., O'Sullivan S.S. et al. Apomorphine: a potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease? *Mov. Disord*. 2016. 31(5). 668-75.
128. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med*. 2004. 351. 2498-2508.
129. Martinez-Martin P., Reddy P., Katzenschlager R. et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2015. 30. 510-516.
130. Trenkwalder C., Chaudhuri K.R., Ruiz P.J.G. P.J. et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease — Clinical practice recommendations. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015. 1-8.
131. Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Fehling C. et al. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of Apomorphine. *N. Engl. J. Med*. 1970 Jan. 282(1). 31-33.
132. Pessoa R.R., Moro A., Munhoz R.P. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2018. 76(12). 840-848.
133. Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991 Apr. 54(4). 358-60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.4.358>.
134. Kempster P.A., Frankel J.P., Stern G.M. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1990. 53. 1004-1007.

Базові огляди, що використовувались при підготовці даної публікації

1. Bhidayasiri R., Chaudhuri K.R., LeWitt P., Martin A., Boonpang K., van Laar T. Effective Delivery of Apomorphine in the Management of Parkinson Disease: Practical Considerations for Clinicians and Parkinson Nurses. *Clinical Neuropharmacology*. May/June 2015. Vol. 38. № 3.

2. Carbone F., Djamshidian A., Seppi K., Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. Published online: 31 August 2019. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00661-z>.

3. Isaacson S., Lew M., Ondo W., Hubble J., Clinch T., Pagan F. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinnesia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of the International Parkinson and Movement Disorder Society. 2016. doi:10.1002/mdc3.12350.

4. Jenner P., Katzenschlager R. Apomorphine — pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2016.12.003>.

5. Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O., Trenkwalder C., Deuschl G., Chaudhuri K.R., Henriksen T., van Laar T., Spivey K., Vel S., Staines H., Lees A. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018. 17. 749–759. Published Online July 25, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4).

6. Kempster P.A., Frankel J.P., Stern G.M., Lees A.J. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1990. 53. 1004–1007.

7. Marxreiter F., Gabner H., Borozdina O., Barth J., Kohl Z., Schlachetzki J.C.M., Thun-Hohenstein C., Volc D., Eskofier B.M., Winkler J., Klucken J. Sensor-based gait analysis of individualized improvement during apomorphine titration in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. Published online 08 September 2018. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9012-7>.

8. Ameghino L., Rossi M. Apomorphine, More Evidence for An Old Drug: A Key for Therapy Generalization? *Movement disorders clinical practice*. 2019. 6(2). 118–119. doi: 10.1002/mdc3.12717.

9. Manson A.J., Turner K., Lees A.J. Apomorphine Monotherapy in the Treatment of Refractory Motor Complications of Parkinson's Disease: Long-Term Follow-Up Study of 64 Patients. *Movement Disorders*. 2002. Vol. 17. № 6. P. 1235–1241. DOI 10.1002/mds.10281.

10. Merello M., Pikiely R., Cammarota A., Leiguarda R. Comparison of Subcutaneous Apomorphine Versus Dispersible Madopar Latency and Effect Duration in Parkinson's Disease Patients: A Double-Blind Single-Dose Study. *Brief Report. Clinical Neuropharmacology*. 1997. Vol. 20. № 2. P. 165–167.

11. Trenkwalder C., Chaudhuri K.R., Ruiz P.J.G., LeWitt P., Katzenschlager R., Sixel-Doring F., Henriksen T., Sesar A., Poewe W., on behalf of an Expert Consensus Group for the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease; Baker M., Ceballos-Baumann A., Deuschl G., Drapier S., Ebersbach G., Evans A., Fernandez H., Isaacson S., van Laar T., Lees A., Lewis S., Castrillo J.C.M., Martinez-Martin P., Odin P., O'Sullivan J., Tagaris G., Wenzel K. Review. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease — Clinical practice recommendations. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2015.06.012>.

12. Wenzel K., Homann C.N., Fabbrini G., Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 14. 7. 833–843. DOI: 10.1586/14737175.2014.928202.

13. Pessoa R.R., Moro A., Munhoz R.P., Teive H.A.G., Lees A.J. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review O uso da apomorfina no tratamento da doença de Parkinson: revisão da literatura. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2018. 76(12). 840–848.

14. Ponte S.N., Malo C.G., Quílez M.R.B., Alonso P.S. A Novel Method of Treating Apomorphine-Induced Subcutaneous Nodules. *Movement disorders clinical practice*. 2020. 7(1). 83–85. doi: 10.1002/mdc3.12853.

Отримано/Received 04.04.2021

Рецензовано/Revised 18.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2021 ■

I.M. Karaban, N.V. Karasevych, T.V. Hasiuk

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Prospects for successful treatment of Parkinson's disease with the use of apomorphine

Abstract. Optimizing the treatment of idiopathic Parkinson's disease is a complex, multifaceted and continuous process that directly affects quality of life. The main position of this review is the need for individualized therapy that provides optimal motor function with the least negative consequences. Apomorphine, a dopamine agonist used as emergency therapy for patients with motor fluctuations with a potential positive effect on non-motor symptoms, is the only antiparkinsonian drug whose ability to control motor symptoms is equivalent to that of levodopa. Subcutaneous administration as a periodic injection is the most effective and affordable way to correct dopaminergic insufficiency in Parkinson's disease.

The data of multicenter studies presented in the review confirm the high efficiency, adequate tolerability and prospects of apomorphine use in comprehensive pathogenetic therapy of the disease. This review contains the historical reference and generalizes structure, the mechanism of action, pharmacodynamics, indications, contraindications and side effects in subcutaneous injections of apomorphine at the advanced stages of a clinical course of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease; apomorphine; pharmacokinetics; mechanism of action; clinical trials; indications and contraindications

УДК 616.853-053.36:616-056.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605>

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження

Резюме. Епілептичні енцефалопатії та енцефалопатії розвитку є групою тяжких розладів, що характеризуються затримкою або регресом когнітивних і поведінкових навичок, які розвиваються внаслідок резистентних епілептичних нападів. З огляду на клінічну та генетичну гетерогенність цих розладів секвенування нової генерації є важливою складовою обстеження пацієнтів з метою ідентифікації генетичної етіології розладу та призначення таргетної протиепілептичної терапії. У статті подані сучасні погляди на епілептичні енцефалопатії 1-го та 2-го типів, обумовлені патогенними мутаціями генів *ARX* та *CDKL5*. Наведені основні особливості клінічної симптоматики, дані додаткових інструментальних методів обстеження та можливі варіації таргетного застосування комбінацій протиепілептичних препаратів при даних розладах. Описаний власний досвід ведення пацієнта з мутацією в гені *CDKL5*.

Ключові слова: епілептична енцефалопатія; ген *ARX*; ген *CDKL5*; таргетна терапія

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія (PIEE) вперше описана японським епілептологом Shunsuke Ohtahara у 1976 р. як тяжка форма епілепсії, що вражає немовлят перших місяців життя та характеризується типовими електроенцефалографічними змінами у вигляді патерну «спалах — пригнічення» [1]. Згідно з визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), епілептична енцефалопатія — це стан, при якому епілептична активність сама по собі призводить до розвитку тяжких когнітивних і поведінкових порушень у дітей більшою мірою, ніж цього можливо було очікувати від основної структурної патології (наприклад, вади розвитку кори головного мозку) [2].

PIEE проявляється частими тонічними судомами або епілептичними спазмами, що розпочинаються у ранньому дитячому віці та супроводжуються специфічними змінами на ЕЕГ у вигляді патерну «спалах — пригнічення». Даний патерн формується високоамплітудними спалахами активності, що чергуються з майже плоскими фазами падіння амплітуди ритму (декремен-

ти). У близько 75 % дітей PIEE в подальшому трансформується в синдром Веста, що характеризується класичними тонічними спазмами, зупинкою або регресом психомоторного розвитку та наявністю гіпсаритмії на ЕЕГ [3]. У 2009 р. вперше були проаналізовані генетичні причини епілептичних синдромів, що виникають протягом першого року життя, та запропоновані алгоритми їх діагностики [4].

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія може проявлятися такими клінічними формами, як синдром Отахара (рання інфантильна епілептична енцефалопатія з патерном «спалах — пригнічення»), рання міоклонічна епілептична енцефалопатія (early myoclonic encephalopathy), інфантильні спазми, або синдром Веста (ISS), та синдром Леннокса — Гасо (LGS). Ці патологічні стани можуть бути викликані мутаціями в різних генах та мають схожу клінічну симптоматику. В останні роки ці синдроми класифікуються як епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку (developmental and epileptic encephalopathy), і хоча

цей термін не входить до класифікації Міжнародної протиепілептичної ліги, ми вважаємо, що він найкраще демонструє спільність етіології та клінічних проявів цих епілептичних синдромів раннього дитинства [5, 6]. Більше того, термін «енцефалопатія розвитку» є кроком уперед порівняно з «епілептичною енцефалопатією», оскільки при цих станах порушення розвитку в дітей є наслідком не лише епілептичних нападів, а й впливу генетичних мутацій [6].

Причинами розвитку ранніх епілептичних енцефалопатій можуть бути специфічні вади розвитку кори головного мозку, метаболічні порушення та десятки генетичних мутацій, що є безпосередньою причиною епілептичних нападів без супутніх метаболічних або структурних відхилень мозку. До таких мутацій належать ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1 та SPTAN1 та багато інших.

На сьогодні виділяють 89 генетичних типів епілептичних енцефалопатій та енцефалопатій розвитку (developmental and epileptic encephalopathy) [7, 8]. У даній статті ми наводимо клінічну характеристику ранніх епілептичних енцефалопатій типу 1 (викликаних мутаціями гена ARX) і типу 2 (викликаних мутаціями гена CDKL5) та опис власного спостереження дитини з ранньою епілептичною енцефалопатією 2-го типу.

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія типу 1

Причиною розвитку ранньої інфантильної епілептичної енцефалопатії типу 1 (EIEE1) є патогенні мутації гена ARX. EIEE1 є лише однією клінічною формою з широкого спектру розладів, викликаних порушенням даного гена. ARX — це перший ген, роль якого у розвитку ранньої епілептичної енцефалопатії доведена. Він пов'язаний з багатьма іншими порушеннями розвитку та вродженими аномаліями мозку. До ARX-залежних захворювань належать X-зчеплена лісенцефалія з недорозвиненими геніталіями (OMIM 300215), синдром Proud (агенезія мозолистого тіла, аномальні геніталії, розумова відсталість) (OMIM 300004), інфантильні спазми без аномалій розвитку головного мозку (EIEE1, 308350), X-зчеплена розумова відсталість, або синдром Partington (інтелектуальна недостатність і м'язова дистонія), синдромні та несиндромні форми розумової відсталості (300419), тяжка гідроцефалія, полімікрогірія з перивентрикулярною вузловою гетеротопією, неспецифічна X-зчеплена інтелектуальна недостатність [8]. Хоча пацієнти чоловічої статі з мутаціями гена ARX зазвичай мають більш тяжкі порушення, жінки — носії мутації також можуть мати прояви захворювання [10].

Ген ARX (Aristaless-related homeobox) належить до родини гомеобоксних генів (гени, що детермінують процеси розвитку та диференціювання клітин) та відіграє критично важливу роль у ембріональному розвитку. Ген локалізований на короткому плечі X-хромосоми у ділянці Xp22 і як фактор транскрипції є важливим для розвитку церебральних інтернейронів.

Мутації у даному гені призводять до відсутності непірамідних та ГАМКергічних інтернейронів, зменшення вироблення білка ARX, що регулює активність інших генів, завдяки чому його називають фактором транскрипції. Ген ARX є одним із генів родини homeobox, що активуються під час раннього ембріонального розвитку та контролюють формування багатьох структур тіла. Зокрема, вважається, що білок ARX бере участь у розвитку головного мозку, підшлункової залози, яєчок, скелетних м'язів. У підшлунковій залозі, яєчках і скелетних м'язах білок ARX допомагає регулювати процес дозрівання клітин для виконання конкретних функцій (диференціювання). У мозку, що розвивається, білок ARX бере участь у міграції нейронів і формуванні зв'язків між нейронами. Зокрема, цей білок регулює гени, що відіграють певну роль у міграції спеціалізованих нейронів (інтернейронів) до їх належного місця розташування. Інтернейрони також передають сигнали між іншими нейронами [10].

EIEE1 успадковується за X-зчепленим рецесивним типом. Ген ARX розташований на X-хромосомі, що є однією з двох статевих хромосом. У пацієнтів чоловічої статі (в яких лише одна X-хромосома) однієї зміненої копії гена в кожній клітині досить, щоб викликати захворювання. У жінок (в яких наявні дві X-хромосоми) мутація зазвичай повинна відбуватися в обох копіях гена, щоб викликати захворювання. Однак у деяких випадках однієї зміненої копії гена ARX досить, оскільки хромосома X з нормальною копією гена ARX вимикається через процес, що називається X-інактивацією. На початку ембріонального розвитку в жінок одна з двох X-хромосом інактивується в соматичних клітинах (окрім яйцеклітин і сперматозоїдів). X-інактивація гарантує, що жінки, як і чоловіки, мають лише одну активну копію X-хромосоми у кожній соматичній клітині тіла [8, 10, 11].

Мутації в гені ARX можуть становити до 5,2 % генетичної етіології ранньої епілептичної енцефалопатії та інфантильних спазмів у хлопчиків [12]. Найчастіше відзначається експансія першого чи другого поліаланінових трактів у гені. Тяжкість клінічних проявів зазвичай зростає зі збільшенням довжини експансій [10].

Клінічний фенотип EIEE1 схожий на інші типи ранньої епілептичної енцефалопатії з тяжкими порушенням нейророзвитку та характеризується раннім початком рефрактерної епілепсії (найпоширенішим типом нападу є інфантильні спазми), тяжкою затримкою розвитку, вираженими порушеннями тону та порушенням мовленнєвим і когнітивним розвитком. На ЕЕГ відзначається патерн «спалах — пригнічення» з трансформацією в гіпсаритмію [8].

Майже всі хворі діти мають порушення тону у вигляді дифузної гіпотонії або дистонії, у деяких випадках — з розвитком спастичності. Можуть відзначатися патологічні рухи у вигляді хореї або дистонії. Відзначені випадки синдрому пароксизмальної автономної нестабільності з дистонією (PAID), що проявляється тяжкою м'язовою дистонією та хореоатетозом кінці-

вок у поєднанні з лихоманкою, тахікардією, тахіпноєм та розширенням зіниць. Можуть відзначатися кіркові порушення зору та формування постнатальної мікроцефалії [8].

Для EIEE1 характерні епілептичні напади у вигляді інфантильних спазмів, найчастіше у вигляді згинання шиї і тулуба та розгинання рук і ніг (спазми за типом «складного ножа»). Спазми тривають кілька секунд, об'єднуються у кластери тривалістю кілька хвилин. Найчастіше виникають після пробудження. Також можливе поєднання спазмів з тонічними, міоклонічними та парціальними нападами. Вік дебюту — до 1 року, припиняються до 5 років, але в багатьох дітей потім розвиваються інші типи судом, які повторюються протягом усього життя [9, 13].

На МРТ головного мозку можуть відмічатися дифузна атрофія або мальформації кори великих півкуль, гіпоплазія мозолистого тіла або хвостатих ядер, затримка мієлінізації білої речовини. Описано підвищення сигналу від блідих куль та огорожі, прогресуюча церебральна атрофія з вентрикуломегалією [8, 10].

На сьогодні ефективне лікування EIEE1 відсутнє. Протиепілептичні препарати, зокрема бензодіазепіни, вальпроати, леветірацетам, зонісамід і фенобарбітал, мають обмежену ефективність. Описані окремі випадки ефективного застосування піридоксину (вітаміну B₆). Кетогенна дієта або дієта Аتكінса можуть бути корисними в деяких пацієнтів. Найбільш ефективними терапевтичними методами є застосування вігабатрину в поєднанні з кортикостероїдними гормонами (адренкортикотропний гормон (АКТГ), преднізолон, метилпреднізолон). Альтернативою можуть бути нові протиепілептичні препарати, зокрема фенфлурамін, ганаксолон, каннабідіол. Баклофен і клоназепам застосовують для лікування тонусних порушень [8, 14].

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія типу 2

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія типу 2 (EIEE2) викликається мутаціями гена CDKL5, який кодує циклінзалежну протеїнкіназу 5-го типу (cyclin-dependent kinase-like 5). Патогенні мутації даного гена можуть включати делеції, трункації, сплайс-варіанти та міссенс-мутації. Білок CDKL5 широко поданий у нейронах мозку і відіграє важливу роль у регуляції проліферації клітин, нейрональної міграції, рості аксонів, морфогенезі дендритів і розвитку синапсів [15].

Ген був вперше картований у ділянці хромосоми Хр22.3 М. Montini та співавт. у 1998 р., проте ідентифікація мутацій у даному гені була проведена у 2004 р. Тип успадкування EIEE2 — Х-зчеплений домінантний [16, 17].

Мутації в даному гені переважно відзначаються в дівчаток з раннім початком рефрактерних епілептичних нападів, тяжкою загальною затримкою розвитку, відсутністю або тяжким розладом мовлення, стереотипними рухами та (в деяких випадках) затримкою

росту окружності голови. У деяких випадках клінічна картина нагадує синдром Ретта, що раніше давало підставу діагностувати в дівчаток з мутаціями гена CDKL5 атипичний синдром Ретта. L.S. Weaving та співавт. у 2004 р. запропонували називати даний синдром атипичним синдромом Ретта. Однак, згідно з сучасною класифікацією, в каталозі OMIM даний синдром визначений як рання епілептична енцефалопатія 2-го типу. Більш сучасна назва захворювань, пов'язаних з мутаціями

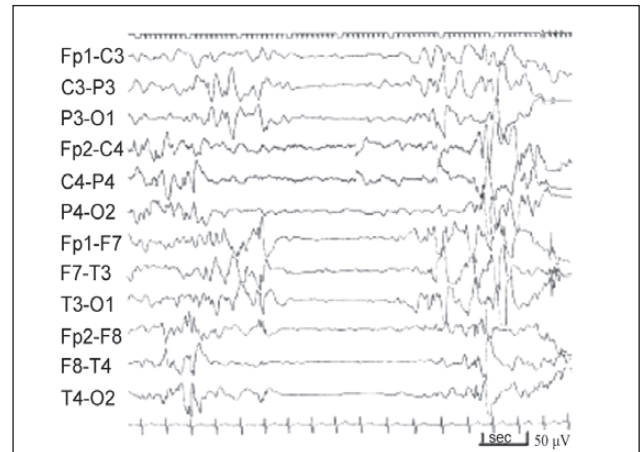


Рисунок 1. Інтеріктальна ЕЕГ дитини з EIEE1: асинхронний патерн з високоамплітудними спалахами повільних хвиль, змішаними зі спайками та гострими хвилями, на фоні низькоамплітудного пригнічення ритму [10]

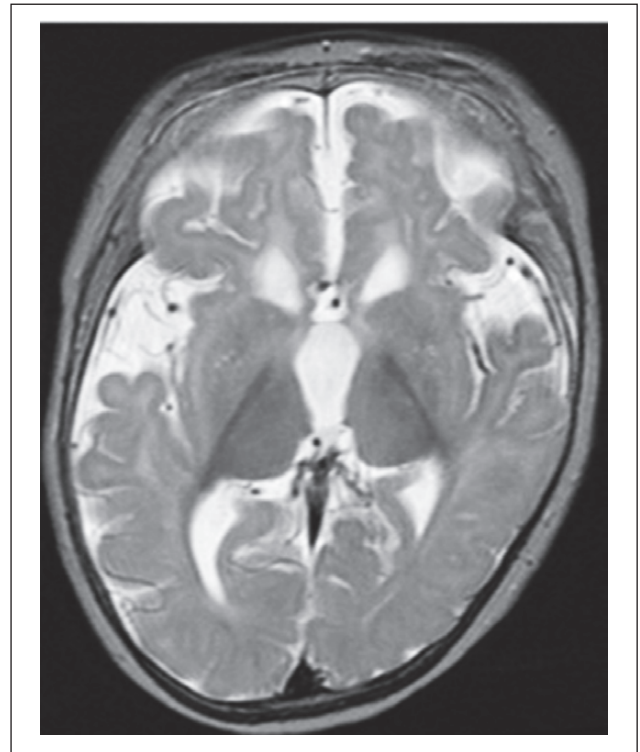


Рисунок 2. МРТ дитини з EIEE1. Розширення бічних шлуночків переважно у лобних ділянках, зменшення хвостатих ядер і мозолистого тіла, затримка мієлінізації білої речовини [10]

гена CDKL5, — «розлади дефіциту CDKL5» (CDKL5-deficiency disorder) [8, 16].

Встановлено, що білок — продукт гена CDKL5 — є ферментом, що бере участь у фосфорилуванні білкового продукту гена MECP2, відповідального за розвиток синдрому Ретта, тому клінічна картина EIEE2 нагадує синдром Ретта [17].

У дослідженнях мутації гена CDKL5 відзначаються у 8 % жінок з раннім початком епілептичних нападів (до 9-го місяця життя) та у 28 % дівчаток з інфантильними спазмами. CDKL5-залежна епілептична енцефалопатія зустрічається приблизно в 1 з 40 000–60 000 новонароджених. У хлопчиків мутації цього гена виявляються рідше, ніж у дівчаток, однак переважно викликають більш тяжкі прояви з раннім початком тонічних або міоклонічних нападів, резистентних інфантильних спазмів, тяжкою загальною затримкою розвитку, кортикальним порушенням зору, порушеннями тону, розладами сну та стереотипними рухами кінцівок в деяких пацієнтів. У більшості уражених дітей формується вторинна мікроцефалія. Вираженість інтелектуальних порушень може значно відрізнятися в різних пацієнтів. Можливий розвиток лише когнітивних порушень без виникнення епілепсії або структурних змін у мозку. Деякі діти мають тяжкі проблеми з харчуванням, зокрема гастроєзофагеальний рефлюкс та порушення ковтання, та можуть потребувати встановлення гастростоми [8, 16–18].

Найчастіше у дітей з EIEE2 відзначаються кластерні інфантильні спазми, що можуть починатися у віці 1 міс. та супроводжуватися розвитком гіпсаритмії на ЕЕГ. Середній вік початку нападів — 6 тижнів життя, але в 90 % дітей напади дебютують до 3-місячного віку. Можливі також тонічні напруження кінцівок з девіацією очей,

атонічні та міоклонічні напади. У клінічному перебігу EIEE2 виділяють 3 стадії [15]:

- 1) ранній початок рефрактерних епілептичних нападів;
- 2) розвиток епілептичної енцефалопатії;
- 3) трансформація у рефрактерну мультифокальну або міоклонічну епілепсію.

Рухові порушення при EIEE2 можуть проявлятися стереотипними рухами верхніх кінцівок та голови, дистонічними рухами руками, неможливістю брати предмети в руки та в рідкісних випадках — розвитком spasmus nutans (асиметричний маятниковоподібний ністагм, кивання головою та тортиколіз) [8].

MPT головного мозку може виявляти прогресуючу церебральну та церебелярну атрофію з розширенням субарахноїдальних просторів, борозен, вентрикуломегалією та стоншенням білої речовини півкуль і мозолистого тіла [8].

Лікування EIEE2 на сьогодні остаточно не розроблене. Напади в більшості випадків є рефрактерними до терапії. Препаратами вибору є вігабатрин та АКТГ. Резервними препаратами — фенобарбітал і карбамазепін. Кетогенна дієта може мати частковий ефект, проте напади зазвичай залишаються рефрактерними.

Сподівання у лікуванні EIEE2 пов'язані з таргетною терапією. Нещодавно завершено 3-тю фазу клінічного дослідження MARIGOLD, що вивчало ефективність використання перорального ганаксолону в дітей та осіб молодого віку з розладами дефіциту CDKL5. ГАМКергічна дисфункція, про яку повідомляється у пацієнтів із CDKL5, обґрунтовує застосування ганаксолону. Повідомляють також, що інші нейростероїди, особливо прегненолон, здатні запобігати морфологічним дефектам у нейронах, позбавлених

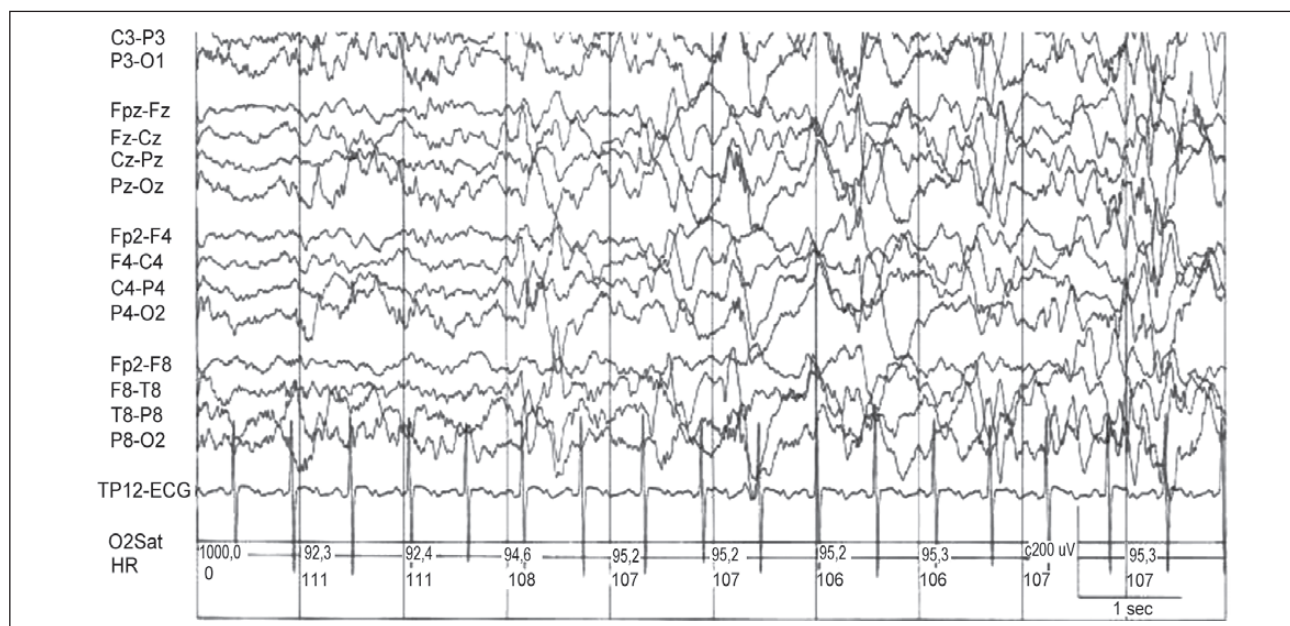


Рисунок 3. ЕЕГ дитини з EIEE2. Високоамплітудні та мультифокальні гострі хвилі, типові для гіпсаритмії [8]

білка CDKL5. Одним із метаболітів прегненолону є алопрегнанолон, який за своєю структурою та механікою схожий на ганаксолон [19].

Дослідницькою групою на чолі з професором О. Дулас показана ефективність комбінованої терапії з застосуванням вігабатрину та зонісаміду в лікуванні інфантильних спазмів при EIEE2 [20].

Як ілюстрацію надаємо клінічне спостереження дівчинки з ранньою епілептичною енцефалопатією 2-го типу, що є нашим власним досвідом встановлення діагнозу та ведення пацієнта з встановленою мутацією у гені CDKL5.

Дівчинка П., 1 рік 7 міс. Батьки вперше звернулися до відділення психоневрології нашого інституту з 4 міс. зі скаргами на рефрактерні епілептичні напади, регрес статокінетичного та психоемоційного розвитку.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від 1-ї вагітності, 1-х пологів. Вагітність перебігала на фоні раннього гестозу, гострої респіраторної вірусної інфекції у 1-й та 2-й половині вагітності, лабіального герпесу на 7-му міс. Пологи шляхом екстреного кесаревого розтину у зв'язку зі слабкістю пологової діяльності (перейми тривали 19 годин), зниженням серцебиття плода. Наро-

дилася з масою тіла 3550 г, зріст 50 см, окружність голови 35 см, окружність грудної клітки 36 см. За шкалою Апгар отримала 6/7 балів. Закричала відразу. Виписана додому на 5-ту добу у задовільному стані. Утримувала голову з 2 міс., переверталася зі спини та живота з 9 міс. Стояла з підтримкою з 13 міс., самостійно стояла біля опори з 18 міс. Окремі склади вимовляла з 2 р. Регрес у розвитку відмічався в 4 та 7 міс.

Дівчинка захворіла у віці 3 міс., коли в неї у стані неспання спостерігалися підкочування очних яблук угору та їх посмикування протягом кількох секунд. Наступного дня виникли серійні напади у вигляді кивків головою з розведенням верхніх кінцівок у сторони, по 5–7 нападів у серії, до 10 нападів на добу. За місцем проживання призначені діакارب з аспаркамом, магне В6, пантогам, які дитина приймала протягом 1 міс. За цей час кількість нападів зросла до 50 серій на день, по 20 елементів у серії.

З 4 міс. відмічався регрес у розвитку: дитина перестала посміхатися, гулити, фіксувати погляд, перевертатися. У цьому віці на ЕЕГ вперше виявлена гісаритмія, у зв'язку з чим призначений вальпроат натрію (депакін), на фоні якого напади стали менш частими.

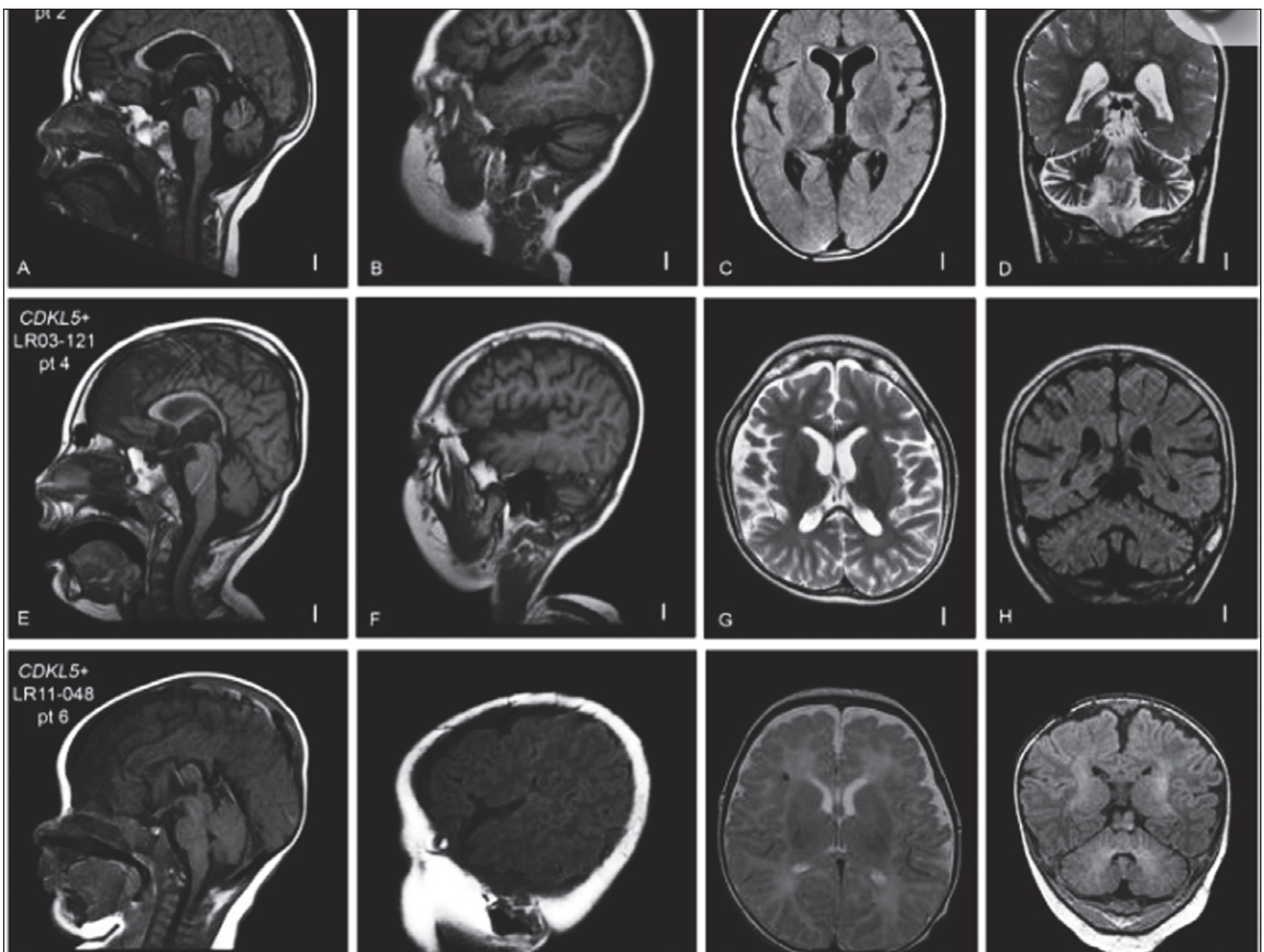


Рисунок 4. МРТ дитини з EIEE2. Помітне розширення борозен великих півкуль і мозочка, що свідчить про атрофічний процес, помірно розширені зовнішні лікворні простори та стоншення мозолистого тіла

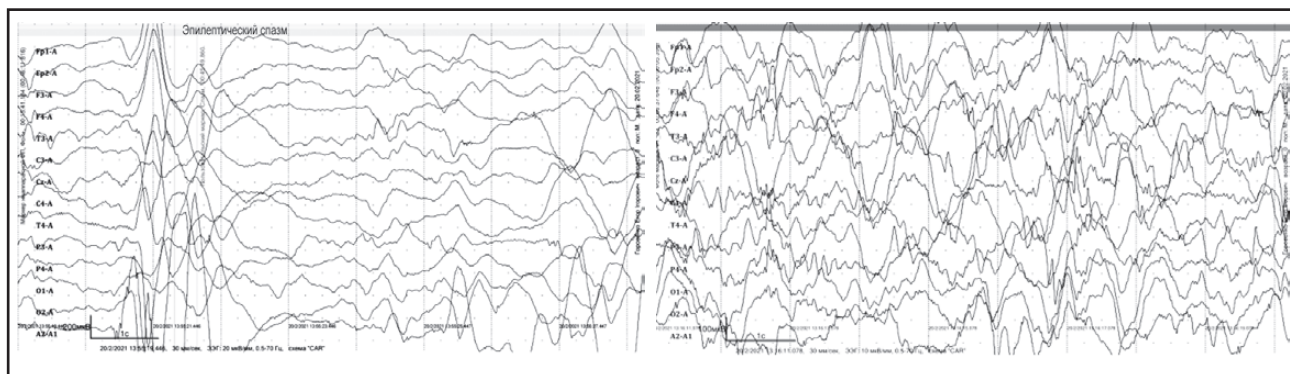


Рисунок 5. ЕЕГ дитини з епілептичною енцефалопатією типу 2

Через кілька тижнів до терапії доданий вігабатрин, на фоні прийому якого частота нападів зменшилась на 50 %. У подальшому кількаразово проходила курси лікування у відділенні психоневрології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН». Отримувала курси прийому дексаметазону, на фоні якого з'явилися ознаки екзогенного гіперкортицизму, була неспокійною, постійно плакала. У віці 7 міс. знову відбувся регрес розвитку — перестала перевертатися, фіксувати погляд, цікавитися іграшками, водночас на ЕЕГ була повторно зафіксована гіпсаритмія. В подальшому навички відновилися у віці 9 міс.

Через 2–3 міс. після відміни дексаметазону відновилися напади у вигляді підведення очей угору з затримкою дихання. Напади виникали під час годування, провокувалися піднесенням ложки до рота. За добу мати відмічала близько 100 одиничних нападів. Продовжувала отримувати вальпроат натрію, вігабатрин. До терапії був доданий метіпред 4 мг 3 р/д.

У подальшому неодноразово проводилася корекція терапії — дитина отримувала леветирацетам (кепру), клобазам (фрізіум), етосуксимід, клоназепам, вігабатрин, преднізолон. Після курсу АКТГ (сінактен-депо) нападів не було більше ніж 1 міс., потім стався рецидив.

На фоні введення топірамату (топамакс) 25 мг 2 р/д відзначалась позитивна динаміка — зменшилась частота епізодів підведення очей угору до 3–4 р/день, через деякий час з'явилися «світлі дні», коли напади були відсутніми.

Неврологічний статус (у віці 1 р. 6 міс.). Окружність голови 45 см (мікроцефалія). Задовільного харчування. Шкірні покриви чисті. Соматичний статус без відхилень. Поведінка гіперактивна. На огляд реагує спокійно. Вимовляє окремі склади. Реагує на своє ім'я. Розуміє звернення на елементарному рівні. Відсутній вказівний жест. Інструкції практично не виконує. Функції черепних нервів не порушені. Не жує. Об'єм рухів у верхніх і нижніх кінцівках не порушений. Порушення тонуусу відсутні. Самостійно не сідає, не повзає, не ходить. Стоїть біля опори кілька хвилин. Крокує при підтримці на рівних ногах. Сидить пасивно посаджена нетривало, з рівною спиною. Черевні рефлекси живі, симетричні. Сухо-

жилкові рефлекси живі, D = S. Симптом Бабінського двобічний.

ЕЕГ у віці 1 рік: ознаки епілептиформної активності у вигляді комплексів «спайк-хвиля» у лівих централь-но-скроневих відведеннях, періодично у вигляді гене-ралізованих комплексів «спайк — поліспайк — повільна хвиля» в поєднанні з високоамплітудними загострени-ми повільними хвилями з амплітудним акцентом у лі-вих централь-но-скроневих ділянках.

ЕЕГ-моніторинг нічного сну (1 р. 7 міс.): епілептиформна активність реєструється під час сну в вигляді поодиноких гострих хвиль, спайків у лівій скроневій ділянці.

Генетичний аналіз крові методом секвенування нової генерації (NGS) і тестування на делеції/дуплікації 187 генів (лабораторія Invitae, м. Сан-Франциско, США) виявив гомозиготну патогенну мутацію с.3083C>T (р.Thr1028Met) у 21-му екзоні гена CDKL5. Даний варіант гена полягає у заміні треоніну метіоніном у кодоні 1028 білка CDKL5 (р.Thr1028Met). Цей варіант наявний у базах даних мутацій (rs762576315, ExAC 0,01 %), однак раніше не описаний у пацієнтів з CDKL5-залежними захворюваннями.

МРТ головного мозку 1,5 Тл (1 рік) — ознак вогнищової патології не виявлено. Локальна зовнішня фронтотемпоральна гідроцефалія. *Mega cysterna magna*.

МРТ головного мозку (3 Тл) — бітемпоральне розширення зовнішніх лікворних просторів (bening external hydrocephaly). Неспецифічна гіперінтенсивність білої речовини скроневих ділянок. Даних щодо мезіального склерозу, ФКД не отримано.

Висновки

У клінічній практиці ми — дитячі неврологи — звикли користуватися терміном «епілептична енцефалопатія». Проте останнім часом набув поширення термін «епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку» (developmental and epileptic encephalopathy). На нашу думку, він точніше відображає патологічні стани, при яких мутації у критично важливих для розвитку нервової системи генах призводять до розвитку резистентних епілептичних нападів у дітей раннього віку та як наслідок — до порушень когнітивного, моторного та мовленнєвого розвитку.

Епілептичні енцефалопатії й енцефалопатії розвитку є групою тяжких розладів, що характеризуються затримкою або регресом когнітивних і поведінкових навичок, які розвиваються внаслідок резистентних епілептичних нападів. З огляду на клінічну та генетичну гетерогенність цих розладів, секвенування нової генерації є важливою складовою стратегії обстеження пацієнтів з метою ідентифікації генетичної етіології розладу та призначення таргетної протиепілептичної терапії.

Ранні епілептичні енцефалопатії 1-го та 2-го типів є рідкісними генетичними варіантами моногенних епілептичних енцефалопатій з Х-зчепленим типом успадкування, що призводять до розгорнутої клінічної картини ураження не лише шляхом провокації епілептичних нападів, а й завдяки впливу генетичних мутацій на різні ланки диференціювання, міграції нейронів і формування міжнейронних зв'язків. Якнайшвидше виявлення характерних типів нападів, специфічних патернів на ЕЕГ і проведення генетичної діагностики допомагають підібрати максимально вдалу комбінацію препаратів для запобігання прогресуванню епілептичних нападів і розвитку тяжкої когнітивної недостатності.

Важливим результатом даної роботи є ідентифікація мутації с.3083C>T (p.Thr1028Met) гена CDKL5, раніше не описаної в дітей з CDKL5-залежними захворюваннями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ohtahara S., Ishida T., Oka E., Yamatog Y., Inoue H. On the specific age-dependent epileptic syndromes: The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No To Hattatsu. 1976. № 8. P. 270-280.
2. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., Engel J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshe S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010. № 51. P. 676-685.
3. Stafstrom C.E., Kossoff E.M. Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy Curr*. 2016. № 16(4). P. 273-279. doi: 10.5698/1535-7511-16.4.273.
4. Deprez L., Jansen A., DeJonghe P. Genetics of epilepsy syndrome starting in the first year of life. *Neurology*. 2009. № 72. P. 273-281. [PubMed: 19153375, relatedcitations]. [FullText].
5. Nieh S.E., Sherr E.H. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*. 2014. № 11. P. 796-806.
6. Lopez-Santiago L., Isom L.L. Dravet Syndrome: A Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Epilepsy Curr*. 2019. № 19. P. 51-53. doi: 10.1177/1535759718822038.
7. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*. 2021 January. Vol. 144. Issue 1. P. 32-43. https://doi.org/10.1093/brain/awaa371

8. Mirzaa G.M., Paciorkowski A.R., Marsh E.D. et al. CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy [published correction appears. *Pediatr. Neurol*. 2013 Jul. № 49(1). 74. Alkhateeb, Asem [added]]; *Pediatr. Neurol*. 2013. № 48(5). P. 367-377. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.030.

9. Shoubridge C., Fullston T., Gécz J. ARX spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology. *Hum. Mutat*. 2010 Aug. № 31(8). P. 889-900.

10. Kato M., Saitoh S., Kamei A., Shiraishi H., Ueda Y., Akasaka M., Tohyama J., Akasaka N., Hayasaka K. A Longer Polyalanine Expansion Mutation in the ARX Gene Causes Early Infantile Epileptic Encephalopathy with Suppression-Burst Pattern (Ohtahara Syndrome). *The American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 81. Issue 2. P. 361-366. ISSN 0002-9297. https://doi.org/10.1086/518903. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707612002

11. Mattiske T., Tan M.H., Dearsley O. et al. Regulating transcriptional activity by phosphorylation: A new mechanism for the ARX homeodomain transcription factor. *PLoS One*. 2018. № 13(11). e0206914. Published 2018 Nov 12. doi: 10.1371/journal.pone.0206914.

12. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum. Mutat*. 2004. № 23(2). P. 147-159. doi: 10.1002/humu.10310.

13. Takeshita Y., Ohto T., Enokizono T. et al. Novel ARX mutation identified in infantile spasm syndrome patient. *Hum. Genome Var*. 2020. Vol. 7. № 9. https://doi.org/10.1038/s41439-020-0094-2

14. Shbarou R. Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2016. Vol. 18. № 44. https://doi.org/10.1007/s11940-016-0428-z

15. Olson H.E., Demarest S.T., Pestana-Knight E.M. et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr. Neurol*. 2019. № 97. P. 18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.

16. Bahi-Buisson N., Bienvenu T. CDKL5-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics. *Mol. Syndromol*. 2012. № 2(3-5). P. 137-152. doi: 10.1159/000331333.

17. Дадали Е.Л., Акимова И.А., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене CDKL5. *Русский журнал детской неврологии*. 2019. № 14(3). С. 28-36.

18. Szafranski P., Golla S., Jin W. et al. Neurodevelopmental and neurobehavioral characteristics in males and females with CDKL5 duplications. *Eur. J. Hum. Genet*. 2014, 15 October.

19. Vaitkevicius H., Husain A.M., Swisher C.B. et al. Phase 2 open-label study of intravenous ganaxolone for the treatment of refractory status epilepticus. Presented at: Neurocritical Care Society 17th Annual Meeting. 2019 October 15-18. Vancouver, British Columbia. Oral Abstract. 2.

20. Melikishvili G., Epitashvili N., Tabatadze N. et al. New insights in phenomenology and treatment of epilepsy in CDKL5 encephalopathy. *Epilepsy Behav*. 2019. № 94. P. 308-311. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.02.013.

21. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. *Международный неврологический журнал*. 2012. № 6(52). С. 15-26.

Отримано/Received 14.05.2021

Рецензовано/Revised 28.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.06.2021 ■

L.H. Kirillova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva

SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Early infantile epileptic encephalopathy type 1 and 2: literature review and own observation

Abstract. Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies are a group of severe disorders characterized by a delay or regression of cognitive and behavioral skills that develop as a result of resistant epileptic seizures. Because of the clinical and genetic heterogeneity of these disorders, next-generation sequencing is an important part of the examination of patients to identify the genetic etiology of the disorder and the appointment of targeted antiepileptic therapy. The article presents modern views on 1 and 2

types epileptic encephalopathies caused by pathogenic mutations of the ARX and CDKL5 genes. The main features of clinical symptoms, data of additional instrumental methods of examination and possible variations of targeted use of combinations of antiepileptic drugs in these disorders are presented. A case report of a patient with a CDKL5 gene mutation is described.

Keywords: epileptic encephalopathy; ARX gene; CDKL5 gene; targeted therapy

 XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ	25–27 травня 2021 ВЦ «КиївЕкспоПлаза» Київська область, с. Березівка вул. Амстердамська, 1 www.medforum.in.ua
	 X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ	 МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
 X МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТА ОЗДОРОВЧОГО ТУРИЗМУ	

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

25–27 травня відбулася головна медична подія 2021 року — Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Попри карантинні обмеження, перенесення заходів, складнощі, спричинені пандемією COVID-19, та жорсткі вимоги МОЗ України цього року, у новій локації — виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться у передмісті Києва (с. Березівка, вул. Амстердамська, 1), Група компаній LMT з успіхом провела довгоочікувану зустріч представників охорони здоров'я.

Радість від зустрічі та присутності на заході особисто відчувалася навіть під захисними масками. Нарешті медична спільнота зустрілася офлайн — це були три насичені дні, присвячені охороні здоров'я України!

Фахівці мали можливість ознайомитися з медичним та лабораторним обладнанням, сучасним інструментарієм, широким асортиментом медичних меблів, лабораторним посудом, медичним одягом, витратними матеріалами тощо, завести нові знайомства, провести переговори з компаніями-учасниками та отримати найкращі пропозиції від закордонних та вітчизняних виробників.

Щодня відбувалися ділові зустрічі, професійні консультації на стендах компаній, фахівці з усіх регіонів України обмінювалися особистим досвідом, безперервно проходили науково-практичні заходи з підвищення кваліфікації, лікарі вели конструктивний діалог із представниками МОЗ України та органами місцевої влади.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, Київської міської державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації, Національної служби здоров'я України.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Група компаній LMT.

Співорганізатори: Національна академія наук України, Національний медичний університет імені О.О. Бо-

гомольця, Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Компанії-партнери: «Protech Solution Ukraine», «РН», «Philips», «Амбулатория.com», «Укрдіагностика», «AMED», «НІКАТОР», «Лабвіта», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «ХЛР», «LIEBHERR», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «МЕДАПАРАТУРА» та інші.

До підготовки долучилися профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади. Захід підтримали ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

ОДНОЧАСНО ВІДБУЛИСЯ: Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я», Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo.

У перший день відбулася урочиста церемонія офіційного відкриття заходів.

З привітальними словами виступили:

— заступниця міністра охорони здоров'я України **Ірина Володимирівна Микичак**;

— директорка Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації **Олена Володимирівна Єфіменко**;

— віцепрезидент Національної академії медичних наук України **Володимир Миколайович Коваленко**;

— проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика **Раїса Олександрівна Моїсеєнко**;

— директорка Департаменту комунікацій Національної служби здоров'я України **Тетяна Олександрівна Бойко**;

— президент ГО «Український медичний клуб», заслужений працівник охорони здоров'я України, посол Міжнародного медичного форуму **Іван Миколайович Сорока**.

Серед почесних гостей були присутні представники обласних та міських департаментів охорони здоров'я, керівники державних установ МОЗ та НАМН України, завідувачі кафедр НУОЗУ імені П.Л. Шупика, ректори вищих медичних навчальних закладів, президенти медичних асоціацій, представники об'єднаних територіальних громад, директори компаній — учасників виставок, кращі фахівці галузі охорони здоров'я, представники ЗМІ.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MedicaExpo

Під час виставки компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного та лабораторного обладнання, новітньої техніки, інструментарію, медичних меблів, медичного одягу, витратних матеріалів, виробів медичного призначення тощо.

Міжнародна фармацевтична виставка PharmaExpo

Працювала експозиція лікарських препаратів, парафармацевтичної продукції, медичних виробів тощо. Відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Серед учасників виставок — виробники та постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного

профілю: «AERTI», «ALISON GROUP», «AMED», «Art Metal Furniture», «Cherokee_Ukraine», «Doktoram.com», «EUROMED Фундація», «EximLab», «Greenway», «KOTRA», «Liebherr», «RH», представництво «Schiller AG» в Україні, «Vostok-V», Центр слухової реабілітації «АВРОРА», «АЕРЕКС», «Аналітек», «АСАП ГРЕЙД», «АСКМ ГРУП», «Астрівір Текнолоджі», «Аурафікс Україна», «БЕРЕШ ФАРМА», «Ваше Здоров'я Трейдинг», «ВЕГА МЕДІКА», «Головна Мануфактура», група «Венето», Центр інформаційних технологій ДАМУ, «ДІАЛАБСЕРВІС», «ЕКСІМ», «Медична компанія ЕМПІРІКА», «Ерба Діагностикс Україна», «Зетамед», «ЗЕТ ТЕХНІКС», «ІМЕСК», корпорація «Інноваційні технології», «Калина компанія з розвитку бізнесу», «Каммед», «Категорум», «Квайссер Фарма Україна», компанія «Кінд», «КОР-Медікал», «Ксеніум — центр лікувального ксенону», «ЛАБВІТА», «Лабораторія Комплексних Рішень», «Лаб-Універсум», «ЛЕДУМ», «ЛОРАН ГРУП», «МД СОЛЮШНЗ», «Мед Ексім», «Мед Пром», «МЕД ТЕКНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДІКОМ-Україна», «МЕДІСПОРТ», «Медістор», «Медіцинат», «МЕДРЕХАБ», «МедЦентр+», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю, МК «Квартімед-Україна», МК «Сономедика», «МУКОС Фарма», «Натуральні Есенції», «Нафталан Фарм Груп», «Нікатор», «НМТ», «Ом-Технологія», «Партнер Декор», «Поліпромсинтез», Полтавський завод медичного обладнання та інструментів, Польська туристична організація, «Провіденс Медіка», «Пром Стандарт», «ПРОТЕК СОЛЮШНЗ ПЛЮС», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Синтезит», «СКАЙ МЕДІКА», «Терра-Мед», «ТехМедКонтракт», «Ті



Джі Хелс», «Топлайн Медікал Юніформ», «Тростини України», «УКР ДІАГНОСТИКА», Українська академія біологічної медицини, «УКРБІОЛАБ», «Харвінд», «ХЛР», Центр Капралова, Центр роботизованої хірургії, «Юкреїніан Вітамінс Груп», «Юнекс Україна», «ЯН-ЧЕНКО КЛІНІКА» та багато інших.

Заходи з підвищення кваліфікації медичних фахівців

Науково-практична програма форуму реалізується в рамках **X Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» та Міжнародного конгресу з лабораторної медицини.**

Конгреси внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Кожен мав змогу поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, фахових шкіл та майстер-класів. Усе ж таки офлайн-заходи — це яскраві враження, обмін досвідом, живе спілкування, генерація оригінальних ідей, практичне знайомство з технологічними інноваціями та **головне — пошук спільного розв'язання гострих проблем.**

Загалом відбулися понад 40 науково-практичних заходів, 6 шкіл та 49 майстер-класів за напрямками: «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Лабораторна медицина», «Радіологія», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів та медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Фізична терапія та медична реабілітація», «Дерматовенерологія», «Сестринська справа», «Організація та управління фармацією».

З успіхом відбулася **школа керівника закладу охорони здоров'я**, організована кафедрою менеджменту охорони здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця, на чолі з Парієм Валентином Дмитровичем. Медичні директори та їх заступники розглянули систему управління медичним підприємством, забезпечення безпеки лікарень за умов надзвичайних ситуацій, підвищення ефективності оцінювання персоналу в умовах перебудови системи охорони здоров'я, особливості організації кодування за системою ДСГ випадків лікування в умовах багатопрофільної лікарні та багато інших питань.

Реформування системи фінансування охорони здоров'я, нові бюджетні відносини в умовах територіально-адміністративної реформи, перепрофілювання багатопрофільної лікарні в інфекційний шпиталь, фінансування первинної медичної допомоги, управлінські документи для успішної роботи медзакладу — ці та інші питання були розглянуті на науково-практичній конференції з міжнародною

участю **«Фінансове забезпечення охорони здоров'я України»**, організований кафедрою управління охороною здоров'я та публічного адміністрування НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Під час конференції **«COVID-19 — глобальний виклик медицині і суспільству. Уроки. Висновки. Можливості для національної системи медобслуговування»**, організаторами якої є Національна лікарська рада України та Українська медична експертна спільнота, відбувся діалог між медичними директорами, їх заступниками та керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю.

Вперше до організаторів заходів конгресу долучилася ГО «Асоціація працівників системи охорони здоров'я «Медичні лідери», що на високому рівні провела семінар **«Як стати кращим у медичній галузі/медичній професії»**. Учасники семінару окреслили переваги та ризики окремих рішень, розглянули критерії успішності лікарської спеціальності, презентували платформи розвитку компетенцій та обміну досвідом, а також отримали відповіді на всі поставлені запитання.

Зустріч генеральних директорів, медичних директорів, юристів, керівників та власників приватних клінік відбулася на семінарі-практикумі **«Медична практика в особливих умовах: реформи, карантин, перевірки, БПР»** (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). Розглядалися питання ліцензування медичної практики, зміни до ліцензії: розширення, звуження та призупинення медпрактики, ліцензійний реєстр МОЗ України, особливості отримання витягу із ліцензійного реєстру, організаційні, кадрові та інші проблеми у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19, планові та позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19, особливості оформлення запитів, виписок, копій, витягів чи надання оригіналів медичних документів: що повинен знати керівник закладу, та інші не менш важливі питання.

Вперше на Міжнародному медичному конгресі консалтингове агентство «Medical Business Expert» організувало конференцію **«Фінанси для медицини та управління командою — скелет бізнесу»**. Учасники конференції почули про мінуси та плюси медичного бізнесу, проаналізували результативність через CashFlow, P&L, Balance, розглянули правдиву картину амортизації та коштів-дивідендів власника.

Для представників МОЗ, керівників МЦ, завідувачів відділень, ФОП, лікарів юридична компанія «Медконсалтинг» організувала відкриту консультацію на тему **«Дотримання ліцензійних умов провадження медичної практики — нові правила, зміни, вимоги»**. Провідні спеціалісти у галузі медичного права Антоніна Нижник та Юлія Нахімчук розповіли про нові правила та вимоги щодо повідомлення про зміну даних, зміни в законодавстві, про штрафи та позапланові перевірки МОЗ, відповіли на безліч запитань та надали корисні поради.

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Учасники школи дізналися про нові підходи до УЗ-еластографії та стеатометрії печінки від ТОВ «АФС Медичтехнік», протокол ультразвукового дослідження легень при діагностиці COVID-19 від компанії «Protech Solutions Ukraine», УЗД шкіри в естетичній медицині від компанії «Мед Ексім». Представник ТОВ «Нікатор» розповів про високочастотну ультразвукову візуалізацію шкіри — новий стандарт діагностики. Принципи УЗД опорно-рухового апарату розглянув експерт від ТОВ «МЕДАКАДЕМІЯ». Досвідом роботи з апаратом УЗД SmartUs EXT-1M в медичній практиці поділилися фахівці компанії «ЕКСІМ». Компанії бізнесу слухачам школи продемонстрували своє сучасне обладнання у дії, інноваційні розробки та новинки. Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, Група компаній LMT, компанії ринку.

З успіхом пройшла науково-практична конференція **«Наукові та практичні питання радіології в Україні»**, організована кафедрою радіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, що зібрала повний зал слухачів. Окрім цього, конференція транслювалася онлайн, що дало змогу спеціалістам долучитися до діалогу та прослухати цікаві доповіді.

Значення променевої діагностики та променевої терапії в сучасних методах лікування розглянули на семінарі від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція **«Діагностичні можливості мультипараметричних технологій високопольної МРТ у клінічній практиці»**, організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Сьомий рік поспіль терапевти та сімейні лікарі зустрічаються на **VII терапевтичній школі «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів»**, яку організовує кафедра терапії НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Інститут сімейної медицини НУОЗУ імені П.Л. Шупика, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства» зібрали сімейних лікарів на Всеукраїнському семінарі **«Мультидисциплінарний підхід в сімейній медицині — COVID-19»**.

Учасники форуму від ТОВ «Центр слухової реабілітації «АВРОРА» на своїй конференції **«Скринінг та діагностика порушень слуху. Сучасне аудіометричне обладнання»** розповіли про слуховий скринінг новонароджених та обладнання для його проведення, методи обстеження стану середнього вуха та функції евстахієвої труби, про широкополосну тимпанометрію та багато іншого.

Кафедра неврології № 2 НУОЗУ імені П.Л. Шупика для неврологів та сімейних лікарів підготувала цікаву науково-практичну конференцію **«Сучасні**

підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології», а молоді вчені ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС розповіли про сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини.

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум **«Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф»**, що цього року проходив у онлайн- та офлайн-форматі. Організаторами заходу стали: НУОЗУ імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військово-медичної підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів і цивільного захисту); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, де були розглянуті та продемонстровані на прикладах: серцево-легенева реанімація за допомогою приладів для реанімації та рятувальних пристроїв, особливості проведення протоколу серцево-легеневої реанімації та зовнішньої зупинки кровотоку в тактичних умовах, базова підтримка життя дітей.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася науково-практична конференція **«Мультидисциплінарне ведення хронічних болювих синдромів»** (організатори — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Інститут урології НАМН України», клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Українська асоціація з вивчення болю, ГО «Український інститут дослідження болю»). **Спонсором напряму виступила компанія «КОР-Медікал».**

Сучасними здобутками Інституту ім. проф. М.І. Ситенка у лікуванні дітей з патологією опорно-рухової системи поділилися із слухачами представники ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Питання діагностики та лікування плоскої стопи були розглянуті на науково-практичній конференції ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції **«Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання»** (організатор — Національний інститут раку).

Співробітники науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку на науково-практичній конференції **«Променева діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза»** розглянули актуальні питання променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин, сучасні діагностичні методи в плануванні та оцінці ефективності лікування метастатичної форми коло ректального раку, можливості променевих методів у виявленні MTS-ураження при поширеному раку сечового міхура та поширеному раку передміхурової залози та багато інших важливих питань.

Привернув увагу та залучив до активної участі реабілітологів, масажистів, мануальних терапевтів, лікарів відновної та спортивної медицини навчальний та SPA-реабілітаційний Центр Капралова на чолі із Сергієм Капраловим на своїх конференціях. Слухачі дізналися про авторські методики реабілітації за допомогою спеціальних вправ, масажерів та аплікаторів.

Відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» провело науково-практичну конференцію **«Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики»**, на якій були розглянуті питання доброякісної патології молочних залоз, лейоміоми матки та безплідність, психосоматичні проблеми, ендометріоз і фертильність та інші.

Спеціалісти ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції поділилися здобутками та розповіли про перспективи перинатальної неврології в Україні.

Не менш цікавою була науково-практична конференція **«Вагітність і пологи високого ризику»** від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Сучасними здобутками дерматовенерологічної науки та їх впровадженням в практику охорони здоров'я поділилися з лікарями дерматовенерологами, косметологами, сімейними лікарями, онкологами експерти ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Традиційно з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та Група компаній LMT. Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, особливості вакцинації в умовах COVID-19, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, TIME-concept у догляді трофічних ран — ці та інші питання розглядалися у рамках школи. Також були проведені майстер-класи з невідкладної медичної допомоги.

Семінар **«Дозвільна документація для легального розміщення медичних виробів на ринку. Ринковий нагляд»** зібрав розповсюджувачів медичних виробів. Організатор — Український науковий інститут сертифікації розповів слухачам про основні засади проведення ринкового нагляду та контролю за медичними виробами, процедури оцінки відповідності, тимчасові зміни правил увезення медичних виробів та засобів індивідуального захисту для боротьби з COVID-19, вимоги до супровідної документації.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини

Відвідувачі мали змогу почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками та постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу відбувалися науково-практичні заходи, де спеціалісти галузі лабораторних досліджень почули актуальну інформацію від експертів, обмінялися досвідом та підвищили свою кваліфікацію.

Завідувачів КДЛ, фахівців лабораторної медицини, правління та членів ВАКХЛМ, голів регіональних осередків ВАКХЛМ збрала дводенна науково-практична конференція з міжнародною участю **«Стан та перспективи розвитку лабораторної медицини в Україні»**, організаторами якої є кафедра клінічної лабораторної діагностики НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ГО «Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини». На конференції було розглянуто актуальні питання підготовки спеціалістів лабораторної медицини, сучасні виклики в контексті боротьби з пандемією COVID-19, актуальні проблеми сучасної лабораторної діагностики, сучасні технології в лабораторній медицині та багато інших. **Спонсором заходу виступила компанія «STARLAB».**

З успіхом відбувся круглий стіл **«Пункт забору зразків медичної лабораторії в системі менеджменту відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015»**, організований ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). У першій частині учасники дискутували на тему «Преаналітичні процеси медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO15189:2015. Вимоги до пункту забору зразків медичної лабораторії», а у другій частині круглого столу відбулася робота в групах на тему «Внутрішні чинники, що впливають на якість роботи медичної лабораторії, зокрема пункту забору зразків медичної лабораторії». Усі учасники круглого столу отримали **сертифікат ISTL** з кваліфікацією «Менеджер з якості медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015».

Актуальні питання діагностики та лікування гематологічних захворювань були висвітлені на на-

уково-практичній конференції від ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», кафедри гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Співробітники ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» на своїй конференції «**Інфекційні хвороби у сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека**» розглянули ситуацію з COVID-19 в Україні і світі, обговорили епідеміологічні моделі прогнозування поширення інфекційних хвороб на прикладі COVID-19, кору, ВІЛ-інфекції та ВГС в Україні, проаналізували особливості поширення COVID-19 серед дитячого населення.

Фахівців з лабораторної медицини, лікарів-клініцистів зби́рала науково-практична конференція «**Проблеми і перспективи розвитку лабораторної медицини в сучасних умовах**», організована Науково-координаційним управлінням та міжінститутським Референтним лабораторним центром НАМН України, ВАКХЛМ.

Спеціалістів національної системи крові, лікарів-лаборантів, лікарів усіх спеціальностей, які залучені в організацію трансфузіологічної служби в закладах охорони здоров'я та надання послуг з трансфузії компонентів крові, зби́рала фахова школа з міжнародною участю «**Прикладні питання діяльності суб'єктів системи крові та забезпечення трансфузіологічної допомоги**», організаторами якої є КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації); кафедра гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ДУ «Український центр трансплант-координації МОЗ України»; ВГО «Асоціація служби крові України»; ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». На конференції були розглянуті питання стандартизації та забезпечення якості заготівлі, переробки, тестування і зберігання донорської крові та компонентів крові, трансфузіологічної допомоги в закладі охорони здоров'я та прикладні питання суміжних напрямів.

У другий день конгресу відбувся авторитетний практичний захід — **Українська лабораторна школа**, де проходили майстер-класи на діючому обладнанні з можливістю тестування, порадами та практичними нюансами використання, а також кваліфікованими консультаціями експертів галузі. Організаторами школи є: НАМН України; лабораторна та метрологічна служба НАМН; міжінститутський Референтний лабораторний центр НАМН; Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини; Група компаній LMT, компанії ринку.

Організатор **школи менеджера з якості за стандартом ДСТУ EN ISO 15189:2015. Нові викли-**

ки — журнал «Лабораторна справа» зібрав повний конференц-зал фахівців медичних лабораторій. Були розглянуті міжлабораторні порівняння у системі інтерпретації результатів досліджень, оцінка компетентності персоналу, зміни у випуску 78 ДКХП, класифікація молекулярних методів, керування інформацією лабораторії, відносини із замовником досліджень у надзвичайних обставинах та багато інших цікавих тем.

Учасник форуму «Ерба Діагностикс Україна» для фахівців провів майстер-клас на тему «**Можливості коагулометра ECL412 від рутинного гемостазу до D-димеру**». Під час проведення майстер-класу були показані особливості і переваги роботи на напівавтоматичному коагулометрі ECL412, підготовка та проведення аналізу, продемонстровано всі можливості приладу як відкритої системи.

Учасники науково-практичних заходів конгресів отримали сертифікати про підвищення кваліфікації, що надають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку (БПР).

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбувся:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»

Форум на своїй професійній платформі об'єднав представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу для конструктивного діалогу і обміну досвідом.

Х ювілейна міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, spa&wellness — Healthcare Travel Expo

Виставка медичного туризму України, яка об'єднала лідерів галузі та дозволила налагодити довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінятися досвідом, підвищити кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки були представлені експозиції Польщі, Чехії, Казахстану, медичні та реабілітаційні центри, клініки, санаторно-курортні установи.

Заходи-2021 у цифрах

5500 м² виставкової площі
150 компаній-учасниць
Відвідали 6345 фахівців
95 науково-практичних заходів (конференції, семінари, школи, майстер-класи)
700 доповідачів — експертів галузі

До зустрічі на заходах 12–14 квітня 2022 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»!

Приходьте та дізнавайтеся про все цікаве та сучасне у світі медицини!

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій

проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме

ме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносok і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатеиногo списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригі-

нальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрізнятися від оригіналу. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису

на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, нервов и тканей челюсти, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристик боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противоэpileптические средства:

- габапентин: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 50 мг в сутки.

В случае формирования судорожно-нервного конфликта, компрессионно-стенозного синдрома, при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического

лечения тригеминального невралгического синдрома:

- кристаллическая термокоагуляция;
- кристаллическая инъекция глицерина в тригеминальную кистеру;
- микроваскулярная декомпрессия;
- кристаллическая компрессия ганглиона узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мимической мускулатуры.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Высокое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга. Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга.

В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкое боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при спинальной форме полиомиелита):

- паралич мимической мускулатуры.

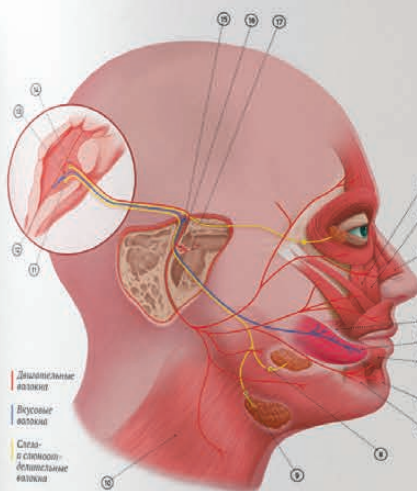


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — носовая мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочный нерв; 9 — подбородочный нерв; 10 — подбородочная мышца (платизма); 11 — первое слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коллатеральный нерв; 16 — стрелчатый нерв; 17 — большой языкоглоточный нерв; 18 — язык.

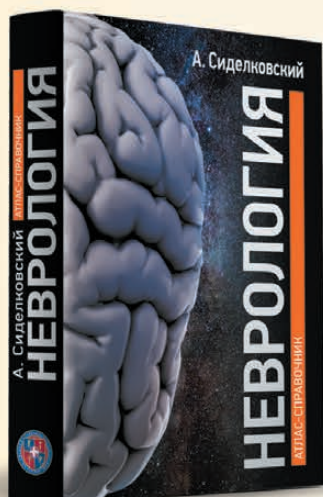
Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар.

Поражения черепных нервов

287

286

Глава 13. Заболевания периферической нервной системы



Із питань придбання книги
«Неврологія: атлас-довідник»
звертайтеся за тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26



ропований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®



ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline*

Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання*:** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції*:** побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап/хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу).

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»



Виробники*: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкціях для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р.

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.07.2021 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artesium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM