

МУЛЬТИМОДАЛЬНА НЕЙРОТРОФІЧНА ТЕРАПІЯ І РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Московко С.П.¹, Чемер Н.М.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Клініка «Добробут», м. Київ, Україна

Посідаючи друге місце серед причин смерті та третє — серед причин інвалідності, інсульт є серйозною проблемою глобальної системи охорони здоров'я (Chugh, 2019). До 80 % усіх інсультів виникають унаслідок тромботичної або емболічної оклюзії церебральної артерії і ішемічними (Warburton et al., 2011). Лікування гострого ішемічного інсульту (ГІ) вдосконалюється, проте кількість осіб, для яких можливе застосування реканалізації, тромболізму і механічної тромбектомії, досі є невеликою. Актуальною є розробка стратегій, спрямованих на патофізіологічний каскад, що запускарється внаслідок ішемії та призводить до необоротного пошкодження тканин (Phipps et al., 2020; Muresanu et al., 2016). Одним з перспективних підходів є застосування Церебролізіну, нейротрофічного препарату з мультимодальним механізмом дії, для лікування і реабілітації осіб з гострим ішемічним інсультом.

КОНЦЕПЦІЯ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ТА НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦІЇ

У серпні 2021 р. у журналі Stroke, який випускає Американська асоціація серця (AHA), опубліковано статтю P.D. Lyden «Cerebroprotection for acute ischemic stroke: looking ahead», у якій автор зазначив, що застосування для лікування пацієнтів із ГІ так званих агентів єдиної мішені, тобто препаратів, дія яких спрямована на конкретний молекулярний механізм, виявилось неефективним.

Термін «нейропротекція» слід замінити, оскільки він став неоднозначним: захист усієї нервово-судинної одиниці можна назвати церебральною цитопротекцією або церебропротекцією. Досягнення успіху в церебропротекції, що є доповненням до реканалізації або самостійним лікуванням, потребує нових визначень, які враховують важливість диференціальної вразливості нейроваскулярної одиниці. На його думку, **плідним є зосередження на плейотропних агентах**, які за допомогою кількох механізмів діють на множинні мішені, сприяючи зменшенню вогнища ішемії (Lyden, 2021). Прикладом фармакологічного засобу з комплексним механізмом дії є Церебролізин®. Низькомолекулярні нейропептиди й вільні амінокислоти в складі препарату діють подібно до нейротрофічних чинників, сприяючи нейротрофічній стимуляції, нейромоделюванню нейрональної і синаптичної пластичності та метаболічній регуляції; інгібують утворення вільних радикалів, зменшують нейроапоптоз і можуть мати вплив на апоптоз через його ефектор — протеазу кальпаїн (Muresanu et al., 2016). Церебролізин® має мультимодальну плейотропну дію, що забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейрорегенерацію, активуючи ендогенні відповіді в пацієнтів із серцево-судинними й нейродегенеративними захворюваннями, зокрема інсультом (Muresanu et al., 2019).

Здатність Церебролізіну індукувати нейровідновлення зумовлює його ефективність у період реабілітації після інсульту. Його застосовують на додаток до стандартних підходів до лікування пацієнтів після ГІ (Muresanu et al., 2019). Церебролізин® може мати вираженіший вплив на нейрорегенерацію, ніж на нейропротекцію (Brainin, 2018). Його використовують для лікування і реабілітації після інсульту в понад 50 країнах Європи й Азії (Fiani et al., 2021).

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність

Результати низки клінічних досліджень підтвердили мультимодальну й плейотропну дію Церебролізіну щодо поліпшення неврологічного статусу в пацієнтів, які перенесли ГІ, зокрема в комбінації з тромболітичною терапією і стандартною програмою нейрореабілітації. W. Lang et al. (2013) вивчали безпеку й ефективність

поєднання альтеплази (rt-PA) із Церебролізином у пацієнтів із ГІ. У групі поєднання Церебролізіну з rt-PA проти групи плацебо значно більше пацієнтів мали позитивну відповідь щодо неврологічних результатів протягом 10-денної терапії. Дослідження D.F. Muresanu et al. (2016) CARST засвідчило позитивний вплив Церебролізіну в комбінації зі стандартною програмою фізичної реабілітації як на функціональні, так і на загальні результати реабілітації після інсульту на ранніх стадіях. В осіб, які отримували Церебролізин®, через 90 днів рухова функція верхніх кінцівок відновлювалася краще, ніж у тих, хто приймав плацебо.

Продемонстровано **значну перевагу Церебролізіну щодо поліпшення ранньої рухової активності за результатами тесту для оцінювання функції верхньої кінцівки ARAT порівняно з плацебо (критерій Манна — Утні 0,71; 95% ДІ 0663–0679; p < 0,001).**

Найнижчу частоту серйозних побічних подій порівняно з плацебо **спостерігали при використанні найвищої дози Церебролізіну (50 мл)**, що свідчить про помірне зниження співвідношення ризиків (RR = 0,6). Спостерігалася тенденція до переваги високих доз Церебролізіну щодо виникнення серйозних побічних реакцій при лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом середнього й тяжкого ступенів. **Комплексний метааналіз підтвердив профіль безпеки Церебролізіну (порівняно з плацебо) для пацієнтів після ГІ** (Strlicuc et al., 2021).

ЦЕРЕБРОЛІЗИН У КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВАХ

Згідно з низкою настанов Церебролізин® застосовують у гострій і хронічній фазах інсульту, а також для постінсультної реабілітації (Strlicuc et al., 2021). **Церебролізин® рекомендовано в Канадському науково обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) для застосування в реабілітації верхньої кінцівки з геміплегією.** Оцінюючи ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження, автори зазначили, що для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди й ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, наприклад Церебролізин®. **Ідеться про позитивну роль Церебролізіну в поліпшенні рухової функції (рівень доказовості 1A), спритності та впевненості в собі пацієнтів під час повсякденної діяльності (рівень доказовості 1B)** (Teasell et al., 2020).

В оновленій постанові Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR, 2020) щодо реабілітації паретичної верхньої кінцівки **Церебролізин® рекомендовано як частину фармакологічної реабілітації в пацієнтів після інсульту з ураженням верхньої кінцівки й порушенням моторики з початком лікування протягом перших 24–72 год після інсульту і впродовж 21 дня в/в** (Platz et al., 2020).

Настави Європейської академії неврології (EAN, 2021) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR, 2021) щодо фармакологічної підтримки під час ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту рекомендують використовувати два фармакологічні засоби, а саме Церебролізин® і циталопрам. **Церебролізин® у дозі 30 мл/добу в/в протягом щонайменше 10 днів рекомендовано для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й тяжкого ступенів.** Рекомендація щодо застосування Церебролізіну є найсильнішою з усіх можливих завдяки системі підтвердження GRADE (метод оцінювання якості доказів і вірогідності результатів). Клінічне обґрунтування свідчить, що застосування Церебролізіну є еквівалентним доказам і рекомендаціям АНА (клас рекомендації II) (Beghi et al., 2021).

Церебролізин® внесено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (УКПМД) «Деменція», затвердженого 2016 р., і Клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам із неврологічними, психічними й поведінковими розладами, які затверджені Асоціацією неврологів, психіатрів та наркологів 2021 року: «Застосування Церебролізіну 30 мл/добу в/в якомога швидше (від 24–72 год після інсульту) і, якщо добре переноситься, протягом 21 дня додатково до реабілітації (клас рекомендації Ib; рівень доказовості B-NR)».

ВИСНОВКИ

Через високу частоту і несприятливий прогноз ГІ життєво важливим є застосування ефективних ліків, які мають ендогенну активність, для поліпшення неврологічних і когнітивних функцій. Мультимодальна й плейотропна дія Церебролізіну забезпечує нейропротекцію і тривалу регенерацію (Muresanu et al., 2019). Для введення Церебролізіну не існує обмежень у часі, він має високий профіль безпеки і добре переноситься пацієнтами. Є низка клінічних доказів, що Церебролізин® захищає мозок від впливу ішемічного каскаду й підтримує весь процес реорганізації нейронів, роблячи значний внесок в арсенал фармакологічних препаратів, які застосовують при лікуванні й відновленні пацієнтів з інсультом (Muresanu et al., 2019; Muresanu, 2007; Brainin, 2018). Поповнення і систематизація сукупності доказів ефективності Церебролізіну при ішемічному інсульті дає змогу вдосконалювати рекомендації щодо застосування препарату в клінічній практиці (Teasell et al., 2020; Platz et al., 2020; Beghi et al., 2021).

Уперше надруковано в газеті «Здоров'я України»

Докладніше читайте на с. 20

EVER PHARMA

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.
Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

Церебролізин® 20 мл

Церебролізин® 10 мл

Церебролізин® 5 мл

Розчин для ін'єкцій

Для внутрішнього/зовнішнього та внутрішньовенного введення

5 ампул по 5 мл

EVER PHARMA

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки^{9, 10}

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft. Positionspapier – Update. neurologisch, 2018. Supplement 3/2018. <https://www.annf.org/leitlinien/detail/1/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrt.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Borstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARST) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69. 10. Strlicuc S. et al. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. Pharmaceuticals. 2021, 14:1297.

***Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебролізин® (CEREBOLYSIN®). Психостимулюючі та моторні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, наслідки після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в'язку у терапії препаратом Церебролізин® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальпозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задиха та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта наслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дієсна від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua**

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізин®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® включений до Австрійських¹ (2018), Німецьких² (2020), Канадських³ (2020) та EAN/EFNR⁴ (2021) рекомендацій з нейрореабілітації після інсульту

Ефективність Церебролізіну підтверджена міжнародними рекомендаціями!

ean Церебролізин® рекомендований ДО ЗАСТОСУВАННЯ

- Перші рекомендації EAN/EFNS з моторної нейрореабілітації після інсульту
- Високий рівень достовірності доказів
- Найкращі результати в усіх доменах
- Доведена безпека

<p>Австрія</p> <p>Церебролізин® – лікарський засіб з найкращою оцінкою</p> <p>• Перші Австрійські рекомендації з реабілітації після інсульту, що ґрунтуються на доказовій базі</p> <p>• Церебролізин® – єдиний офіційно згаданий препарат</p>	<p>Канада</p> <p>Церебролізин® – єдиний препарат, рекомендований на 100 %*</p> <p>• Єдиний позитивний результат стосовно відновлення рухової функції</p> <p>• Самий високий ступінь рекомендацій щодо покращення активності в повсякденному житті</p>	<p>Німеччина</p> <p>Церебролізин® отримав найвищу оцінку серед лікарських засобів</p> <p>• Концепція лікування під час дослідження CARST підтвердилася!</p> <p>• Відновлення функції верхніх кінцівок має вагомий вплив на якість життя та активність у повсякденному житті</p>
--	--	--

* Без негативних коментарів у «Довіднику клініциста»



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



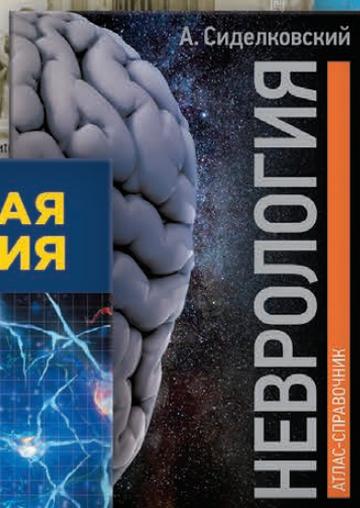
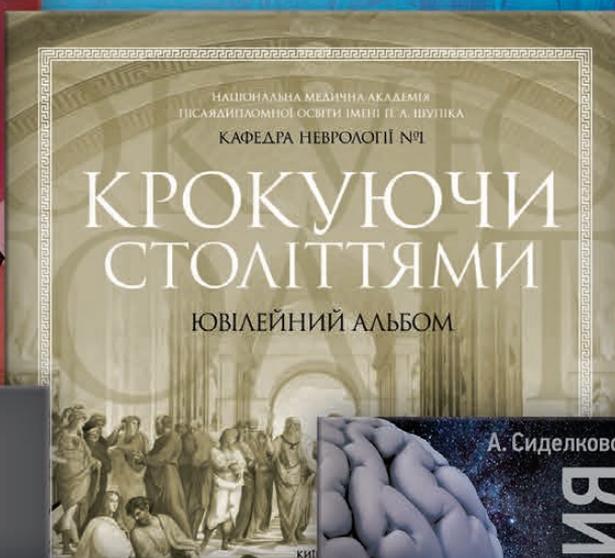
Том 19, № 2, 2023



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 592054, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 19, № 2, 2023

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

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 19, № 2, 2023

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 передлати:

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

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

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.

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво 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. 6,05.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-ijnj-136.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
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.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

(Ужгород, Україна)

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, 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 В.М. (Харків, Україна)

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)

Тріщинська М. А. (Київ, Україна) —

заступник головного редактора

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

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, 2023
© Донецький національний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

Пам'ятай ЯСКРАВИ МОМЕНТИ ЖИТТЯ!



ДОНЕКС®

донепезил

- ◆ Рекомендований для лікування легкої та помірної деменції альцгеймерівського типу¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному донепезилу²
- ◆ Зручне застосування — диспергована таблетка, 1 раз на добу^{3, 4}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Донекс®. Склад: 1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Фармакогруппа: Засоби, які застосовують при деменції, інгібітори холінестерази. Код АТХ N06DA02. Фармакологічні властивості. Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібитором ацетилхолінестерази, яка є основним типом холінестерази у головному мозку. В умовах in vitro було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутирилхолінестерази, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи (ЦНС). Показання. Лікарський засіб Донекс®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості. Протипоказання. Певачуча чутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу. Побічні реакції. Застуда, нежить, анорексія, галюцинації, аніміація, агресивна поведінка, порушення сну, нені жаж, збудження, синкопа, зараморення, безсоння, діарея, нудота, блювання, дискомфорт у животі, висипання, свербіж, судороги м'язів, нитриманія: сечі, головний біль, підвищена втомлюваність, біль (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженерал С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 18-й км Маратонс Аве, Палліні Аттіні, 15351, Греція.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадгляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вошлага Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Донекс®. Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01, UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України № 2594 від 23.11.2021. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Hart J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 1236–1248. 2. Randomised, open-label, 2-way crossover, bioequivalence study of donepezil 10 mg ODT and Aricept 10 mg (reference) ODT. Integrated clinical and statistical report № 110073. PharmaNet Canada INC. 3. Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jaggal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Tech Res 2011;2:223–35. 4. Інструкція для медичного застосування Донекс®. Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01, UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України № 2594 від 23.11.2021.

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

Зміст

Оригінальні дослідження

Хубетова І.В., Слободін Т.М., Павлишина Н.М., Крипчак О.О., Ворохта Ю.М.
Валідація української та російської версій шкали KPSS.....6

Стадник С.М., Радченко О.М.
Особливості структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів.....13

Практикуючому неврологу

Московко С.П., Чемер Н.М.
Мультимодальна нейротрофічна терапія і реабілітація пацієнтів з гострим ішемічним інсультом20

Марценковський І.А., Марценковська І.І., Макаренко Г.В., Ващенко О.С.
Депресивні та тривожні розлади при епілепсії.....25

Чистик Т.В.
Донепезил при деменції: доведена ефективність і безпека лікування32

Макаров С.О., Кальбус О.І., Букреєва Ю.В., Пашковський В.І.
Клінічний випадок нейросифілісу з інтратекальним синтезом олігоклональних антитіл.....42

Вимоги до оформлення статей48

Contents

Original Researches

I.V. Khubetova, T.M. Slobodin, N.M. Pavlyshyna, O.O. Kripchak, Yu.M. Vorokhta
Validation of the Ukrainian and Russian versions of the KPSS6

S.M. Stadnik, O.M. Radchenko
Peculiarities of the structural and functional state of the heart in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders13

To Practicing Neurologist

S.P. Moskovko, N.M. Chemer
Multimodal neurotrophic therapy and rehabilitation of patients with acute ischemic stroke20

I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, H.V. Makarenko, O.S. Vashchenko
Depressive and anxiety disorders in epilepsy25

T.V. Chistik
Donepezil in dementia: proven efficacy and safety of treatment32

S.O. Makarov, O.I. Kalbus, Yu.V. Bukreiva, V.I. Pashkovskiy
Case report of neurosyphilis with intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies.....42

Guidelines for submitting articles48

UDC 616-009.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.2.2023.996>I.V. Khubetova¹, T.M. Slobodin², N.M. Pavlyshyna³, O.O. Kripchak⁴, Yu.M. Vorokhta⁵¹Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine³Ammerland-Clinic GmbH, Westerstede, Germany⁴Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine⁵PMC "Expert Health", Odesa, Ukraine

Validation of the Ukrainian and Russian versions of the KPSS

Abstract. Background. The purpose of the study is to validate the Ukrainian and Russian versions of the King's Parkinson's disease Pain Scale (KPSS). **Materials and methods.** The study was conducted at the Odesa Regional Clinical Hospital in 2018–2020. We examined 160 patients with Parkinson's disease verified by the Parkinson's UK Brain Bank criteria (main group) and 100 people of the same age without signs of extrapyramidal pathology (controls). All patients were examined in accordance with the requirements of current clinical protocols. Additionally, all study participants answered the questions of the KPSS provided in the Ukrainian or Russian version. Mann-Whitney method with Benjamini-Hochberg correction was used for multiple comparisons. **Results.** Pain of varying severity was detected in 121 of 160 (75.6 %) patients with PD. There were no cases of pain in the control group. The most common was nocturnal (52.5 %) and musculoskeletal pain, both isolated (23.1 %) and in various combinations (up to 65.6 %). Pain associated with motor fluctuations occurred in 27 (5.1 %) cases. Central chronic pain was detected in 22 (13.8 %) patients, visceral chronic pain — in 11 (6.9 %). Orofacial pain was noted in 19 (11.9 %) cases. Pain associated with edema and signs of inflammation was found in 24 (15.0 %), radicular pain — in 17 (10.6 %) people. Cronbach's alpha for all domains of the scale was higher than 0.7. Pain severity by the visual analogue scale correlated with the KPSS score ($r = 0.53$). **Conclusions.** The study data indicated the acceptable validity of the Ukrainian and Russian versions of the KPSS. The questionnaire can be recommended for widespread use in assessing the phenotype of pain and its severity in patients with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson disease; pain; diagnosis; KPSS; validation; assessment

Introduction

Parkinsonism is a syndrome associated with lesions of the basal ganglia, which is manifested itself in hypokinesia, rigidity, rest tremor, and postural disorders [1–3]. The main nosological form of parkinsonism is Parkinson's disease (PD), which accounts for about 70 % of cases [1] and is one of the leading in terms of prevalence among all neurodegenerative diseases. In a number of other nosological forms of parkinsonism, PD is characterized by a longer benign course and higher effectiveness of antiparkinsonian, primarily dopaminergic, drugs.

The main clinical manifestations of PD are tremor, rigidity, akinesia or bradykinesia, hypokinesia, and postural

instability [1, 4]. In addition to motor disorders, non-motor symptoms are often reported in patients with PD, including autonomic symptoms such as hyperhidrosis, orthostatic hypotension, genital and urinary dysfunction, changes in thermoregulation, cardiovascular disorders, peripheral edema, sleep disorders, and neuropsychiatric disorders, including apathy, fatigue, anhedonia, depression, anxiety, panic attacks, cognitive impairment, etc. [4]. Many patients experience a variety of sensory disturbances, including restless legs syndrome, numbness, paresthesia, visual disturbances, and pain [4, 5]. Among these sensory symptoms, pain is observed in approximately 30–50 % of patients with PD; however, some authors point to a higher frequency — up to 85 %

[4–6]. Pain can occur at any time during the disease, and in some cases, it is present before diagnosis [1, 6, 7].

The King's Parkinson's disease Pain Scale (KPPS), which is used in an interview format, has recently been introduced into practice. The questions of this scale are answered directly by the patient (if necessary, he/she is assisted by a nurse). This diagnostic tool was developed based on the advice of pain specialists, neurologists, nurses, Parkinson's Disease Non-Motor group and the International Parkinson and Movement Disorder Society guidelines. The scale distractors are based on the Chaudhuri-Shapiro pain classification used in the PANDA study (NCT01439100) [8].

The KPPS has seven domains, including 14 points. Domains 1 (musculoskeletal pain) and 2 (chronic pain) represent nociceptive pain; neuropathic pain is included in domains 2 and 6. The scale also includes domain 3 (fluctuation pain), domain 4 (night pain, such as pain associated with restless legs syndrome), domain 5 (orofacial pain), and domain 7 (radicular pain) [8].

The total score for each question is calculated by the formula: $X = a \times b$, where a — severity of pain (0 — no pain, 1 — mild pain (symptoms are present, but almost do not bother the patient), 2 — moderate pain, which slightly worries the patient, 3 — severe pain (significantly expressed and disturbing the patient)); b — frequency of pain (0 — never, 1 — rarely, i.e. less than 1 time per week, 2 — often (1 time per week), 3 — occurs several times a week, 4 — very often (daily or constantly)), giving a product in the range from 0 to 12. The sum for different domains gives a total of 0–168 points.

Nociceptive pain in PD is widespread (accounting for 40–90 % of reported cases of pain) [7, 9]. It is associated with PD and is divided into musculoskeletal and visceral. Musculoskeletal pain usually occurs due to abnormal posture, rigidity and akinesia, dystonia of the “exclusion” period. Exacerbation of dystonia early in the morning is typical, when dopaminergic stimulation is low and akinesia and rigidity are more pronounced. Often dystonia is manifested itself as focal, with plantar flexion and inversion of the foot. Another common type of nociceptive pain is visceral pain, which often results from constipation. Intestinal function in patients with PD depends on several factors, including autonomic insufficiency, which involves the intestinal nervous system. Dystonic contractions of the anal sphincter muscles can cause parcopresis and tenesmus [6, 7, 9].

Neuropathic pain associated with PD includes radicular and central pain [6, 7, 10]. Radicular pain is more common in patients with PD than in the general population (14–35 vs. 10 %) [6, 7]. This high frequency probably reflects damage to the lumbar disc structure due to festination, kyphosis, and dystonia. Pain directly related to PD (central pain) is a relatively rare condition (4–10 % of cases) [1, 6, 7]. In essence, this pain is detected ipsilaterally to the side of the body on which motor symptoms predominate. In contrast to the “classical” central pain, in PD this pain is not associated with a pronounced sensory deficit [7]. Most researchers believe that the central type of pain in PD occurs directly due

to dysfunction of the basal ganglia, which alters the sensory processing of nociceptive information.

Since the introduction of the scale in 2015, it has been validated in different language environments [8, 11]. The Mapi Research Trust (UK) is the copyright holder for the academic and practical use of the KPPS. As of September 1, 2020, the following validated national versions of the questionnaire were available: English (including for Australia), Bulgarian, Finnish, Swedish (Finland and Sweden), French (France and Canada), and Portuguese (Brazil), Slovak, Spanish (Spain and the United States), Greek, Hungarian, Italian, Japanese, Korean (South Korea), and Turkish. Thus, even 5 years after the introduction of the questionnaire in practice, this tool is not validated in most countries. Ukraine is not an exception.

When conducting valid research, the minimum number of respondents, as a rule, was 10 times higher than the number of the KPPS points (i.e. 140 people) [8]. To reduce systematic errors, this volume is often increased by 15–20 %. The number of patients in the control group may be less than in the experimental group, but not more than twice.

The purpose of the study is to validate the Ukrainian and Russian versions of the KPPS.

Materials and methods

The observational study was conducted at the Odesa Regional Clinical Hospital in 2018–2020. We examined 160 patients with PD verified by the UK Brain Bank criteria [1, 12] (main group) and 100 people of the same age without signs of extrapyramidal pathology (controls). Permission for translation and validation was obtained from the Mapi Research Trust in advance.

All patients were examined in accordance with the requirements of current clinical protocols. Additionally, all study participants answered the questions of the KPPS provided in the Ukrainian or Russian versions (Fig. 1, 2). The language of the survey was chosen according to the respondents' preferences. In total, the Ukrainian-language version was chosen by 59 (36.9 %) patients of the main group, the remaining patients chose the Russian-language version. In the control group, half of the respondents answered the questions in Ukrainian and half — in Russian.

In addition to the descriptive statistics, we evaluated test's acceptability, internal consistency, dimensionality, accuracy, and reliability [9, 13].

To compare the main and control groups, the Mann-Whitney method with Benjamini-Hochberg correction was used for multiple comparisons [13].

Results and discussion

When analyzing the prevalence of pain in patients with PD included in the regional register, it was found that 121 of 160 (75.6 %) had pain of varying severity (Table 1). There were no cases of pain in the control group.

The most common was nocturnal (52.5 %) and musculoskeletal pain, both isolated (23.1 %) and in various combinations (up to 65.6 %). In total, pain of various localizations associated with motor fluctuations occurred in 27 cases (5.1 % of the total

Шкала болю при ХП (Королівський коледж, Лондон)/King's Parkinson's Disease Pain Scale

Пацієнт ФІО: _____

Ця шкала розроблена для визначення і точного опису різних типів болю, що турбувала вашого пацієнта протягом останнього місяця в результаті або самого захворювання, або терапії.

Кожен симптом повинен бути оцінений за такими параметрами.

- Тяжкість: 0 — відсутність;
 1 — легка (симптоми присутні, але практично не турбують пацієнта);
 2 — помірна (незначно турбують пацієнта);
 3 — тяжка (значно виражені і турбують пацієнта).
- Частота: 0 — ніколи;
 1 — рідко (менше 1 разу на тиждень);
 2 — часто (1 раз на тиждень);
 3 — кілька разів на тиждень;
 4 — дуже часто (щодня або постійно).

	Ступінь тяжкості (0–3)	Частота (0–4)	Ступінь тяжкості × частота
Розділ 1. М'язово-скелетний біль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1. Чи відчуває пацієнт біль навколо суглобів (включаючи артритичний)?			<input type="text"/>
		Розділ 1. Загальна сума балів	<input type="text"/>
Розділ 2. Хронічний біль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Чи відчуває пацієнт біль глибоко в тілі (генералізований, постійний, тупий, ниючий — центральний біль)?			<input type="text"/>
3. Чи пов'язан цей біль із патологією внутрішніх органів (біль в ділянці печінки, шлунка або кишечника — вісцеральний біль)?		Розділ 2. Загальна сума балів	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Розділ 3. Біль, пов'язаний із флуктуаціями	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Чи відчуває пацієнт дискінетичний біль (пов'язаний з мимовільними рухами)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Чи відчуває пацієнт дистонічний біль під час періоду «виключення» в певній частині тіла (у ділянці дистонії)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Чи відчуває пацієнт генералізований біль під час періоду «виключення» (біль у всьому тілі або дистальніше ділянки дистонії)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Розділ 3. Загальна сума балів	<input type="text"/>
Розділ 4. Нічний біль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7. Чи відчуває пацієнт біль, пов'язаний із судомими посмикуваннями в кінцівках під час сну або пекучими відчуттями в ногах, що зменшуються під час рухів?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Чи відчуває пацієнт біль, пов'язаний з утрудненням поворотів у ліжку вночі?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Розділ 4. Загальна сума балів	<input type="text"/>
Розділ 5. Орофациальний біль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9. Чи відчуває пацієнт біль під час жування?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Чи відчуває пацієнт біль під час скреготу зубами в нічний час?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11. Чи є в пацієнта синдром печіння в порожнині рота?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Розділ 5. Загальна сума балів	<input type="text"/>
Розділ 6. Зміна кольору, набряк/набрякання	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12. Чи зазнає пацієнт пекучих болів у кінцівках (часто асоційовані з набряком унаслідок дофамінергічної терапії)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13. Чи відчуває пацієнт розлитий, генералізований біль у нижніх відділах живота?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Розділ 6. Загальна сума балів	<input type="text"/>
Розділ 7. Корінцевий біль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14. Чи відчуває пацієнт болі у вигляді прострілів або уколів голкою, що поширюються по кінцівках?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Розділ 7. Загальна сума балів	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	Загальна сума балів по всіх розділах:	<input type="text"/>

Коментарі:

Figure 1. KPPS for assessing the severity of pain in PD, Ukrainian version

Шкала боли при БП (Королевский колледж, Лондон)/King's Parkinson's Disease Pain Scale

Пациент ФИО: _____

Данная шкала разработана для определения и точного описания различных типов боли, которая беспокоила вашего пациента в течение последнего месяца в результате либо самого заболевания, либо терапии.

Каждый симптом должен быть оценен по следующим параметрам.

Тяжесть: 0 — отсутствие;
 1 — легкая (симптомы присутствуют, но практически не беспокоят пациента);
 2 — умеренная (незначительно беспокоят пациента);
 3 — тяжелая (значительно выражены и беспокоят пациента).

Частота: 0 — никогда;
 1 — редко (менее 1 раза в неделю);
 2 — часто (1 раз в неделю);
 3 — несколько раз в неделю;
 4 — очень часто (ежедневно либо постоянно).

	Степень тяжести (0–3)	Частота (0–4)	Степень тяжести × частота
Раздел 1. Мышечно-скелетная боль	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1. Испытывает ли пациент боль вокруг суставов (включая артритическую)?			<input type="text"/>
Раздел 2. Хроническая боль			
2. Ощущает ли пациент боль глубоко в теле (генерализованная, постоянная, тупая, ноющая — центральная боль)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Связана ли данная боль с патологией внутренних органов (боль в области печени, желудка или кишечника — висцеральная боль)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Раздел 3. Боль, связанная с флуктуациями			
4. Испытывает ли пациент дискинетическую боль (связанную с произвольными движениями)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Испытывает ли пациент дистоническую боль во время периода «выключения» в определенной части тела (в области дистонии)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Испытывает ли пациент генерализованную боль во время периода «выключения» (боль во всем теле либо дистальнее области дистонии)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Раздел 4. Ночная боль			
7. Испытывает ли пациент боль, связанную с судорожными подергиваниями в конечностях во время сна либо жгучими ощущениями в ногах, которые уменьшаются во время движений?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Испытывает ли пациент боль, связанную со сложностями поворотов в постели ночью?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Раздел 5. Орофациальная боль			
9. Испытывает ли пациент боль во время жевания?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Испытывает ли пациент боль во время скрежета зубами в ночное время?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11. Имеет ли место у пациента синдром жжения полости рта?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Раздел 6. Изменение цвета, отек/набухание			
12. Испытывает ли пациент жгучие боли в конечностях (часто ассоциированы с отеком в результате дофаминергической терапии)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13. Испытывает ли пациент разлитую, генерализованную боль в нижних отделах живота?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Раздел 7. Корешковая боль			
14. Испытывает ли пациент боль в виде прострелов либо в виде уколов иглой, распространяющуюся по конечностям?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Общая сумма баллов по всем разделам:	<input type="text"/>		<input type="text"/>

Комментарии:

Figure 2. KPSS for assessing the severity of pain in PD, Russian version

number of persons in the register ($n = 527$). Central chronic pain was detected in 22 (13.8 %) cases, visceral chronic pain — in 11 (6.9 %). Orofacial pain was noted in 19 (11.9 %) people. Pain associated with edema and signs of inflammation was found in 24 (15.0 %) patients, radicular pain — in 17 (10.6 %).

Most often, patients describe the pain as a kind of sensation without a clear localization or pain localized in the proximal extremities, usually on the side of more pronounced symptoms of parkinsonism. The pain was often deep, dull, aching, compres-

sive, or itchy with localization in the neck, back, and extremities. In some cases, the pain had a bright autonomic feature, described by patients as “burning”, “prickly” sensations that occurred in various areas of the body, including the mouth and genitals. The most common descriptors used by patients to evaluate pain were “dull” and “scorching.” Less often, patients described tingling and numbness in the distal extremities.

Some authors report a direct relationship between the severity of pain and the stage of Parkinson’s disease, starting with the on-

Table 1. The KPPQ survey results (regional register data)

Type of pain	Number of patients	
	Abs.	%
Musculoskeletal	105	65.6
Central chronic	22	13.8
Visceral chronic	11	6.9
Fluctuation	27	16.9
Night	84	52.5
Orofacial	19	11.9
Discoloration, edema/swelling	24	15.0
Radicular	17	10.6
Total	160	100.0

Table 2. Distribution of answers to the KPPS questions in clinical groups ($M \pm m$, points)

Questions [9]	Basic group ($n = 160$)	Control group ($n = 100$)	p
1. Does the patient experience pain around joints (including arthritic pain)?	6.0 ± 0.4	3.5 ± 0.5	< 0.001
2. Does the patient experience pain deep in the body (a generalized constant, dull, aching pain — central pain)?	2.2 ± 0.2	0.9 ± 0.1	< 0.001
3. Does the patient experience pain related to an internal organ (for example, pain around the liver, stomach, or bowels — visceral pain)?	1.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.002
4. Does the patient experience dyskinetic pain (pain related to abnormal involuntary movements)?	1.4 ± 0.2	0.30 ± 0.04	< 0.001
5. Does the patient experience “off” period dystonia in a specific region (in the area of dystonia)?	2.5 ± 0.3	0.30 ± 0.04	< 0.001
6. Does the patient experience generalized “off” period pain (pain in the whole body or areas distant to dystonia)?	1.8 ± 0.3	0.30 ± 0.04	< 0.001
7. Does the patient experience pain related to jerking leg movements during the night (PLM) or an unpleasant burning sensation in the legs which improves with movement (RLS)?	1.9 ± 0.3	0.7 ± 0.1	< 0.001
8. Does the patient experience pain related to difficulty turning in bed at night?	3.4 ± 0.4	1.0 ± 0.2	< 0.001
9. Does the patient experience pain when chewing?	0.5 ± 0.1	0.10 ± 0.02	< 0.001
10. Does the patient experience pain due to teeth grinding during the night?	0.4 ± 0.1	0.10 ± 0.03	0.004
11. Does the patient have burning mouth syndrome?	0.4 ± 0.1	0.10 ± 0.02	0.003
12. Does the patient experience a burning pain in limbs (often associated with swelling or dopaminergic treatment)?	1.5 ± 0.2	0.40 ± 0.04	< 0.001
13. Does the patient experience generalized lower abdominal pain?	1.0 ± 0.2	0.30 ± 0.03	< 0.001
14. Does the patient experience a shooting pain/pains and needles down the limbs?	2.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1	< 0.001

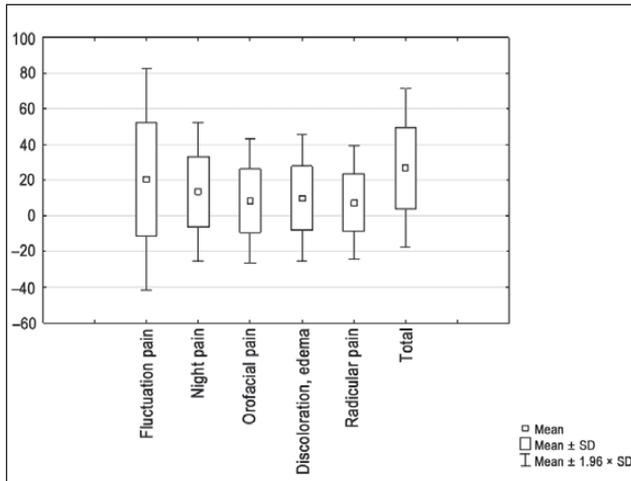


Figure 3. The severity of pain in patients with PD (box and whisker plot)

set of the disease, when the pain occurs on the same side, where subsequently motor manifestations of PD appear. Interestingly, if pain occurs simultaneously with extrapyramidal motor symptoms or against the background of already permanent symptoms of PD, their localization also coincides [8].

Table 2. Internal consistency of the questionnaire domains

Domain	α
Musculoskeletal pain	0.79
Chronic pain	0.72
Fluctuation pain	0.71
Night pain	0.73
Orofacial pain	0.70
Discoloration, edema/swelling	0.71
Radicular pain	0.73
Total	0.73

Regarding the severity of pain (Fig. 3), these data were very variable. In general, the intensity of pain correlated with the duration of the disease ($r = 0.59$) and the stage of PD ($r = 0.64$).

The total score on the KPSS subscales averaged 26.9 ± 2.0 points. The highest intensity was observed in pain associated with fluctuations — 20.5 ± 6.1 points and in night pain — 13.5 ± 2.0 points.

On the contrary, the intensity of orofacial pain was 8.4 ± 3.3 points, and of radicular pain — 7.5 ± 2.7 points. With edema and signs of inflammation, the pain intensity corresponded to 9.9 ± 2.4 points.

When calculating the criteria, it was found that moderate and severe pain was detected significantly more often in the main group (Table 2).

As can be seen from the above data, statistically significant differences between the main and control groups were observed for all questions.

Factor analysis revealed three main latent factors that corresponded to 78% variance ($CMO = 0.75$; $p < 0.001$). The

first factor is represented by musculoskeletal, visceral, nocturnal, and orofacial pain (conditionally called “chronic somatic pain”). The second factor combined radicular pain and pain associated with edema (conditionally called “distal pain”). The third factor was represented by pain associated with fluctuations and central pain (conditionally called “central pain”).

When assessing the internal consistency, it was found that Cronbach’s α (Table 2) for all domains of the questionnaire was higher than 0.7, which indicates a high degree of consistency.

The accuracy of the questionnaire scale was high, the probable error did not exceed 10 % of the actual estimate.

When comparing the results of pain intensity according to the visual analog scale and the actual score on the KPSS, a stable correlation of medium strength was found: $r = 0.53$. The homogeneity of the elements was equal to 0.21.

The limitations of the study related to high heterogeneity of the sample and selection bias were due to the difficulties of interpreting questionnaire items.

Conclusions

1. The study data obtained indicate the acceptable validity of the Ukrainian and Russian versions of the KPSS.

2. The questionnaire can be recommended for widespread use in assessing the phenotype of pain and its intensity in PD patients.

References

1. Capriotti T., Terzakis K. *Parkinson Disease. Home Healthcare Now.* 2016 Jun. 34(6). 300-7. doi: 10.1097/NHH.0000000000000398.
2. Tysnes O.B., Storstein A. *Epidemiology of Parkinson’s disease. J. Neural. Transm. (Vienna).* 2017 Aug. 124(8). 901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
3. Balestrino R., Schapira A.H.V. *Parkinson disease. Eur. J. Neurol.* 2020 Jan. 27(1). 27-42. doi: 10.1111/ene.14108.
4. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. *Non-motor features of Parkinson disease. Nat. Rev. Neurosci.* 2017 Jul. 18(7). 435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62.
5. Cabreira V., Massano J. *Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson’s Disease: Clinical Review and Update]. Acta Med. Port.* 2019 Oct 1. 32(10). 661-670. doi: 10.20344/amp.11978 (in Portuguese).
6. Хубетова І.В. *Хронічний біль при хворобі Паркінсона: результати аналізу регіонального реєстру. Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2020. 2. 183-188. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11341.
7. *Pain. A Review Guide.* Alaa Abd-Elsayed (ed.). Springer Nature: Switzerland AG, Cham; 2019. 1175 p.
8. Rodríguez-Violante M., Alvarado-Bolaños A., Cervantes-Arriaga A., Martínez-Martin P., Rizos A., Chaudhuri K.R. *Clinical Determinants of Parkinson’s Disease-associated Pain Using the King’s Parkinson’s Disease Pain Scale. Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017 Feb 6. 4(4). 545-551. doi: 10.1002/mdc3.12469.
9. Chaudhuri K.R., Rizos A., Trenkwalder C., Rascol O., Pal S. et al.; *EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group.* *King’s Parkinson’s disease pain scale, the first scale for pain in PD: an in-*

ternational validation. *Mov. Disord.* 2015 Oct. 30(12). 1623–31. doi: 10.1002/mds.26270.

10. Trenkwalder C., Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R. et al.; PANDA study group. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Dec. 14(12). 1161–70. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00243-4.

11. Mapi Trust. Електронний ресурс. URL: <https://mapitrust.org>.

12. Хубетова І.В. Характеристики болю при болезні Паркінсона. Актуальні проблеми транспортної медицини: науково-лікарське середовище; професійне здоров'я; патологія. 2019. 1. 87–92.

13. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев, 2006. 568 с.

Received 04.03.2023

Revised 23.03.2023

Accepted 01.03.2023 ■

Information about authors

Khubetova Irina Villievna, MD, PhD, Head of Neurology Department, Odesa Regional Clinical Hospital, Odesa, Ukraine; e-mail: khubetova@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2860-9622>
Slobodin Tetiana, MD, PhD, Hab. Dr., Full Professor of Neurology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4329-4590>
Pavlyshyna Natalia, MD, Neurologist, Ammerland-Clinic GmbH, Westerstede, Germany; <https://orcid.org/0000-0002-1385-0800>
Kripchak Olena Oleksiyvna, MD, Neurologist, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3448-431X>
Vorokhta Yuriy Mykolayovich, MD, PhD, Neurologist, PMC "Expert Health", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8390-4261>

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

Хубетова І.В.¹, Слободін Т.М.², Павлишина Н.М.³, Крипчак О.О.⁴, Ворохта Ю.М.⁵

¹Одеська обласна клінічна лікарня, м. Одеса, Україна

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

³Ammerland-Clinic GmbH, м. Вестерштеде, Німеччина

⁴Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

⁵ПМЦ «Експерт Хелс», м. Одеса, Україна

Валідація української та російської версій шкали KPSS

Резюме. Метою дослідження є валідація української та російської версій шкали KPSS. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилось на базі Одеської обласної клінічної лікарні в 2018–2020 рр. Було обстежено 160 пацієнтів із хворобою Паркінсона, верифікованою за критеріями UK Brain Bank (основна група), та 100 осіб того ж віку без ознак екстрапірамідної патології (контрольна група). Усі пацієнти обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів. Крім того, усі учасники дослідження відповідали на питання української або російської версій шкали KPSS. Для багаторазових порівнянь використовували метод Манна — Уїтні з поправкою Бенджаміні — Хохберга. **Результати.** Біль різного ступеня вираженості зафіксовано в 121 із 160 (75,6 %) пацієнтів із хворобою Паркінсона. У контрольній групі випадків болю не було. Найпоширенішими були нічний (52,5 %) та опорно-руховий біль, як ізольований (23,1 %), так і в різ-

них комбінаціях (до 65,6 %). Біль, пов'язаний із руховими флуктуаціями, виникав у 27 (5,1 %) випадках. Центральний хронічний біль виявлений у 22 (13,8 %) хворих, вісцеральний хронічний біль — в 11 (6,9 %). Орофасціальний біль відзначено в 19 (11,9 %) пацієнтів. Біль, пов'язаний із набряком та ознаками запалення, виявлено в 24 (15,0 %), корінцевий — у 17 (10,6 %) випадках. Альфа Кронбаха для всіх доменів опитувальника була вищою за 0,7. Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою корелювала з оцінкою за шкалою KPSS ($r = 0,53$). **Висновки.** У результаті дослідження отримано дані, що свідчать про прийнятну валідність української та російської версій шкали KPSS. Її можна рекомендувати для широкого використання при оцінці фенотипу болю та його інтенсивності в пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; біль; діагностика; шкала KPSS; валідація; оцінка

UDC 616.12-008.313:073.96:616.89-008.45/.46/.47

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.2.2023.997>S.M. Stadnik¹, O.M. Radchenko²¹Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Peculiarities of the structural and functional state of the heart in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders

Abstract. Background. The purpose of our work was to find out the dependence of changes in the cognitive sphere on the features of the structural and functional state of the heart and central hemodynamics in patients with arrhythmias. **Material and methods.** We have examined 139 patients with different clinical forms of arrhythmias. All of them underwent extended neuropsychological testing and central hemodynamic studies. The state of central hemodynamics was assessed by an ultrasound examination of the heart. The state of intracardiac hemodynamics, structural changes in various parts of the heart were evaluated; based on this, the type of heart remodeling was determined. Correlations of hemodynamic indicators with the results of neuropsychological testing were evaluated. **Results.** In patients with mild cognitive disorders (CD), the left ventricular myocardial contractility index did not differ significantly from that in patients without CD, but in people with moderate CD it was 9.6 % lower ($p = 0.044$). With moderate CD, the dilatation of the left parts of the heart increased (end-diastolic volume — by 16.5 %, $p = 0.049$; left atrium — by 9.9 %, $p = 0.049$), which, along with increased hypertrophy of the interventricular septum by 12.8 % ($p = 0.048$) and of the left ventricular posterior wall by 12.9 % ($p = 0.048$), led to an increase in the pulmonary artery pressure by 24.8 % ($p = 0.015$). Among patients with CD, concentric (42.2 %) and eccentric (22.6 %) left ventricular hypertrophy was more often detected ($p = 0.048$ and $p = 0.027$); in those without CD, concentric remodeling of the left ventricle prevailed ($p = 0.037$). In patients with mild CD, higher stroke volume was recorded — by 8.3 % ($p = 0.049$) compared to those without CD. However, according to indicators of cardiac output, cardiac index and total peripheral vascular resistance, differences were unreliable ($p > 0.05$). Patients with moderate CD reported an increase in stroke volume and cardiac output by 7.6 ($p = 0.043$) and 14.9 % ($p = 0.014$), respectively, compared to those without CD. Indicators of central hemodynamics had the greatest impact on the sphere of attention, regulatory functions, visual-spatial and mnemonic deficits. The highest odds ratio for the development of CD were found for left ventricular ejection fraction (2.52, 95% confidence interval: 1.82–3.29, $p < 0.001$). **Conclusions.** The identified associations of cognitive dysfunction, central hemodynamics and heart remodeling are important for optimizing an individualized approach to patient management and predicting the development of CD.

Keywords: arrhythmias; cognitive disorders; central hemodynamics; heart remodeling

Introduction

Cognitive dysfunctions are one of the most common neurological disorders [1, 2]. The most powerful risk factor for the development of cognitive dysfunction is considered to be elderly and senile age [3, 4]. Hypertension is an important predictor of cognitive disorders (CD) [5]. At

the same time, less attention is paid to the role of arrhythmias. CD in patients with arrhythmias occurs in 26–80 % of cases [6, 7]. Moderate impairment of cognitive functions in patients with arrhythmias is found most often [8–10]. Neuropsychological examination of patients with arrhythmias reveals violations of executive functions, attention,

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Стадник Сергій Миколайович, доктор медичних наук, доцент, начальник кардіологічної клініки, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: deporss76@gmail.com

For correspondence: Serhii Stadnik, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com

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

memory, a decrease in the rate of mental reactions, as well as visual-spatial disorders [11].

Currently, one of the causes of CD is considered to be cerebral hypoperfusion as a result of impaired systemic hemodynamics [4, 12]. Unregulated heart rate in arrhythmias leads to a decrease in cardiac output by 25–45 %. Hemodynamic insufficiency in arrhythmias causes qualitative changes in the blood: according to F. Alani, already at 95 bpm, there is a pronounced decrease in arterial oxygen saturation. Prolonged arrhythmia is accompanied by an enlargement of heart chambers and the inclusion of a myocardial mechanism for the development of circulatory failure. Progressive changes in the myocardium lead to the development of severe damage, defined as tachycardiomyopathy. Arrhythmia is accompanied by a decrease in coronary blood flow by 40 %, cerebral — by 23–28 %, while the risk of stroke increases by 18 times. Mortality in the acute period of stroke in patients with arrhythmias is about 2 times higher than in those without arrhythmias [13].

Cardiohemodynamic characteristics are one of the most important components that ensure the adequacy of cerebral perfusion. The total volume of cerebral blood flow is determined not only by the levels of systemic blood pressure and heart rate, but also by the cardiac output and the input impedance of the arterial system, which can be indirectly judged by the amount of afterload [14].

It is advisable to evaluate central hemodynamics in patients with arrhythmias and without concomitant pathologies that could have a significant impact on cognitive functions and cerebral blood flow.

An integrated approach to the study of the mechanisms of CD development in patients with arrhythmias, their early diagnosis, the choice of the correct strategy for the treatment of arrhythmias can slow down the progression of cognitive deficits, which will make it possible to improve not only the clinical status of patients, but also their prognosis.

The above positions determined the relevance of the chosen direction of research and determined its aim.

The purpose of our study was to reveal the dependence of changes in the cognitive sphere on the features of the structural and functional state of the heart and central hemodynamics in patients with arrhythmias.

Materials and methods

We examined 139 patients aged 30 to 75 years (mean age 63.8 ± 4.3 years) with various forms of arrhythmias: 69 with persistent (paroxysmal) form of atrial fibrillation (AF), 32 with permanent AF, 24 with atrioventricular block (AVB) degree II–III and 14 patients with sick sinus syndrome.

Underlying diseases, which led to the development of arrhythmias, were: ischemic heart disease and/or essential hypertension — 93 (66.9 %) cases, non-coronary myocardial diseases — 22 (15.8 %), chronic rheumatic heart disease — 9 (6.5 %), thyroid pathology — 7 (5.0 %) patients. Idiopathic arrhythmias were detected in 8 (5.8 %) patients. The criterion of idiopathic (alone) arrhythmia was considered the absence of an explicit structural substrate of heart damage.

Inclusion criteria: age to 75 years, the presence of arrhythmias verified by clinical data, echocardiography

(ECG), daily ECG monitoring; patient's ability to carry out productive contact with a doctor to evaluate cognitive status; voluntary informed consent.

Exclusion criteria: the absence of a voluntary informed patient's consent; vascular dementia (total score on Mini-Mental State Examination (MMSE) < 24, Frontal Assessment Battery (FAB) < 11, Mattis Dementia Rating Scale (DRS) < 115); other possible causes of cognitive impairment, including cerebrovascular disease: Parkinson's disease and parkinsonian syndrome, Huntington's disease, Wilson-Konovalov disease, normal pressure hydrocephalus, brain tumors (primary and metastatic), neuroinfections, epilepsy, demyelinating diseases, Alzheimer's disease, frontotemporal degeneration, dementia with Lewy bodies; brain injuries and their consequences, which are the only cause of cognitive deficits; acute cerebrovascular disorders; unstable angina, myocardial infarction during the last 3 months; any somatic diseases in the stage of decompensation, mental illness or alcoholism (including daily consumption of more than 30 ml of alcohol for the last 3 months), narcotic deposition. Criteria for the need to maximize the effect on the results of the study of pathology with proven action on cognitive functions were evaluated.

Neuropsychological examination included following tests: MMSE (Folstein M. et al., 1975), FAB (Dubois B. et al., 2000), DRS (Mattis S., 1976), 10 words test (Luria A.R., 1969), 5 words test (Grober E. et al., 1988), verbal association test (Kazdin A., 1982), Judgment of Line Orientation (Benton A., 1975), unpainted objects (Luria A.R., 1969), clock drawing test (Sunderland T. et al., 1989), Trail Making Test (Reitan R.M., 1958), Boston Naming Test (Kaplan J. et al., 1978) [15].

The study of central hemodynamics included two-dimensional transthoracic echocardiography on Logiq-500 M (Japan) using a sector sensor with a frequency of 2–10 MHz according to a standard protocol. Quantitative assessment of the structure and function of cardiac chambers was performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (2006) and the European Association of Echocardiography (2006). From the parasternal and apical positions along the left ventricular (LV) long axis in the M-mode, the dimensions of the left atrium (LA), state of the mitral and aortic valves, interventricular septal thickness (IST), LV posterior wall thickness (PWT), the end-systolic size (ESS), end-diastolic size (EDS) were determined. The criterion for LV hypertrophy was left ventricular mass index (LVMI) over 125 g/m² for men and over 110 g/m² for women. Based on the received data, the following indicators were calculated: LV end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), stroke volume (SV), cardiac output (CO), cardiac index (CI), ejection fraction (EF), total peripheral vascular resistance (TPVR), relative wall thickness (RWT) [16].

Based on the indicators of RWT and LVMI, the geometric model of the LV was evaluated and the types of its remodeling were identified: normal geometry (NG) — with a normal LVMI and RWT < 0.45; eccentric hypertrophy (EH) was determined when LVMI was greater than normal and RWT < 0.45; concentric hypertrophy

(CH) — with LVMI greater than normal and $RWT > 0.45$; concentric remodeling (CR) — with normal LVMI and $RWT > 0.45$ [16].

Given the results of calculations, the types of hemodynamics were determined: hyperkinetic — $CI > 3.55 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$, $TPVR < 1600 \text{ dyn} \cdot \text{cm/s}^{-5}$; eukinetic — $CI 2.5\text{--}3.55 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$, $TPVR > 1600 \text{ dyn} \cdot \text{cm/s}^{-5}$; hypokinetic — $CI < 2.5 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$, $TPVR > 1600 \text{ dyn} \cdot \text{cm/s}^{-5}$.

Left ventricular diastolic function was assessed in the Doppler electrocardiography mode. The peak velocity of early (E) and late diastolic LV filling (A), the E/A ratio (< 1 or $> 2 \text{ cm/s}$) were determined. The following types of LV diastolic dysfunction were distinguished: rigid, pseudonormal, restrictive. Rigid type was diagnosed when the E/A ratio was below the age norm, pseudonormal — when it changed from normal age indicators to < 1 on the background of the Valsalva test, restrictive — when the E/A ratio increased sharply [16].

Statistical analysis was carried out using standard database management programs data. Results are given as arithmetic mean (M) and its standard error (m). Statistical significance of the difference was determined using Student's t-test, and categorical data — by the χ^2 criterion. Pearson correlation coefficient (r) was calculated using univariate analysis. $P < 0.05$ was statistically significant. To find differences in frequencies, the odds ratio (OR) was calculated. A 95% confidence interval (CI) was calculated for the indicators of OR. It was considered reliable if the CI did not contain an odds ratio equal to 1 [17].

The study used application packages Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc., USA, 2012) in accordance with the recommendations for processing the results of biomedical research.

Results and discussion

The neuropsychological pattern of patients with arrhythmias is represented by neurodynamic and regulatory disorders, manifested by impaired executive function, auditory-speech memory, spatial gnosis, perception, concentration, decreased speed of psychomotor processes. These disorders in most cases were moderate (44.6 %) and mild (36.0 %). Mild CD were more often found in patients with persistent (paroxysmal) AF (OR = 1.47, 95% CI: 1.13–1.88, $p = 0.036$), moderate CD — with a permanent AF (OR = 2.15, 95% CI: 1.45–3.32, $p < 0.001$) and with AVB degree II–III (OR = 2.62, 95% CI: 1.51–4.13, $p < 0.001$) (Fig. 1).

In patients with persistent (paroxysmal) AF, disorders of the neurodynamic component of cognitive activity have been detected, which did not become significant cognitive impairment and did not affect professional and social activity. In patients with a permanent AF, disorders of regulatory functions come to the fore, forming a polymodal cognitive deficit with a relatively uniform impairment of all cognitive functions. In patients with bradyarrhythmias, the leading neuropsychological mechanism of cognitive disorders is the insufficiency of voluntary regulation of activity against the background of reduced general mental activity, manifested by a significant decrease in cognitive function, most pronounced in AVB.

LV hypertrophy was found in 90 (79.6 %) patients with CD and in 19 (73.1 %) without CD. The average LVMI is significantly higher in patients with moderate CD ($154.2 \pm 9.3 \text{ g/m}^2$) compared to those without CD ($130.2 \pm 7.8 \text{ g/m}^2$) ($p = 0.049$).

In patients with mild CD, the left ventricular myocardial contractility index didn't differ significantly from that in pa-

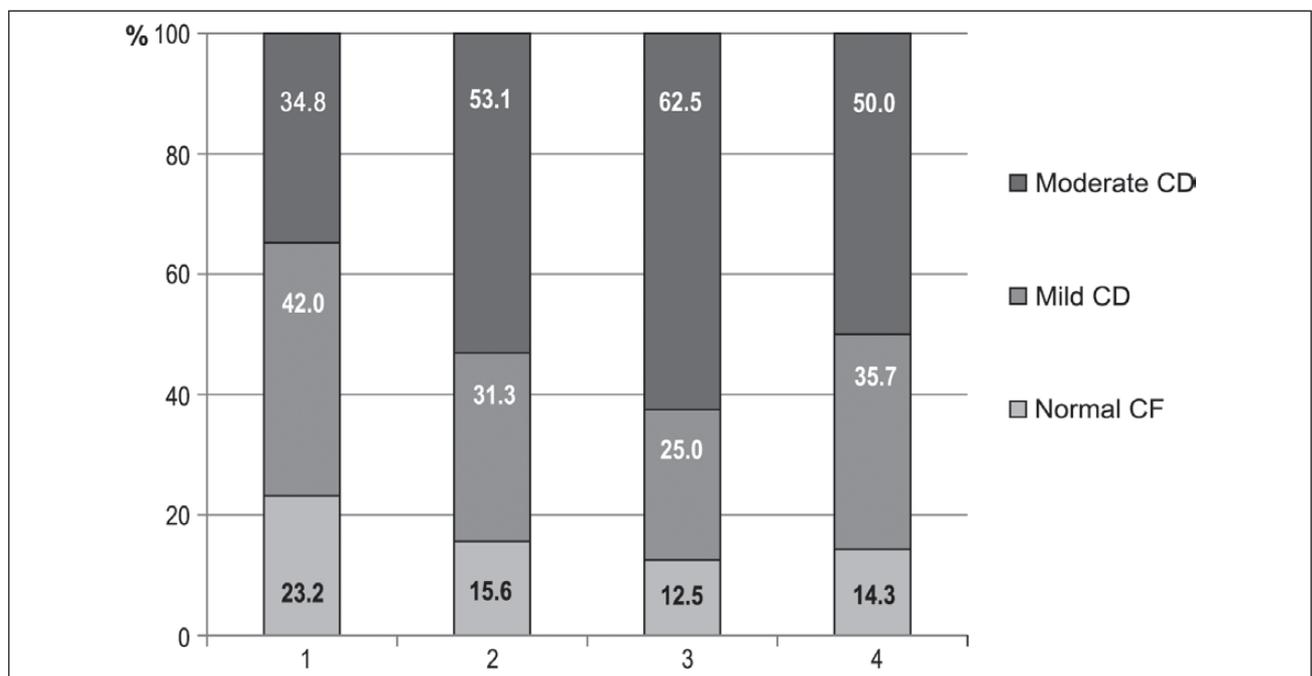


Figure 1. The structure of cognitive disorders in patients with arrhythmias: 1 — persistent (paroxysmal) AF; 2 — permanent AF; 3 — atrioventricular block degree II–III; 4 — sick sinus syndrome

tients without CD, but in moderate CD it was 9.6 % lower ($p = 0.044$). In patients with moderate CD, the dilatation of the left parts of the heart increased (EDV — by 16.5 %, $p = 0.049$; LA — by 9.9 %, $p = 0.049$), which, along with increased hypertrophy of the interventricular septum by 12.8 % ($p = 0.048$) and of the left ventricular posterior wall by 12.9 % ($p = 0.048$), led to an increase in the pulmonary artery pressure (PAP) by 24.8 % ($p = 0.015$) (Table 1).

Analysis of the frequency of LV remodeling in patients with CD showed that in most cases pathological types of LV geometry were detected — CH (42.5 %) and EH (23 %). It should be noted that CH and EH compared to other types of remodeling were more often observed in moderate CD ($p = 0.048$ and $p = 0.027$). In patients with CD compared to those without CD more favorable concentric remodeling was less often registered ($p = 0.037$) (Table 1).

In 31 (27.4 %) patients with CD and in 4 (15.4 %) without CD, diffuse myocardial hypokinesia was detected. The studied groups did not significantly differ in the frequency of local hypokinesia of the LV myocardium — 16 (14.1 %) and 2 (7.7 %) cases, respectively ($p = 0.06$).

The most common valvular disorder, mitral valve insufficiency, was found in 44 (38.9 %) patients with CD and in 9 (34.6 %) without CD ($p = 0.07$). The others were aortic

insufficiency (9 (20.4 %) and 2 (22.2 %) cases, respectively, $p = 0.07$), insufficiency of the tricuspid valve (7 (15.9 %) and 1 (11.1 %), $p = 0.06$), mitral stenosis (2 (4.5 %) and 1 (11.1 %), $p = 0.06$) and aortic stenosis stage 1–2 (2 (4.5 %) and 1 (11.1 %) case, respectively, $p = 0.06$).

In 86 (76.1 %) patients with CD, LV diastolic dysfunction was detected, which in 27 (31.4 %) cases was combined with hypokinesia or paradoxical septal and left ventricular wall motion. Among patients without CD, the LV diastolic dysfunction was detected in 15 (57.7 %) cases. Mitral valve regurgitation of a functional nature was present in 16.8 % of patients with CD and in 7.7 % without CD, aortic regurgitation — in 9.7 and 7.7 %, respectively, tricuspid regurgitation — in 15 and 11.5 %, with a parallel increase in the pulmonary blood flow and an increase in the pulmonary artery pressure up to 41.5 ± 3.3 mm Hg.

Indicators of transmitral blood flow in moderate CD were characterized by a significantly lower peak late diastolic filling velocity than in patients without CD ($p = 0.007$) with an increase in the ratio of peak velocities — E/A, which indicated a violation of the LV diastolic function, mainly by the pseudonormal type (Fig. 2).

With mild CD, the E/A ratio was higher compared to that in patients without CD ($p = 0.31$), which indicated

Table 1. Structural and functional parameters of the heart in patients with arrhythmias depending on the presence and severity of CD

Indicator	Without CD (n = 26) ¹	Mild CD (n = 50) ²	Moderate CD (n = 63) ³	p
LA, mm	40.3 ± 1.3	41.1 ± 1.4	44.7 ± 1.8	$p_{1-3} = 0.049$
IST, mm	10.9 ± 0.4	11.6 ± 0.5	12.5 ± 0.7	$p_{1-3} = 0.048$
LV PWT, mm	10.8 ± 0.4	11.4 ± 0.5	12.4 ± 0.7	$p_{1-3} = 0.048$
LV RWT, mm	0.44 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.47 ± 0.08	> 0.05
LVMI, g/m ²	130.2 ± 7.8	134.8 ± 8.8	154.2 ± 9.3	$p_{1-3} = 0.049$
PAP, mm Hg	31.2 ± 2.6	34.2 ± 2.7	41.5 ± 3.3	$p_{1-3} = 0.015$
LV ESS, mm	33.5 ± 1.5	35.3 ± 1.7	38.4 ± 1.9	$p_{1-3} = 0.044$
LV EDS, mm	49.6 ± 1.3	51.1 ± 1.4	53.6 ± 1.5	$p_{1-3} = 0.045$
LV ESV, ml	48.9 ± 5.2	59.1 ± 5.6	65.8 ± 6.4	$p_{1-3} = 0.042$
LV EDV, ml	112.3 ± 6.7	128.2 ± 7.4	134.4 ± 8.9	$p_{1-3} = 0.049$
EF, %	56.4 ± 2.2	53.9 ± 1.9	51.0 ± 1.5	$p_{1-3} = 0.044$
E, cm/sec	0.52 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.55 ± 0.03	> 0.05
A, cm/sec	0.63 ± 0.06	0.58 ± 0.04	0.45 ± 0.02	$p_{1-3} = 0.005$
E/A	0.83 ± 0.08	0.96 ± 0.10	1.22 ± 0.14	$p_{1-3} = 0.016$
Detection frequency, n (%)				
Diastolic dysfunction	15 (57.7)	33 (66.0)	53 (84.1)	$p_{1-3} = 0.038$
LV hypertrophy	19 (73.1)	36 (72.0)	54 (85.7)	$p_{1-3} = 0.045$
Type of LV geometry:				
— NG;	7 (26.9)	10 (20.0)	8 (12.7)	$p_{1-3} = 0.044$
— CR;	8 (30.8)	12 (24.0)	9 (14.3)	$p_{1-3} = 0.032$
— CH;	9 (34.6)	19 (38.0)	29 (46.0)	$p_{1-3} = 0.048$
— EH	2 (7.7)	9 (18.0)	17 (27.0)	$p_{1-3} = 0.027$

Table 2. Indicators of central hemodynamics depending on the severity of CD

Indicator	Without CD (n = 26) ¹	Mild CD (n = 50) ²	Moderate CD (n = 63) ³	p
SV, ml	63.4 ± 1.6	69.1 ± 2.4	68.6 ± 2.0	p ₁₋₂ = 0.049 p ₁₋₃ = 0.043
CO, l/min	4.0 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.7 ± 0.2	p ₁₋₃ = 0.014
CI, l/min • m ²	2.0 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.4 ± 0.2	> 0.05
TPVR, dyn • cm/s ⁻⁵	2200 ± 149	2007 ± 134	1979 ± 118	> 0.05

the predominance of the rigid type of the LV diastolic dysfunction.

In mild CD, higher values of SV were recorded — by 8.3 % (p = 0.049) compared to patients without CD; however, the differences were not reliable according to the indicators of CO, CI and TPVR (p > 0.05). In patients with moderate CD, an increase in SV and CO was recorded by 7.6 (p = 0.043) and 14.9 % (p = 0.014), respectively, compared to patients without CD. However, this did not provide a sufficient level of CI and TPVR whose differences from the indicators of patients without CD were unreliable (p > 0.05) (Table 2).

The level of compensatory changes in patients with CD was insufficient, the hypokinetic type of blood circulation prevailed (61.1 %), which created conditions for the progression of brain ischemia and hypoxia. Hyperkinetic type was detected in 20.3 % of patients, eukinetic type — in 18.6 %. In patients without CD, the hyperkinetic type of hemodynamics was observed in 26.9 % of cases, eukinetic — in 42.3 %, and hypokinetic — in 30.8 %.

Thus, in patients with CD against the background of arrhythmias, an increase in the LA volume and the LV myo-

cardial mass, a decrease in the total pumping function and hemodynamic performance of the heart were recorded. Hemodynamic disorders should be considered as a manifestation of a hyperkinetic type of blood circulation.

Cognitive functions of patients with arrhythmias are more related to the LV EF. Correlations were found between the LV EF and severity of CD according to the following tests: MMSE (r = 0.39, p = 0.006), FAB (r = 0.41, p = 0.002), DRS (r = 0.32, p = 0.027), delayed reproduction in the tests of 10 words (r = 0.37, p = 0.01), 5 words (r = 0.33, p = 0.016), clock drawing (r = 0.40, p = 0.012), Trail Making Test, block A (r = -0.35, p = 0.024), categorical (r = 0.33, p = 0.034) and literal (r = 0.31, p = 0.028) associations, categorical prompts (r = -0.35, p = 0.021).

Indicators of central hemodynamics had the greatest impact on attention, regulatory functions, visual-spatial and mnemonic deficits. Correlations were found between SV and the total score on the MMSE (r = -0.31, p = 0.033), the “activity and perseverance” subtest of the DRS (r = -0.28, p = 0.042), Trail Making Test, block A (r = 0.29, p = 0.045); between CO and the “constructive praxis” subtest of DRS

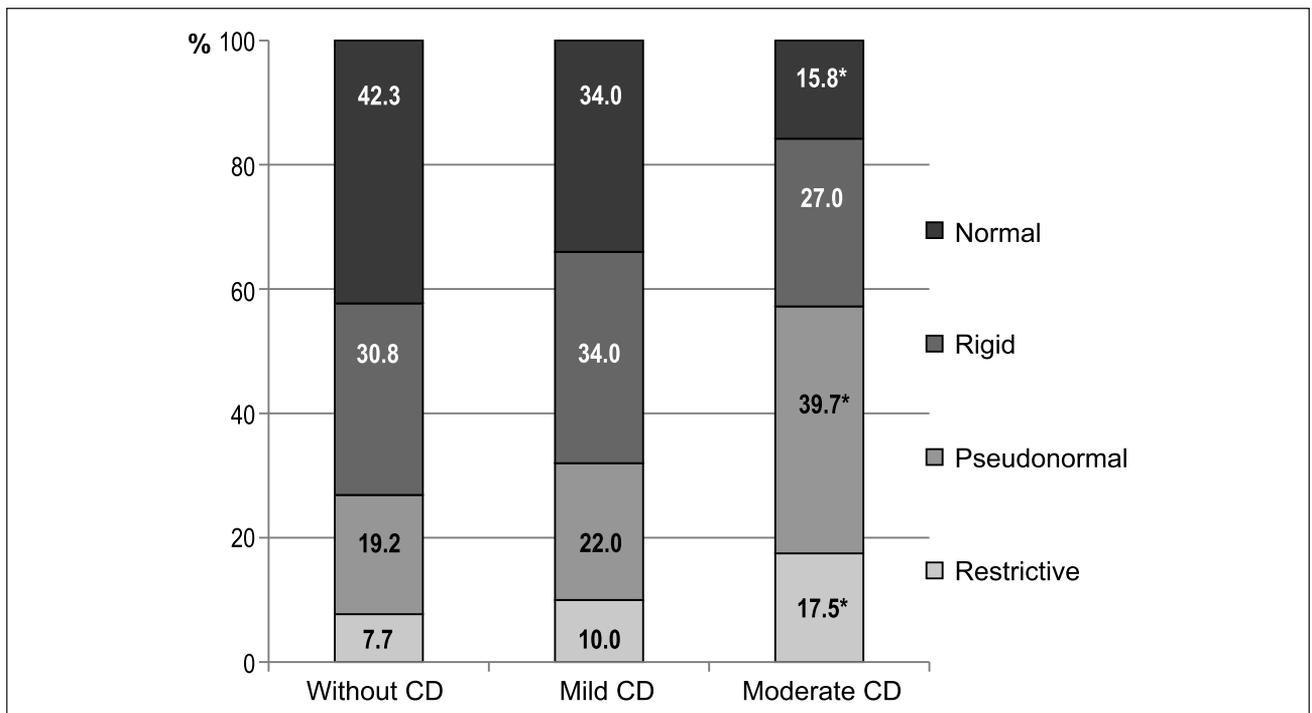


Figure 2. The frequency of different variants of diastolic dysfunction depending on the severity of CD
Note: * — statistically significant differences when compared to patients without CD (p < 0.05).

Table 3. The relationship between the risk of CD and indicators of echocardiography in patients with arrhythmias

Indicator	OR	95% CI	p
LA	1.46	1.12–1.87	0.001
LV ESS	1.16	1.08–1.35	0.034
LV EDS	1.55	1.15–2.07	0.001
LV ESV	1.37	1.17–1.64	0.025
LV EDV	1.44	1.13–1.84	0.001
LV EF	2.52	1.82–3.29	< 0.001

($r = -0.28$, $p = 0.041$), delayed reproduction in the 10 words test ($r = -0.32$, $p = 0.037$), categorical associations ($r = -0.35$, $p = 0.023$); between CI and delayed reproduction in the 10 words test ($r = -0.34$, $p = 0.025$), clock drawing test ($r = -0.32$, $p = 0.035$); between TPVR and the “conceptualization” subtest of FAB ($r = -0.37$, $p = 0.028$), delayed reproduction in the 10 words test ($r = -0.35$, $p = 0.03$), Trail Making Test, block A ($r = 0.30$, $p = 0.034$).

A univariate analysis of the relationship between indicators of central hemodynamics and the risk of developing CD in patients with arrhythmias was conducted, it found that the highest odds ratio for the development of CD has the LV EF (Table 3).

Thus, the state of the cardiovascular system in patients with CD against the background of arrhythmias is characterized by the LV hypertrophy, diffuse changes, concentric hypertrophy and dilatation of the left chambers of the heart (mostly left atrium), initial signs of reduced LV systolic function, moderate pulmonary hypertension, the presence of degenerative changes in the mitral and aortic valves, pseudonormal type of diastolic dysfunction, the formation of a predominantly hypokinetic type of central hemodynamics. Early development of structural and functional LV disorders is characteristic for patients with moderate CD than for those with mild CD and without CD.

An increase in the frequency of the LV concentric and eccentric hypertrophy in patients with CD indicates an increase in the structural and geometric changes of the heart, which contributes not only to a violation of the geometric shape of the ventricle and an increase in the tension of its walls, but also to a further increase in myocardial stress. The presence of concentric and eccentric hypertrophy of the myocardium is an unfavorable factor for the development of CD.

Left ventricular diastolic dysfunction should be considered a sensitive marker of both early and later myocardial damage. LV hypertrophy and remodeling with segmental changes in the structure cause a diastolic dysfunction, which contributes to the progression of heart failure and cognitive impairment.

Negative prognostic signs for the development of CD in patients with arrhythmias are an increase in the LVMI and RWT, LV concentric and eccentric hypertrophy, which is combined with a decrease in the LV EF and an increase in the size of the LA.

The identified associations of cognitive dysfunction and LV remodeling are important for optimizing an individualized

approach to patient management and predicting both the arrhythmia itself and CD. On the one hand, violations of the structural and functional state of the myocardium cause the development of arrhythmia, on the other hand, arrhythmias contribute to the progression of remodeling and dysfunction of the myocardium, which is associated with an increased risk of CD.

Conclusions

1. Peculiarities of the structural and functional changes of the heart and central hemodynamics in patients with CD against the background of arrhythmias were the formation of left ventricular concentric and eccentric hypertrophy, left atrial enlargement, a decrease in the left ventricular systolic function, pseudonormal type of diastolic dysfunction, the formation of a predominantly hypokinetic type of central hemodynamics. More pronounced changes were found in patients with moderate CD.

2. The formation of cognitive disorders in patients with arrhythmias occurs against the background of restructuring of the central hemodynamics (concentric and eccentric hypertrophy, a decrease in the left ventricular myocardial contractility (OR: 2.52, 95% CI: 1.82–3.29; $p < 0.001$) and cardiac output, an increase in the total peripheral vascular resistance).

3. Additional instrumental methods for examination of patients with arrhythmias, which includes the assessment of structural changes of the heart and hemodynamic indicators, ensures the pathogenetic validity of the differentiated prescription of effective therapy.

References

1. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения: актуальность, причины, диагностика, лечение, профилактика. *Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»*. 2017. 1(40). 15–17.
2. Московко С.П., Стадник С.Н. Когнитивная неврология: содержание, облики, ответственность. *НейроNEWS*. 2009. 2/1. 14–17.
3. Lauteschlayer N.T., Almeida O.P. Physical activity and cognition in old age. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2006. 19(2). 190–193. doi: 10.1097/01.yco.0000214347.38787.37.
4. Rovio S., Kareholt I., Helkala E.L. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005. 4(11). 705–711. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70198-8.

5. Корнацький В.М., Ревенько І.Л. Помірні когнітивні розлади у хворих з артеріальною гіпертензією. *Міжнар. неврол. журнал.* 2015. 4(74). 59-64.
6. Харченко Т.А. Подходы к ведению больных с нарушениями ритма сердца. *Український медичний часопис.* 2012. 3(89). 10-12.
7. Puccio D., Novo G., Baiamonte V. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiol.* 2009. 57(2). 143-150.
8. Dagnes N., Chao T.-F., Fenelon G. et al. Arrhythmias and cognitive function. *Eur. Heart J.* 2018. 39(26). 2446-2447. doi: 10.1093/eurheartj/ehy317.
9. Skoog I., Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: *Dementia therapeutic research.* K. Rockwood, S. Gauthier (eds). London, New York: Taylor & Francis; 2006. 189-212.
10. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology.* 2013. 81(2). 119-125. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829a33d1.
11. Lane D.A., Langman C.M., Lip G.Y. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *J. Psychosom. Res.* 2009. 66(3). 203-210. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.10.007.
12. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry.* 2006. 77(4). 429-438. doi: 10.1136/jnnp.2005.072926.
13. Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T. et al. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study. *Eur. J. Neurol.* 2011. 18. 737-743. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x.
14. Головченко Ю.І., Горева Г.В., Слободін Т.М., Насонова Т.І., Гончар О.Ю. Клініко-нейропсихологічне співставлення когнітивного дефіциту із показниками системної та церебральної гемодинаміки при синдромі помірних когнітивних порушень. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика.* 2015. 24(2). 241-248.
15. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга (методические рекомендации). Харьков. 2008. 36 с.
16. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical practice of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003. 108. 1146-1162. doi: 10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9.
17. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с.

Received 02.04.2023

Revised 18.04.2023

Accepted 22.04.2023

Information about authors

Serhii Stadnik, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9987-7069>

O.M. Radchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

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.

Стаднік С.М.¹, Радченко О.М.²

¹Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Особливості структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів

Резюме. Мета: встановити залежність змін когнітивної сфери від особливостей структурно-функціонального стану серця та центральної гемодинаміки в пацієнтів з аритміями. **Матеріали та методи.** Обстежено 139 осіб із різними клінічними формами аритмій. У всіх пацієнтів проводили розширене нейропсихологічне тестування й дослідження центральної гемодинаміки. Стан центральної гемодинаміки оцінювали шляхом ультразвукового обстеження серця. Вивчали стан внутрішньо-серцевої гемодинаміки, структурні зміни різних відділів серця, на підставі яких визначали тип ремоделювання серця. Визначали кореляцію гемодинамічних показників із результатами нейропсихологічного тестування. **Результати.** У пацієнтів із легкими когнітивними розладами (КР) показник скоротливості міокарда лівого шлуночка (ЛШ) суттєво не відрізнявся від такого в осіб без КР, проте в пацієнтів із помірними КР був на 9,6 % нижчим ($p = 0,044$). У хворих із помірними КР наростала дилатація лівих відділів серця (кінцево-діастолічний об'єм — на 16,5 %, $p = 0,049$; ліве передсердя — на 9,9 %, $p = 0,049$), що поряд із посиленням гіпертрофії міжшлуночкової перетинки на 12,8 % ($p = 0,048$) і задньої стінки ЛШ на 12,9 % ($p = 0,048$) призводило до підвищення тиску в легеневій

артерії на 24,8 % ($p = 0,015$). При КР частіше виявляли концентричну (42,2 %) і ексцентричну (22,6 %) гіпертрофію ЛШ ($p = 0,048$ і $p = 0,027$), в осіб без КР переважало концентричне ремоделювання ЛШ ($p = 0,037$). У хворих із легкими КР реєстрували вищі значення ударного об'єму (на 8,3 %, $p = 0,049$) порівняно з особами без КР. Однак за показниками хвилинного об'єму, серцевого індексу і загального периферичного судинного опору відмінності були недостовірними ($p > 0,05$). У пацієнтів із помірними КР мало місце підвищення ударного й хвилинного об'єму на 7,6 ($p = 0,043$) і 14,9 % ($p = 0,014$) відповідно порівняно з особами без КР. Показники центральної гемодинаміки мали найбільший вплив на сферу уваги, регуляторні функції, зорово-просторовий і мнестичний дефіцит. Найбільші співвідношення шансів щодо розвитку КР установлені для фракції викиду ЛШ (2,52; 95% довірчий інтервал 1,82–3,29, $p < 0,001$). **Висновки.** Виявлені асоціації когнітивної дисфункції, центральної гемодинаміки і ремоделювання серця важливі для оптимізації індивідуалізованого підходу до ведення пацієнтів і прогнозування розвитку КР.

Ключові слова: аритмії; когнітивні розлади; центральна гемодинаміка; ремоделювання серця

УДК 616.8-092:616-0852/3(575.2)

Московко С.П.¹, Чемер Н.М.²¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна²Клініка «Добробут», м. Київ, Україна

Мультимодальна нейротрофічна терапія і реабілітація пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

Посідаючи друге місце серед причин смерті та третє — серед причин інвалідності, інсульт є серйозною проблемою глобальної системи охорони здоров'я (Chugh, 2019). До 80 % усіх інсультів виникають унаслідок тромботичної або емболічної оклюзії церебральної артерії і є ішемічними (Warburton et al., 2011). Лікування гострого ішемічного інсульту (ГІ) вдосконалюється, проте кількість осіб, для яких можливе застосування реканалізації, тромболізує і механічної тромбектомії, досі є невеликою. Актуальною є розробка стратегій, спрямованих на патофізіологічний каскад, що запускається внаслідок ішемії та призводить до необоротного пошкодження тканин (Phipps et al., 2020; Muresanu et al., 2016). Одним з перспективних підходів є застосування Церебролізину, нейротрофічного препарату з мультимодальним механізмом дії, для лікування і реабілітації осіб з гострим ішемічним інсультом.

Вивченню інноваційних концепцій нейропротекції і нейровідновлення присвячено багато клінічних досліджень. Однак результати лише кількох з них, здійснених за останні десятиліття, збагатили пул позитивних результатів на користь широкої концепції захисту та реабілітації мозку. Розглядаючи специфічні підходи, мали суперечливі докази, а також приділяли увагу терапевтичним схемам, зосередженим на стратегіях супресії або мономодальності (Muresanu et al., 2012).

Концепція нейропротекції та нейрорегенерації

У серпні 2021 р. у журналі Stroke, який випускає Американська асоціація серця (АНА), опубліковано статтю P.D. Lyden «Cerebroprotection for acute ischemic stroke: looking ahead», у якій автор зазначив, що застосу-

вання для лікування пацієнтів із ГІ так званих агентів єдиної мішені, тобто препаратів, дія яких спрямована на конкретний молекулярний механізм, виявилася неефективним.

Термін «нейропротекція» слід замінити, оскільки він став неоднозначним: захист усієї нервово-судинної одиниці можна назвати церебральною цитопротекцією або церебропротекцією. Досягнення успіху в церебропротекції, що є доповненням до реканалізації або самостійним лікуванням, потребує нових визначень, які враховують важливість диференціальної вразливості нейроваскулярної одиниці. На його думку, **плідним є зосередження на плейотропних агентах**, які за допомогою кількох механізмів діють на множинні мішені, сприяючи зменшенню вогнища ішемії (Lyden, 2021). Прикладом фармакологічного засобу з комплексним механізмом дії є Церебролізин®. Низькомолекулярні нейропептиди й вільні амінокислоти в складі препарату діють подібно до нейротрофічних чинників, сприяючи нейротрофічній стимуляції, нейромодуляції нейрональної і синаптичної пластичності та метаболічній регуляції; інгібують утворення вільних радикалів, зменшують нейрозапалення і можуть мати вплив на апоптоз через його ефektor — протеазу кальпаїн (Muresanu et al., 2016). Церебролізин® має мультимодальну плейотропну дію, що забезпечує не тільки негайну нейропротекцію, але й тривалу нейро-регенерацію, активуючи ендogenousні відповіді в пацієнтів із серцево-судинними й нейродегенеративними захворюваннями, зокрема інсультом (Muresanu et al., 2019). Посилуючи нейрогенез і олігодендрогенез, Церебролізин® активує шлях Sonic hedgehog (висококонсервативний шлях сигналіну та модуляції патернування — формування в процесі ембріонального роз-

Для кореспонденції: Московко Сергій Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; факс: +38 (0432) 661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 3138464

For correspondence: Sergii Moskovko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine; fax: +38 (0432) 661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; phone: +38(050)3138464

виту різних підтипів нейронів із клітин-попередників у правильному просторовому порядку), що визначає поліпшення неврологічних функцій після інсульту (Palma et al., 2005). Одним із прикладів є активація Gli-комплексу, що відповідає за експресію диференційних генів, сприяючи процесам нейровідновлення (Zhang et al., 2013). Здатність Церебролізину індукувати нейровідновлення зумовлює його ефективність у період реабілітації після інсульту. Його застосовують на додаток до стандартних підходів до лікування пацієнтів після ГП (Muresanu et al., 2019). Церебролізин® може мати вираженіший вплив на нейрорегенерацію, ніж на нейропротекцію (Brainin, 2018). Його використовують для лікування і реабілітації після інсульту в понад 50 країнах Європи й Азії (Fiani et al., 2021).

Клінічні дослідження

Ефективність

Результати низки клінічних досліджень підтвердили мультимодальну й плеiotропну дію Церебролізину щодо поліпшення неврологічного статусу в пацієнтів, які перенесли ГП, зокрема в комбінації з тромболітичною терапією і стандартною програмою нейрореабілітації. W. Lang et al. (2013) вивчали безпеку й ефективність поєднання альтеплази (rt-PA) із Церебролізином у пацієнтів із ГП. У групі поєднання Церебролізину з rt-PA проти групи плацебо значно більше пацієнтів мали позитивну відповідь щодо неврологічних результатів протягом 10-денної терапії. Дослідження D.F. Muresanu et al. (2016) CARS1 засвідчило позитивний вплив Церебролізину в комбінації зі стандартною програмою фізичної реабілітації як на функціональні, так і на загальні результати реабілітації після інсульту на ранніх стадіях. В осіб, які отримували Церебролізин®, через 90 днів рухова функція верхніх кінцівок відновлювалася краще, ніж у тих, хто приймав плацебо.

Продемонстровано значну перевагу Церебролізину щодо поліпшення ранньої рухової активності за результатами тесту для оцінювання функції верхньої кінцівки ARAT порівняно з плацебо (критерій Манна — Уїтні 0,71; 95% ДІ 0663–0679; $p < 0,001$).

Найнижчу частоту серйозних побічних подій порівняно з плацебо спостерігали при використанні найвищої дози Церебролізину (50 мл), що свідчить про помірне зниження співвідношення ризиків ($RR = 0,6$). Спостерігалася тенденція до переваги високих доз Церебролізину щодо виникнення серйозних побічних реакцій при лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом середнього й тяжкого ступенів. **Комплексний метааналіз підтвердив профіль безпеки Церебролізину (порівняно з плацебо) для пацієнтів після ГП (Strliciu et al., 2021).**

Дослідження «вартість — ефективність»

E. Walter et al. (2015) продемонстрували, що в пацієнтів із діагнозом «гострий ішемічний гемісферний інсульт», які отримували комбінацію альтеплази

й Церебролізину, повідомлялося про нижчі витрати порівняно з тими, хто приймав лише альтеплазу. Лікування із застосуванням нейропротекторів сприяє зниженню витрат, пов'язаних із доглядом пацієнтів із ГП. Таких досліджень небагато, проте є підстави стверджувати, що Церебролізин® — економічно ефективний і має потенціал для зменшення економічного тягаря національних бюджетів як для стандартного лікування пацієнтів з інсультом різного ступеня тяжкості, так і для комбінування з іншими фармакологічними засобами (з альтеплазою) у країнах із різними типами медичного страхування (Kulikov and Abdrashitova, 2015; Kulikov et al., 2015; Walter et al., 2015; EOHSP, 2018).

Церебролізин у клінічних настановах

Згідно з низкою настанов Церебролізин® застосовують у гострій і хронічній фазах інсульту, а також для постінсультної реабілітації (Strliciu et al., 2021). **Церебролізин® рекомендовано в Канадському науково обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) для застосування в реабілітації верхньої кінцівки з геміплегією.** Оцінюючи ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки при геміплегічній формі ураження, автори зазначили, що для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди й ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, наприклад Церебролізин®. **Ідеться про позитивну роль Церебролізину в поліпшенні рухової функції (рівень доказовості 1A), спритності та впевненості в собі пацієнтів під час повсякденної діяльності (рівень доказовості 1B)** (Teasell et al., 2020). В оновленій постанові Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR, 2020) щодо реабілітації паретичної верхньої кінцівки **Церебролізин® рекомендовано як частину фармакологічної реабілітації в пацієнтів після інсульту з ураженням верхньої кінцівки й порушенням моторики з початком лікування протягом перших 24–72 год після інсульту і впродовж 21 дня в/в** (Platz et al., 2020). **Настанови Європейської академії неврології (EAN, 2021) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR, 2021) щодо фармакологічної підтримки під час ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту рекомендують використовувати два фармакологічні засоби, а саме Церебролізин® і циталопрам. Церебролізин® у дозі 30 мл/добу в/в протягом щонайменше 10 днів рекомендовано для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й тяжкого ступенів.** Рекомендація щодо застосування Церебролізину є найсильнішою з усіх можливих завдяки системі підтвердження GRADE (метод оцінювання якості доказів і вірогідності результатів). Клінічне обґрунтування свідчить, що застосування Церебролізину є еквівалентним доказам і рекомендаціям АНА (клас рекомендації II) (Beghi et al., 2021). Церебролізин® внесено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (УКПМД) «Деменція»,

затвердженого 2016 р., і Клінічних рекомендацій з надання медичної допомоги пацієнтам із неврологічними, психічними й поведінковими розладами, які затверджені Асоціацією неврологів, психіатрів та наркологів 2021 року: «Застосування Церебролізину 30 мл/добу в/в якомога швидше (від 24–72 год після інсульту) і, якщо добре переноситься, протягом 21 дня додатково до реабілітації (клас рекомендації Ib; рівень доказовості B-NR)».

Висновки

Через високу частоту і несприятливий прогноз ГП життєво важливим є застосування ефективних ліків, які мають ендогенну активність, для поліпшення неврологічних і когнітивних функцій. Мультимодальна й плейотропна дія Церебролізину забезпечує нейропротекцію і тривалу регенерацію (Muresanu et al., 2019). Для

введення Церебролізину не існує обмежень у часі, він має високий профіль безпеки і добре переноситься пацієнтами. Є низка клінічних доказів, що Церебролізин® захищає мозок від впливу ішемічного каскаду й підтримує весь процес реорганізації нейронів, роблячи значний внесок в арсенал фармакологічних препаратів, які застосовують при лікуванні й відновленні пацієнтів з інсультом (Muresanu et al., 2019; Muresanu, 2007; Brainin, 2018). Поповнення і систематизація сукупності доказів ефективності Церебролізину при ішемічному інсульті дає змогу вдосконалювати рекомендації щодо застосування препарату в клінічній практиці (Teasell et al., 2020; Platz et al., 2020; Beghi et al., 2021).

*Уперше надруковано
в газеті «Здоров'я України» ■*

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

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. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. **Противпоказання.** 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, Sncisфар С.А./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.

УДК 616.853:616.89

Марценковський І.А., Марценковська І.І., Макаренко Г.В., Ващенко О.С.
ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України»,
м. Київ, Україна

Депресивні та тривожні розлади при епілепсії

Резюме. Наведені в аналітичному огляді результати свідчать про поширеність депресивних і тривожних розладів у дорослих і дітей різного віку. Більше ніж третина повнолітніх пацієнтів з епілепсією страждають від значного порушення свого емоційного благополуччя. Кожна четверта дитина з епілепсією страждає від депресії і/або тривоги. Високий рівень супутніх депресивних і тривожних розладів при епілепсії у дітей подібний до високої коморбідності з іншими хронічними захворюваннями в педіатричній практиці, зокрема бронхіальною астмою, алергією, мігренню. Низка досліджень вказує на двонаправлену кореляцію епілепсії та депресії. Результати нейровізуалізаційних досліджень останнього десятиріччя встановили нейробиологічні відмінності рекурентних депресій і депресій при епілепсії. Існують численні пояснення можливого взаємозв'язку між депресивними/тривожними розладами та епілепсією. Менеджмент депресій і тривоги в дітей з епілепсією залежно від ступеня тяжкості передбачає застосування вичікувальної стратегії (спостереження), організацію соціальної підтримки, проведення коротких психосоціальних втручань, когнітивно-поведінкової терапії, міжособистісної психотерапії, оптимізацію протиепілептичної терапії, лікування антидепресантами. Описана агравація симптомів депресії і тривоги при прийомі протиепілептичних лікарських засобів першої генерації. Як терапія вибору розглядаються протиепілептичні препарати з тимостабілізуючими властивостями, зокрема ламотриджин і солі вальпроєвої кислоти. Ефективність антидепресантів в лікуванні педіатричних депресій при епілепсії невідома, така терапія може призводити до посилення судом і побічних ефектів через взаємодію з протиепілептичними лікарськими засобами. Для педіатричної практики FDA та ЕМА рекомендовані флуоксетин, сертралін, есциталопрам, дулоксетин, що мають низький ризик побічних ефектів.

Ключові слова: епілепсія; депресивні й тривожні розлади; протиепілептична терапія; тимоаналептична терапія

Епілепсія — поширений неврологічний розлад, характерною ознакою якого є раптові судомні і/або безсудомні напади, що повторюються, зумовлені патологічною біоелектричною активністю нейронів головного мозку і феноменами її генералізації [1]. Епілептичні напади, як правило, рідкісні, з річною частотою приблизно 0,3 % для вперше діагностованих і 0,55 % — для несимптоматичних епілепсій [2]. Депресії є найчастішим коморбідним психічним роз-

ладом при епілепсії, що може бути діагностований приблизно в одній третині хворих протягом життя. Наявність коморбідної депресії при епілепсії значно погіршує якість життя пацієнтів [3].

Депресивні розлади є найбільш поширеними психічними розладами і в загальній популяції. Вони можуть бути діагностовані в 14,1% жінок і 14,8% чоловіків [4]. Поширеність депресивного розладу в дитячій популяції коливається, за різними оцінками, від 1 до 2%

у препубертатному віці й становить понад 5 % у підлітковому віці. Поширеність дистимії (хронічного афективного розладу, що за діагностичними критеріями не досягає тяжкості депресії) у препубертатному віці становить 1–2 %, у підлітковому віці — 2–8 %. За результатами проспективних досліджень, 12 % дівчаток і 7 % хлопчиків віком до 16 років мають депресивний розлад у якийсь період часу протягом дорослішання (сукупна поширеність) [4].

У пацієнтів з епілепсією порівняно із загальною популяцією депресії діагностуються у 2,8 раза частіше — у 23 % пацієнтів. Афективні порушення у хворих на епілепсію можуть бути преіктальними (23 %), іктальними (46 %), інтеріктальними (43 %) і постіктальними (10–42 %). Вони бувають ізольованими (епізод депресії), але частіше спостерігаються в структурі поліморфних психічних порушень [5].

Подвійна діагностика епілепсії і депресії корелює з вищим ризиком епілептичних нападів і неепілептичних пароксизмів [6–8]. Низка досліджень вказує на наявність двонаправленої кореляції епілепсії і депресій [7]. Зареєстрована поширеність депресивних розладів у пацієнтів з епілепсією коливається від 10,7 до 44 % і може досягати 54 % при рефрактерній епілепсії [6, 9]. Поширеність епілепсії при депресіях досліджена гірше.

Приблизно 0,53 % дітей у США віком 5–17 років страждають від епілепсії. Кожна четверта дитина з епілепсією страждає від депресії і/або тривоги. Цей високий рівень супутніх захворювань можна порівняти з таким в дітей з коморбідністю з іншими хронічними захворюваннями. Показник поширеності клінічно значущої депресії/тривоги при епілепсії істотно не відрізняється від показників у дітей з астмою (16,5 %), алергією (21,6 %), але є значно нижчим, ніж у дітей з мігренню (43,2 %) [10].

За результатами національного дослідження дітей з епілепсією у США встановлено, що діти з низьким доходом (незалежно від раси) і діти, чії потреби в спеціалізованій допомозі не були задоволені (порівняно з тими, чії потреби були задоволені), частіше страждали від депресії. Чорношкірі діти з низьким доходом були менш схильні до маніфестації тривожних розладів, ніж білі діти з високим доходом. Стать, вік і тяжкість епілепсії за результатами дослідження не продемонстрували значущого зв'язку з наявністю чи відсутністю депресії або тривоги [10].

Афективні порушення, що передують нападам (епізоди й окремі симптоми депресії, тривоги, фобії, дисфорії), часто поєднуються з гіперкінетичними симптомокомплексами (порушенням активності й уваги, стомлюваністю, дратівливістю, зниженням працездатності), порушеннями відчуття і сприйняття (соматосенсорними, зоровими, слуховими, нюховими, смаковими, полісенсорними феноменами деперсоналізації-дереалізації, психосенсорними розладами). Серед іншого описані аури з пароксизмами тривоги (панічними атаками), епізодами психоделічного сприйняття навколишнього середовища та

екстатичним афектом, продромальним дисфоричним розладом. Іктальні афективні порушення розглядаються як складові клінічного фенотипу епілептичних нападів. Інтеріктальні депресивні й тривожні розлади (інтеріктальні дисфоричні розлади та альтернативні афективно-соматоформні синдроми) виникають між нападами і не залежать від них. За пропозицією Комісії з психобіології епілепсії ILAE (2007) запропоновано виділяти інтеріктальну епілептичну соціальну фобію, інтеріктальний епілептичний панічний розлад, інтеріктальний obsесивно-компульсивний розлад, інтеріктальний генералізований тривожний розлад. У міжнападному періоді в пацієнтів з епілепсією афективні порушення (рекурентні, біполярні депресії, змішані афективні епізоди) можуть бути проявами рекурентного депресивного й біполярного розладів. Виділяють також постіктальну тривогу і депресію, які виникають протягом 72 годин після нападів [11, 12].

Існують численні пояснення можливого взаємозв'язку між депресивними/тривожними розладами та епілепсією [13, 14]:

1. Депресивні/тривожні розлади та епілепсія можуть не мати причинно-наслідкового взаємозв'язку, єдиного етіопатогенезу.

2. Депресивні/тривожні розлади можуть бути зумовлені психічною травматизацією, збільшенням психосоціальних проблем (стигматизацією, знеціненням, зміною способу життя), зумовлених діагностикою епілепсії, появою епілептичних нападів. Діти з тяжкокурабельною епілепсією мають більшу вразливість до травматизації, чутливість до травматичних факторів під час коронавірусного локдауну і війни в Україні.

3. Повторювані епілептичні напади можуть призводити до нейробиологічного ушкодження мозку, наприклад розвитку мезіального склерозу, безпосередньо збільшуючи ризик розвитку психічних розладів. Певна локалізація епілептичного вогнища може бути передумовою виникнення афективних/тривожних розладів, наприклад, при фокальній скроневій епілепсії.

4. Психічні розлади, лікарські засоби, що використовуються для їх лікування, можуть змінювати нейротрансмітерні системи мозку, підвищувати вразливість мозку щодо маніфестації епілепсії.

5. Як епілепсія, так і психічні розлади можуть бути частиною фенотипу певного генетичного поліморфізму (при енцефалопатіях розвитку — епілептичних енцефалопатіях), можуть бути пов'язані з аномаліями розвитку мозку, його нейротрансмітерних систем, кірковими дисгенезіями.

Яньхун Ян і співавт. за результатами метааналізу 51 кроссекційного дослідження з розмірами вибірок від 36 до 1763 осіб визначили фактори ризику розвитку депресій при епілепсії у дорослих. Значущими факторами, пов'язаними з підвищеним ризиком депресії, були похилий вік, жіноча стать, низький рівень освіти, відсутність роботи, застосування протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) ранніх генерацій, політерапія, нонкомплаєнтність щодо ПЕЛЗ, стигматизація,

високий рівень тривожності, депресивні й тривожні розлади в сімейній історії. Коротша тривалість перебігу з неконтрольованими нападами була пов'язана з нижчим ризиком депресії, тоді як сімейний стан, рівень достатку, вік початку нападів і досягнення контролю над нападами не збільшували ризик маніфестації депресії протягом подальшого життя [15].

Результати нейровізуалізаційних досліджень останнього десятиріччя дозволили встановити нейробіологічні відмінності депресивних розладів і депресій при епілепсії.

В одному із систематичних оглядів [16] проаналізовані результати 44 досліджень: 21 — з використанням структурної, 9 — функціональної, 14 — фармакометаболічної нейровізуалізації. Майже всі дослідження були присвячені скроневій епілепсії. Патерни змін у гіпокампі й підкіркових структурах у хворих з депресіями при скроневій епілепсії відрізняються від тих, про які повідомлялося при депресіях без епілепсії. Встановлена кореляція між симптомами депресії при епілепсії і дисфункцією скроневих і лімбічних структур протилежної локалізації епілептичного вогнища півкулі мозку. Такі зміни були значущо виражені при депресіях, які розвинулися в пацієнтів з епілепсією після нейрохірургічних операцій. При резистентних депресіях, резистентній скроневій епілепсії, епілепсії з депресіями терапевтичний ефект (у низці випадків) може бути досягнутий після селективної амігдалектомії і гіпокампектомії. При хронічних, резистентних до терапії депресіях у пацієнтів без епілепсії, при резистентній до терапії епілепсії спостерігалися подібні дисфункції, описані дослідниками як ознаки мезіального склерозу.

В іншому систематичному огляді проаналізовані результати нейрофізіологічних досліджень (магнітоенцефалографії) та інших методів структурно-функціональної нейровізуалізації при скроневій епілепсії і депресіях [17]. При інтеріктальній тривозі й інтеріктальних фобіях описано схоже підвищення функціональної активності вентромедіальної префронтальної кори, що поширювалася на мигдалеподібне тіло. При повторюваних панічних атаках, нападах тривоги, асоційованих зі скроневими епілептичними нападами, спостерігалися подібні зміни в мигдалеподібному тілі й прилеглому до нього скупченні нейронів, так званому ядрі ложа термінальної смужки. Активація цих структур супроводжувалася клінічними ознаками панічної атаки: серцебиттям, пітливістю, поведінкою уникання. За результатами досліджень описано процес навчання на структурно-нейрофізіологічному рівні при генералізованій інтеріктальній тривозі, пов'язаний із поширенням збудження від мигдалеподібного тіла до центрів стовбура мозку, відповідальних за перераховані реакції.

При генералізованій інтеріктальній тривозі описано процес навчання, у якому беруть участь гіпокампи і дорсолатеральна префронтальна кора. Формування ізольованих і соціальних фобій пов'язують з поширенням збудження від мигдалеподібного тіла до відділів пере-

днього мозку, що впливає на мотивацію, прийняття рішень і виділення значущих подразників.

Лікування депресії при неврологічних розладах та епілепсії традиційно включає оптимізацію проти-епілептичної терапії (застосування ПЕЛЗ) [13, 18]. Як першу лінію терапії депресій і тривожних розладів при епілепсії розглядають терапевтичні стратегії, рекомендовані як перша лінія лікування для пацієнтів з відповідними афективними й тривожними розладами.

ПЕЛЗ можуть покращувати симптоми депресії та тривоги, можуть викликати їх агравацию. Описана агравация симптомів депресії та тривоги при прийомі ПЕЛЗ першої генерації (фенобарбіталу [19], примідону [20]). За результатами порівняльного дослідження дітей з епілепсією, які приймали фенобарбітал і карбамазепін, порівнювали частоту діагностики депресій, відмінності були значущими тільки в дітей, які мали депресії в сімейній історії, і дітей, які пережили тяжкі психотравмуючі події в минулому. При лікуванні таких дітей фенобарбіталом депресія була діагностована в 40 %, карбамазепіном — у 4 % дітей; суїцидальний ризик у дітей, які отримували фенобарбітал, був значно вищим порівняно з дітьми, які отримували лікування карбамазепіном [19].

У ламотриджину за результатами плацебо-контрольованих досліджень встановлені тимостабілізуючі властивості, зокрема, доведена терапевтична ефективність лікарського засобу при монотерапії нетяжких біполярних і рекурентних депресій [21–24] та інших поведінкових і психічних розладів, пов'язаних з емоційною дисрегуляцією [25]. За межами офіційних рекомендацій ламотриджин часто застосовується для лікування поведінкових порушень, таких як дратівливість, імпульсивність, гнівливість з агресією та автоагресією і руйнівною поведінкою. Опубліковані результати численних контрольованих досліджень застосування ламотриджину при поведінкових розладах при епілепсії, епілептичних енцефалопатіях, первазивних розладах розвитку (розладах аутистичного спектра), при різних варіантах емоційної дисрегуляції при біполярному, гіперкінетичному (з дефіцитом уваги та гіперактивністю), органічному дизонтогенезі, при межовому особистісному розладі, при деяких варіантах генетичного поліморфізму [26].

Окскарбазепін може покращувати симптоми депресії (дистимії) при фокальній епілепсії [27]. Прегабалін може викликати редукцію тривожних розладів, але при тривалому використанні у високих дозах може викликати ейфорію і залежність від лікарського засобу [28, 29]. Леветирацетам [30], тіагабін і топірамаат [31] не викликають агравации депресивних і тривожних розладів, але можуть посилювати гіперактивність та імпульсивність при коморбідності епілепсії з розладом дефіциту уваги й гіперактивності, особливо при швидкому нарощуванні доз.

Слід також враховувати ризик потенційних афективних побічних ефектів під час перегляду схеми призначення ПЕЛЗ, а також унаслідок впливу ПЕЛЗ на гормони щитоподібної залози [32].

Тимоаналептична терапія депресивних і тривожних розладів у хворих на епілепсію має значні обмеження для застосування [18, 33]. Антидепресанти можуть збільшувати частоту епілептичних нападів:

1) трициклічні антидепресанти (ТЦА) і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) мають високий рівень зв'язування з білками крові і при призначенні можуть неконтрольовано збільшувати концентрацію ПЕЛЗ у сироватці крові;

2) ТЦА і СІЗЗС активно впливають на цитохроми печінки, збільшуючи ризик побічних ефектів ПЕЛЗ, на сьогодні виникає потреба в моніторингу сироваткової концентрації лікарських засобів, які застосовуються при комбінованій терапії антидепресантами і ПЕЛЗ;

3) ТЦА і СІЗЗС змінюють структуру нічного сну, що при епілептичних енцефалопатіях може збільшувати тяжкість афективних і тривожних розладів.

Слід враховувати ризик посилення епілептичних нападів при призначенні антидепресантів у дорослих хворих на епілепсію: високий — при використанні високих доз бупропіону, середній — ТЦА (амітриптиліну і бупропіону), низький — СІЗЗС і тразодону.

При використанні антипсихотиків ризик посилення епілептичних нападів високий у клозапіну, середній — у тiorидазину й оланзапіну, низький — у галоперидолу, рисперидону й кветіапіну. Рисперидон і кветіапін рекомендовані для аугментації резистентних до тимоаналептичної терапії тривожних і депресивних розладів [34]. При застосуванні сучасних антидепресантів (SNRI, NaSSA) побоювання щодо посилення судом і/або проблемної взаємодії з ПЕЛЗ виглядають необґрунтованими, проте плацебо-контрольовані дослідження щодо їх ефективності й безпечності відсутні [18].

Психотерапія депресій при епілепсії (включно з онлайн-програмами самолікування) використовується недостатньо, хоча вона довела свою ефективність у десяти добре контрольованих дослідженнях. Ці дослідження (деякі з яких рандомізовані) показали, що психотерапія, насамперед когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), і комплаєнс-терапія, спрямована на забезпечення комплаєнтності прийому ПЕЛЗ, сприяють значущому поліпшенню симптомів депресії і підвищенню якості життя [35, 36]. У трьох інших рандомізованих контрольованих дослідженнях не було виявлено доказів самостійних тимоаналептичних ефектів КПТ у хворих на епілепсію. Наявні на сьогодні дані свідчать про те, що втручання на основі когнітивно-поведінкової терапії можуть допомогти в профілактиці великих депресивних епізодів і зменшенні суїцидальних ризиків у пацієнтів з епілепсією [35].

Менеджмент депресій і тривоги в дітей з епілепсією залежно від ступеня тяжкості передбачає застосування вичікувальної стратегії (спостереження); організацію соціальної підтримки, проведення коротких психосоціальних втручань, когнітивно-поведінкову терапію, міжособистісну психотерапію, медикаментозне тимоаналептичне лікування [25].

При виборі лікарського засобу для тимоаналептичного лікування депресій і тривожних розладів у педіатричній практиці враховують дві вимоги: ефективність і безпечність [37]. Терапія антидепресантами і проти-епілептичними лікарськими засобами (стабілізаторами настрою) має найвищий рівень доказовості.

Флуоксетин довів свою ефективність при депресіях у дітей, старших від 8 років, і при обсесивно-компульсивному розладі із 7-річного віку в чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях (рівень доказовості 1А); есциталопрам — при депресіях у підлітків з 12-річного віку в одному педіатричному плацебо-контрольованому і одному порівняльному контрольованому дослідженнях (рівень доказовості 1В). Сертралін рекомендований FDA при всіх тривожних розладах у дітей і підлітків з 8-річного віку (рівень доказовості 1В). Відомі два плацебо-контрольованих дослідження сертраліну для лікування депресій і тривожних розладів. Дулоксетин рекомендований при генералізованому тривожному розладі в дітей з 8-річного віку (рівень доказовості 1В) [37–39]. Флуоксетин у педіатричній практиці застосовується в широкому діапазоні доз: рекомендована стартова доза — 10 мг/день збільшується через тиждень до 20 мг/день. Рекомендована терапевтична доза для дітей препубертатного віку становить 20 мг на день, для підлітків — 30–40 мг/день. У разі неефективності флуоксетину рекомендується спробувати інший СІЗЗС (сертралін, циталопрам, есциталопрам) чи селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (дулоксетин). Лікування антидепресантом після досягнення ремісії має тривати протягом щонайменше 6 місяців [38, 39].

Деякі лікарські засоби застосовуються в педіатричній практиці для терапії депресивних і тривожних розладів у хворих на епілепсію поза рекомендаціями FDA (on-label prescribing): деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й нор-адреналіну (венлафаксин), ТЦА (кломіпрамін, імпрамін), бензодіазепіни (альпразолам, клоназепам, лоразепам), атипові анксиолітики (буспірон), антигістамінні лікарські засоби (гідроксизин), або мають низький рівень доказовості своєї ефективності: амітриптилін, докsepін (рівень доказовості D) [40, 41].

Як терапія вибору при депресивних, змішаних афективних, тривожних розладах у дітей з епілепсією можуть розглядатися ПЕЛЗ із тимостабілізуючими властивостями. Ламотриджин може бути рекомендований при нетяжких біполярних і рекурентних депресіях, афективних розладах, при епілептичних енцефалопатіях — енцефалопатіях розвитку; вальпроати — при біполярних депресіях, змішаних афективних станах, маніях, гіпоманіях, тривожних розладах, асоційованих з біполярними розладами [26, 42, 43]. Американська академія дитячої та підліткової психіатрії рекомендує ламотриджин для монотерапії в педіатричних біполярних пацієнтів при маніакальних, змішаних, депресивних епізодах, якщо схвалені FDA методи лікування не дають результатів.

Висновки за результатами аналітичного огляду. Наведені в аналітичному огляді результати свідчать про значну поширеність депресивних та тривожних розладів у хворих на епілепсію дорослих і дітей: у кожного третього повнолітнього пацієнта, у кожної четвертої дитини. Рівень поширеності супутніх депресій та тривоги при епілепсії у педіатричній практиці подібний до поширеності бронхіальної астми, алергій, мігрені. Результати численних досліджень свідчать про поліморбідність психічних та соматичних розладів при епілепсії у дітей, доведена також наявність двонаправленої кореляції епілепсії і депресії.

Описані численні варіанти причинно-наслідкового взаємозв'язку між депресивними/тривожними розладами та епілепсією. Результати нейровізуалізаційних досліджень останнього десятиріччя дозволили встановити нейробіологічні відмінності рекурентних депресій та депресій при епілепсії.

Менеджмент депресій та тривоги у дітей з епілепсією залежно від ступеня тяжкості передбачає застосування вичікувальної стратегії (спостереження); організацію соціальної підтримки, проведення коротких психосоціальних втручань, когнітивно-поведінкової терапії, міжособистісної психотерапії та медикаментозного лікування. Усі ці терапевтичні втручання спираються на контрольовані наукові дослідження.

Фармакологічне лікування депресії при неврологічних розладах та епілепсії перш за все включає оптимізацію протиепілептичної терапії (протиепілептичні лікарські засоби можуть поліпшувати симптоми депресії та тривоги, а можуть викликати їх агравацию). Терапією вибору при депресивних, змішаних афективних, тривожних розладах у дітей з епілепсією є ламотриджин та солі вальпроєвої кислоти, описана агравация цих розладів при застосуванні ПЕЛЗ першої генерації.

Ефективність антидепресантів при депресіях у хворих на епілепсію дітей дотепер не підтверджена результатами плацебо-контрольованих досліджень. Наявні публікації, які свідчать, що така терапія у дорослих хворих на епілепсію може призводити до посилення судом та побічних ефектів через взаємодію антидепресантів з ПЕЛЗ. Незважаючи на брак доказової бази щодо ефективності та безпечності застосування антидепресантів для лікування депресивних та тривожних розладів при епілепсії, у педіатричній практиці використовуються рекомендовані ЕМА та/або FDA антидепресанти (флуоксетин, сертралін, есциталопрам, дулоксетин). Існує консенсус серед експертів щодо невисокого ризику застосування цих лікарських засобів.

Психотерапія депресій при епілепсії (зокрема, онлайн-програми самолікування) довела свою ефективність у низці добре контрольованих досліджень, проте частота її застосування в неврологічній практиці залишається невисокою. Це може бути пояснено тим, що терапія депресивних та тривожних розладів при епілепсії є сферою компетенції лікарів-неврологів, які недостатньо обізнані з питань діагностики та психотерапії таких розладів.

Список літератури

1. Nevitt S.J., Sudell M., Cividini S., Marson A.G., Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2022. 4(4). Cd011412. PMID: 35363878. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>.
2. Fiest K.M., Sauro K.M., Wiebe S., Patten S.B., Kwon C.S., Dykeman J. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017. 88(3). 296-303. PMID: 27986877. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>.
3. Maguire M.J., Marson A.G., Nevitt S.J. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. 4(4). Cd010682. PMID: 33860531. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010682.pub3>.
4. Rey J.M., Bella-Awusah T.T., Liu J. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health: 2015 Edition. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2016. <https://iacapap.org/iacapap-textbook-of-child-and-adolescent-mental-health-old>.
5. Jeżowska-Jurczyk K., Kotas R., Jurczyk P., Nowakowska-Kotas M., Budrewicz S., Pokryszko-Dragan A. Mental disorders in patients with epilepsy. *Psychiatr. Pol.* 2020. 54(1). 51-68. <https://doi.org/10.12740/PP/93886>.
6. Qin S.K., Yang Z.X., Guan Z.W., Zhang J.H., Ping X., Lu Y., Pei L. Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One.* 2022. 17(12). e0278907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278907>.
7. Chu C. Association between epilepsy and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research.* 2022. 312. 114531. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114531>.
8. Błaszczyk B., Czuczwar S.J. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol. Rep.* 2016. 68. 1084-1092. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.011>.
9. Lacey C.J., Salzberg M.R., D'Souza W.J. What factors contribute to the risk of depression in epilepsy? — Tasmanian Epilepsy Register Mood Study (TERMS). *Epilepsia.* 2016. 57(3). 516-22. PMID: 26763001. <https://doi.org/10.1111/epi.13302>.
10. LaGrant B., Marquis B. O., Berg A.T., Grinspan Z.M. Depression and anxiety in children with epilepsy and other chronic health conditions: national estimates of prevalence and risk factors. *Epilepsy & Behavior.* 2020. 103. 106828. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106828>.
11. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2007. 10(3). 349-353. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.10.002>.
12. Mula M., Kanner A. M., Jetté N., Sander J.W. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurology: Clinical Practice.* 2021. 11(2). e112-e120. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000874>.
13. Kanner A.M., Ribot R., Mazarati A. Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy: Do they have an impact on the course of the seizure disorder? *Epilepsia Open.* 2018. 3. 210-219. <https://doi.org/10.1002/epi4.12278>.
14. Носов С.Г. Депрессия и эпилепсия: общие патогенетические закономерности развития и особенности лечения (обзор литературы). *Український вісник психоневрології.* 2012. 20(4). 92-97.

15. Yang Y., Yang M., Shi Q., Wang T., Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2020. 106. 107030. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107030>.
16. Elkommos S., Mula M. A systematic review of neuroimaging studies of depression in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021. 115. 107695. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107695>.
17. Coraline H., Aileen M., Iliana K., Jean-Arthur M.F. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2019. 21(6). DOI: 10.1007/s11920-019-1029-9.
18. Elger C.E., Johnston, S.A., Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*. 2017. 44. 184-193. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.018>.
19. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R.R., Allan M., Allman C. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987. 80(6). 909-917. <https://doi.org/10.1542/peds.80.6.909>.
20. Lopez-Gomez M., Ramirez-Bermudez J., Campillo C., Sosa A.L., Espinola M., Ruiz, I. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005. 6(3). 413-416. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.016>.
21. Ettinger A.B., Kustra R.P., Hammer A.E. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007. 10(1). 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.09.008>.
22. Goldstein B.I., Birmaher B., Carlson G.A., DelBello M.P., Findling R.L., Fristad M. et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*. 2017. 19(7). 524-543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>.
23. Mazza M., Della Marca G., Di Nicola M., Martinotti G., Pozzi G., Janiri L. et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007. 10(3). 397-401. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.003>.
24. Patino L.R., DelBello M.P. Pharmacotherapy for Pediatric Bipolar Disorders. *Clinical Handbook for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Mood Disorders*. 2019. 277.
25. Plevin D., Smith N. Assessment and management of depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy. *Behavioural neurology*. 2019. 2019. ID 2571368. <https://doi.org/10.1155/2019/2571368>.
26. Марценковський І.А., Марценковська І.І., Скрипник Т.О., Макаренко Г.В. Ефективність ламотриджину у дітей і підлітків з розладами поведінки. *Український медичний часопис*. 2020. 4 (138). VII/VIII 2020. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.138, 186069.
27. Mazza M., Della Marca G., Di Nicola M., Martinotti G., Pozzi G., Janiri L. et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007. 10(3). 397-401. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.003>.
28. Montgomery S., Emir B., Haswell H., Prieto R. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Current medical research and opinion*. 2013. 29(10). 1223-1230. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.820694>.
29. Schjerning O., Rosenzweig M., Pottegård A., Damkier P., Nielsen J. Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS drugs*. 2016. 30. 9-25. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0303-6>.
30. Helmstaedter C., Fritz N.E., Kockelmann E., Kosanetzky N., Elger C.E. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy & Behavior*. 2008. 13(3). 535-541. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.012>.
31. Fritz N., Glogau S., Hoffmann J., Rademacher M., Elger C.E., Helmstaedter C. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005. 6(3). 373-381. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.002>.
32. Lossius M.I., Hessen E., Mowinkel P., Stavem K., Eriksen J., Gulbrandsen P., Gjerstad L. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008. 49(3). 455-463. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01323.x>.
33. Tolchin B., Hirsch L.J., LaFrance Jr W.C. Neuropsychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatric Clinics of North America*. 2020. 43(2). 275-290. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.002>.
34. Alldredge B.K., Simon R.P. Drugs that can precipitate seizures. In: *The medical treatment of epilepsy*. CRC Press, 2020. 497-524.
35. Li D., Song Y., Zhang S., Qiu J., Zhang R., Wu J. et al. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2023. 138. 109056. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.109056>.
36. Cook S.C., Schwartz A.C., Kaslow N.J. Evidence-based psychotherapy: Advantages and challenges. *Neurotherapeutics*. 2017. 14. 537-545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0549-4>.
37. Alhashimi R., Thoota S., Ashok T., Palyam V., Azam A.T., Odeyinka O., Sange I. Comorbidity of epilepsy and depression: associated pathophysiology and management. *Cureus*. 2022. 14(1). DOI: 10.7759/cureus.21527.
38. Smogur M., Onesanu A., Plessen K.J., Eap C.B., Ansermot N. Psychotropic Drug Prescription in Children and Adolescents: Approved Medications in European Countries and the United States. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2022. 32(2). 80-88. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0027>.
39. Pettitt R.M., Brown E.A., Delashmitt J.C., Pizzo M.N. The Management of Anxiety and Depression in Pediatrics. *Cureus*. 2022. 14(10). DOI: 10.7759/cureus.30231.
40. Svitlana D., Kateryna K., Andriy D., Hanna P., Nataliia K., Larysa K., Volodymyr V. The off-label use of drugs in sychiatry. *Pharmacologyonline*. 2021. 299-307. ID: covidwho-1628275.
41. Skånland S.S., Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *European journal of pharmacology*. 2019. 865. 172732. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172732>.
42. Vannucchi G., Perugi G., Masi G. Bipolar disorder and ASD. *Psychopathology in Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders*. 2019. 89-110. DOI: 10.1007/978-3-030-26276-1_7.
43. Sinha A., Shariq A., Said K., Sharma A., Newport D.J., Salloum I.M. Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Current psychiatry reports*. 2018. 20(5). 1-20. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0027>.

UA-LAMO-PUB-032023-050

Отримано/Received 02.02.2023

Рецензовано/Revised 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2023 ■

I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, H.V. Makarenko, O.S. Vashchenko

State University "Institute of Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Drug Monitoring of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Depressive and anxiety disorders in epilepsy

Abstract. The results reported in the analytical review indicate the spreading of depressive and anxiety disorders in adults and children of different ages. More than a third of adult patients with epilepsy suffer from a significant disturbance in their emotional well-being. Every fourth child with epilepsy had depression and/or anxiety. The high rate of comorbid depressive and anxiety disorders in children with epilepsy is similar to the high comorbidity with other chronic diseases in pediatric practice, including bronchial asthma, allergies, and migraines. Several studies reveal a bidirectional correlation between epilepsy and depression. The results of neuroimaging studies of the last decade demonstrated neurobiological differences between recurrent depressions and depression in epilepsy. There are numerous explanations for the possible relationship between depressive/anxiety disorders and epilepsy. Management of depression and anxiety in children with epilepsy, depending on the degree of severity, involves the use

of a wait-and-see strategy (observation), organization of social support, short psychosocial interventions, cognitive-behavioral therapy, interpersonal psychotherapy, optimization of antiepileptic therapy, antidepressant use. Aggravation of depression and anxiety symptoms when taking the first-generation antiepileptic drugs is described. The therapy of choice is antiepileptic drugs with mood-stabilizing properties, in particular lamotrigine and valproic acid salts. The effectiveness of antidepressants in pediatric depression in epilepsy is unknown; such therapy may lead to increased seizures and side effects due to interaction with antiepileptic drugs. For pediatric practice, the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency recommend fluoxetine, sertraline, escitalopram, and duloxetine, which have a low risk of side effects.

Keywords: epilepsy; depressive and anxiety disorders; antiepileptic therapy; thymoleptic therapy

УДК 616.8-009.83

Донепезил при деменції: доведена ефективність і безпека лікування

Резюме. Провідним нейрохімічним механізмом розвитку деменцій є виражена дегенерація холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження рівня ацетилхоліну в корі й підкіркових структурах, що безпосередньо корелює з вираженістю когнітивного дефіциту і психопатологічної симптоматики. Одним з основних шляхів компенсації холінергічної дисфункції є використання інгібітору ацетилхолінестерази донепезилу, що схвалений FDA як препарат першої лінії для лікування легкої/помірної хвороби Альцгеймера. Також його використання ефективно в терапії судинної деменції та деменції з тільцями Леві, що доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях. При помірній/тяжкій хворобі Альцгеймера доцільним є призначення комбінованої терапії — донепезил + мемантин.

Ключові слова: деменція; хвороба Альцгеймера; донепезил; мемантин

На сьогодні відзначається зростання інтересу до проблеми когнітивних порушень. Це обумовлено розкриттям нових патогенетичних механізмів зниження когнітивних функцій (КФ), розробкою на цій основі підходів до відновлення нейронів головного мозку і збільшенням частки людей похилого і старечого віку [1, 2].

Найбільш тяжкою формою когнітивних порушень є деменція. Нині у світі близько 55 млн осіб страждають від деменції, причому 2/3 з них проживають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Очікується, що до 2030 року цей показник зросте до 82 млн, а до 2050 року становитиме вже 152 млн [3]. Кількість пацієнтів із деменцією в Україні на сьогодні становить близько 500 тис. [11].

Деменція є однією з основних причин інвалідності й залежності серед людей похилого віку в усьому світі. Вона чинить фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на людей, які страждають від цієї патології, але і на осіб, які здійснюють догляд за ними, на сім'ї і суспільство в цілому [3]. За даними експертів ВООЗ, витрати на догляд за хворими на деменцію у 2019 році досягли 1,3 трлн доларів. Прогнозується, що до 2050 року вони становитимуть 2,8 трлн доларів на рік [10].

Дефініція деменції та її критерії

Деменція — синдром, що характеризується набутим, часто прогресуючим зниженням КФ (сприйняття, пам'ять, психомоторна функція, мовлення, увага, керуючі функції, соціальний інтелект), що виникає у результаті органічних уражень головного мозку й призво-

дить до порушення соціальної адаптації пацієнта, тобто робить його нездатним до продовження професійної діяльності і/або порушує його побутову незалежність, обмежуючи можливості самообслуговування [4, 5].

Для діагностики деменції використовуються діагностичні критерії МКХ-11 [6]:

— порушення пам'яті — нездатність до запам'ятовування нового матеріалу, у більш тяжких випадках — утруднення здатності до відтворення раніше засвоєної інформації;

— порушення виконавчих функцій, уваги, мовлення, соціального пізнання і судження, психомоторної швидкості, зорово-перцептивних або зорово-просторових здібностей;

— відсутність затьмарення свідомості, делірію;

— тривалість симптомів не менше ніж 6 місяців.

Згідно з DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), термін «деменція» замінений на «малий нейрокогнітивний розлад» (МНКР) і «великий нейрокогнітивний розлад» (ВНКР). Для МНКР характерні такі критерії:

— когнітивний дефіцит (КД) не порушує незалежність у повсякденному житті, порушуються пристосувальні стратегії;

— КД відхиляється від норми на 1–2 стандартних відхилення (standard deviation, SD).

Для ВНКР:

— КД порушує незалежність у повсякденному житті (потрібна хоча б мінімальна допомога);

— КД відхиляється від норми більше ніж на 2–3 SD.

Причому пам'ять не є облігатним доменом нейрокогнітивних розладів.

Деменцію діагностують при порушенні пам'яті в поєднанні щонайменше з двома із таких розладів: афазія, апраксія, агнозія і порушення регуляторних функцій, що призводять до функціонального дефекту [7]. Останніми роками ці діагностичні критерії нерідко піддаються критиці через виділення порушень пам'яті як самостійного і облігатного діагностичного критерію деменції. Тоді як при деяких варіантах судинної деменції мнестичні порушення виражені незначно або навіть відсутні [1, 5]. Особливо слід зазначити, що найважливішим критерієм діагностики деменції є дезадаптація у повсякденному житті [1, 5].

Класифікація деменцій

Деменції класифікують за декількома категоріями, а саме: за функціональним статусом, переважною локалізацією ураження (синдромальна класифікація) і нозологією.

За функціональним статусом виділяють чотири основні ступені тяжкості деменції:

— легка, при якій втрачається працездатність і частково здатність до виконання більш складних, інструментальних дій, але при цьому в побуті пацієнт загалом може себе обслуговувати і має потребу лише в епізодичній допомозі;

— середньої тяжкості, при якій втрачається здатність як до інструментальної, так і до неінструментальної повсякденної активності, результатом чого є часткова втрата побутової незалежності, і пацієнт потребує хоч і дещо обмеженої, проте регулярної (часто щоденної) допомоги;

— тяжка, при якій пацієнт не здатний обслуговувати себе й потребує постійного догляду;

— у край тяжка, для якої характерними є втрата мовленнєвого контакту і здатності самостійно пересуватися [6].

За синдромальною класифікацією деменції залежно від локалізації ураження умовно поділяються на кіркову, підкіркову й кіркову-підкіркову деменцію. При кірковій деменції страждає переважно кора великих півкуль. Вона спостерігається при хворобі Альцгеймера (ХА) і хворобі Піка (лобно-скроневій деменції), інфаркті кутової звивини. Підкіркові структури вражаються при підкірковій деменції, що характерна для хвороби Паркінсона, хвороби Гентінгтона, судинної патології. Кірково-підкіркова деменція — це деменція з тільцями Леві (ДТЛ), мультиінфарктна деменція [6].

За нозологією деменція поділяється на необоротну й оборотну, необоротна буває первинною (хвороба Альцгеймера, хвороба Піка (лобно-скронева деменція), деменція з тільцями Леві, хвороба Гентінгтона) і вторинною неінфекційною (судинна деменція) та інфекційною (нейросифіліс, СНІД-деменція, хронічний менінгіт, хвороба Крейтцфельда — Якоба). Оборотна деменція може бути метаболічною (дефіцит вітаміну В₁₂, захворювання щитоподібної залози, гіпонатріємія, гіперкальціємія, печінкова, ниркова недостатність, де-

пресія, гідроцефалія нормального тиску) і токсичною (алкоголь, ліки) [10].

Безумовними лідерами серед причин деменції є хвороба Альцгеймера (25–50 %), цереброваскулярні захворювання (судинна деменція — 10–15 %), змішана деменція (хвороба Альцгеймера в поєднанні з цереброваскулярними розладами — 10–25 %) і деменція з тільцями Леві (5–15 %) [12].

До факторів ризику розвитку деменції належать: відсутність фізичного навантаження, низький рівень освіти, алкоголізм, паління, діабет, надлишкова вага, артеріальна гіпертензія, депресія [13].

Від патогенезу до патогенетичного лікування деменцій

Відомо, що провідним нейрохімічним механізмом розвитку деменцій (ХА, а також змішаних нейродегенеративно-судинних форм) є виражена дегенерація холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження рівня ацетилхоліну в корі й підкіркових структурах [14], що є потужним фактором накопичення в головному мозку патологічного білка — бета-амілоїду у вигляді сеньільних бляшок — одного з головних нейроморфологічних субстратів ХА. Сьогодні чітко показано, що вираженість холінергічного дефіциту безпосередньо корелює з вираженістю когнітивного дефіциту й психопатологічної симптоматики [15] і проявляється при всіх нозологічних формах деменцій. При цьому власне когнітивні порушення визначаються переважно недостатністю ацетилхоліну в корі, а поведінкові, афективні й психотичні реакції — дефіцитом холінергічних впливів у лімбічній системі [16]. Саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС і вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічних і пептидергічних систем у патологічний процес при деменціях [17].

Разом з тим відомо, що ослаблення холінергічних процесів у мозку є одним з найбільш характерних феноменів старіння мозку, що створює той фундамент, на якому розвиваються як власне вікове зниження когнітивних функцій, так і дементні порушення [18, 19]. Тому холінергічна фармакотерапія сьогодні може розглядатися як реально обґрунтований патогенетичний вплив на механізми розвитку всіх форм деменцій незалежно від їх нозологічної приналежності, клінічної симптоматики й тяжкості перебігу патологічного процесу.

Одним з основних шляхів компенсації холінергічної дисфункції є використання інгібіторів ацетилхоліністерази (АХЕ). У даний час інгібітори АХЕ розглядаються як препарати першої лінії терапії ХА [20].

Клінічні дослідження інгібіторів АХЕ другого покоління (донепезил, ривастигмін, галантамін) показали, що вони є більш сприятливими як щодо клінічної ефективності, так і щодо переносимості порівняно з інгібіторами АХЕ першого покоління [22]. Вони підвищують рівень ацетилхоліну в базальних відділах і кіркових частинах головного мозку, що призводить до зменшення когнітивних розладів, поліпшення пам'яті, уваги й інте-

лектуальних операцій, нормалізації поведінки, регресу психічних розладів, зменшення вираженості розладів циклу «сон — неспання» і підвищення рівня повсякденної активності.

Порівняльна оцінка донепезилу з таким центральним інгібітором ацетилхолінестерази, як галантамін, проведена в 14 європейських центрах [42], показала більш високу ефективність донепезилу, при тому що він викликав побічні реакції у 2 рази рідше. Порівняння донепезилу з ривастигміном показало, що при практично однаковій клінічній ефективності (вірогідних відмінностей між групами хворих, які отримували ці препарати, за шкалами ADAS-Cog і MMSE виявлено не було) на тлі терапії донепезилом побічні реакції виникають у 2 рази рідше [43]. При цьому максимально переносимої дози препарату, яка визначає кращий ефект, вдалося досягти у 87,5 % хворих, які отримували донепезил, і лише в 47,3 % пацієнтів, які отримували ривастигмін [43].

Донепезил — високоспецифічний оборотний інгібітор центральної АХЕ, схвалений FDA для лікування легкої та помірної форм деменції

Донепезил — найбільш часто використовуваний препарат з групи інгібіторів холінестерази, який зареєстрований більше ніж у 100 країнах світу. Його розробка була розпочата в 1983 р. японською фармацевтичною компанією Eisai. З 1996 р. донепезил схвалений FDA для лікування хвороби Альцгеймера, з 1997 р. він почав застосовуватись і в Європі. У більшості країн його схвалено для лікування легкої/помірної деменції при ХА [25]. У США, Канаді Японії — для лікування легкої/помірної/тяжкої деменції при ХА [26].

З 2018 року FDA рекомендує використання донепезилу для лікування симптомів легкої, помірної і тяжкої форм ХА, застосування комбінації донепезилу і мемантину (антагоніст NMDA-рецепторів) — у терапії помірної і тяжкої форм деменції.

В уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги (МОЗ України, 2016) інгібітори АХЕ рекомендовані для лікування легкої і помірної форм деменції альцгеймерівського типу, мемантин — при помірній формі деменції альцгеймерівського типу, коли є непереносимість інгібіторів АХЕ або протипоказання до їх застосування, тяжких форм деменції альцгеймерівського типу і при поведінкових порушеннях при деменції альцгеймерівського типу, зокрема агресії/ажитації [24].

Також є достатньо підстав для застосування донепезилу і при інших захворюваннях, що перебігають з розвитком деменції. Так, показана його ефективність при хворобі тілець Леві [27, 28], черепно-мозковій травмі [29], судинній деменції [30] і хворобі Паркінсона з деменцією [31].

Донепезил — похідне піперидину — є високоспецифічним оборотним інгібітором центральної АХЕ. Донепезил переважно інгібує ацетилхолінестеразу, а не бутирилхолінестеразу, що пояснює його кращу переносимість порівняно з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, має більш значну селективність дії

щодо ацетилхолінестерази [32, 33]. При використанні донепезилу рівень екстрацелюлярного ацетилхоліну в гіпокампі й корі головного мозку підвищується, збільшуються рівні екстрацелюлярного норадреналіну і дофаміну, що покращує когнітивні функції і увагу [32].

За деякими експериментальними даними, додатковим механізмом дії донепезилу може бути його здатність підвищувати щільність Н-холінорецепторів у корі головного мозку [20]. Останнє видається досить важливим, оскільки при ХА відзначається зменшення числа постсинаптичних Н-холінергічних рецепторів, з дисфункцією яких певною мірою пов'язують порушення пам'яті та зниження здатності до навчання. Це зменшення кількості Н-холінергічних рецепторів при ХА виникає вже на початкових стадіях захворювання, найбільш значно — у скроневих і лобових відділах головного мозку. Дія на пресинаптичні Н-холінергічні рецептори приводить до активації інших нейромедіаторних систем, дефіцит яких спостерігається при цьому захворюванні, а також зменшує токсичну дію бета-амілоїду на нейрони [34].

Препарат має високу біодоступність (100 %). Пік його концентрації в плазмі крові настає через 3–4 години після перорального прийому. Період напіввиведення становить близько 70 годин, що дозволяє призначати препарат один раз на добу на ніч [35]. Це дуже важливо, оскільки пацієнти з деменцією нерідко не тільки забувають вчасно прийняти призначений препарат або зовсім пропускають його прийом, але й можуть прийняти більшу, ніж призначено лікарем, дозу, що загрожує виникненням виражених побічних ефектів. Так, частота порушень режиму прийому лікарських препаратів у пацієнтів з ХА при прогресуванні захворювання зростає, досягаючи 75 %. Однак спрощення режиму прийому, зокрема призначення одноразового прийому препарату замість дворазового, знижує цей показник на 10–20 %.

Донепезил має порівняно невелику активність щодо периферичної АХЕ і, як правило, добре переноситься. Рекомендована доза для донепезилу становить 5 мг/добу протягом 4 тижнів, а потім підвищується до 10 мг/добу. Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі. Донепезил виводиться нирками в незмінному вигляді й метаболізується цитохромом P450 у печінці. Через відсутність гепатотоксичності застосування препарату не вимагає проведення в процесі терапії досліджень функцій печінки [23]. Мінімальна тривалість терапії становить 3 місяці, максимальна, у разі доброї переносимості, не обмежена і триває, поки зберігається клінічний ефект. Він настає при інгібуванні ацетилхолінестерази (зазвичай її рівень вимірюють в еритроцитах — як сурогатний маркер) на 60 % і більше і досягає плато при інгібуванні на 80–90 % [33]. Середня активність ацетилхолінестерази при використанні донепезилу в дозі 5 мг на добу становить 63,7 % [33].

У кокрейнівському огляді порівнювали переносимість плацебо і донепезилу у 12 дослідженнях за участю 2846 пацієнтів. Було встановлено, що учасники, які отримували донепезил, частіше виходили з досліджень до закінчення лікування порівняно з плацебо — 24

та 20 % відповідно. У другому огляді, який включав 195 200 пацієнтів, було виявлено, що пацієнти із групи донепезилу частіше відчували побічну дію під час досліджень порівняно з плацебо (72 проти 65 %).

Найпоширеніші побічні реакції, що призводили до припинення лікування, були визначені як такі, що виникали у принаймні 2 % пацієнтів і вдвічі або частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо. Серед них найчастіше виникали нудота, діарея та блювання при використанні донепезилу у дозі 10 мг/добу (3, 3, 2 % відповідно).

У відкритому дослідженні, яке тривало 15–30 тижнів, такі побічні реакції, як нудота, діарея, безсоння, втома, блювання, м'язові судороги та анорексія, також найчастіше виникали у групі донепезилу 10 мг/добу (> 5 % порівняно з плацебо). При титруванні дози 10 мг/добу протягом 6 тижнів побічні реакції були на рівні таких у пацієнтів, які отримували 5 мг/добу.

Ефективність і безпека донепезилу для лікування легкої/помірної форми хвороби Альцгеймера

У даний час застосування донепезилу розглядається як один з провідних методів терапії ХА (препарат першої лінії) [20, 36]. Його ефективність і безпека доведені результатами численних клінічних досліджень.

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні S. Rogers et al., що проводилося протягом 24 тижнів, взяли участь близько 900 пацієнтів з легкою/помірною ХА, які приймали донепезил або плацебо [37]. Оцінка когнітивних функцій проводилась за допомогою шкали ADAS-Cog.

Результати дослідження показали, що застосування донепезилу вірогідно покращує когнітивні функції хворих. Протягом лікування стан більшості (80 %) пацієнтів, які отримували донепезил, покращився або залишився на початковому рівні. Аналогічний терапевтичний ефект мав місце тільки для 30 % хворих контрольної групи, які отримували плацебо. Була встановлена більш висока ефективність дозування 10 мг/добу препарату порівняно з 5 мг/добу. Дослідники відзначили, що позитивний ефект препарату порівняно з плацебо зберігався протягом 6 тижнів після завершення прийому донепезилу.

В. Winblad et al. [39] оцінювали довгострокову клінічну ефективність і безпеку донепезилу порівняно з плацебо протягом 1 року у 286 пацієнтів з ХА легкого і середнього ступеня тяжкості. Хворі з можливою або ймовірною ХА в п'яти країнах північної Європи отримували донепезил (5 мг/день протягом 28 днів, потім 10 мг/день) або плацебо. Дослідження завершили 66,9 % пацієнтів, які отримували донепезил, і 67,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. При оцінці симптомів деменції за шкалою GBS на 24, 36 і 52-му тижні була продемонстрована перевага донепезилу порівняно з плацебо. Також користь донепезилу спостерігалася в когнітивній і повсякденній діяльності (ADL).

К. Rockwood et al. [9] виконали мультицентрове 52-тижневе відкрите дослідження у хворих з легкою/

помірною стадією ХА. При цьому вдалося визначити актуальні мішені позитивної терапевтичної дії донепезилу залежно від оцінки, даної лікарем або опікуном хворого. За оцінкою клініциста терапевтичними мішенями донепезилу є: когнітивні функції (85 % усіх хворих); функціональні можливості пацієнтів (68 %); порушення поведінки (57 %); соціальна взаємодія (52 %); дозволя (20 %).

Доглядачі також оцінили терапевтичні мішені донепезилу: функціональну активність (86 %); пізнавальні функції (83 %); дозволя (76 %); поведінку (57 %); соціальну взаємодію (49 %).

В огляді J.S. Birks [38], у який були включені 16 досліджень і 4365 пацієнтів з легкою/помірною ХА, оцінювалися когнітивні функції і загальний клінічний стан пацієнтів при використанні донепезилу або плацебо. Через 24 тижні спостерігалася статистично значуще поліпшення когнітивних функцій як для 5 мг, так і для 10 мг донепезилу порівняно з плацебо (за шкалою ADAS-Cog –2,02 і –2,92 бала відповідно). Крім того, за оцінкою лікаря, у групах донепезилу 5 мг і 10 мг відзначалося деяке поліпшення загального клінічного стану порівняно з плацебо через 12 і 24 тижні. Користь від лікування донепезилом також була помічена щодо показників повсякденної активності й поведінки.

У дослідженні, яке тривало 30 тижнів, взяли участь 473 пацієнти з легкою/помірною ХА. Усі вони були розподілені на 3 групи: 1-ша група приймала 24 тижні донепезил 5 мг, 6 тижнів — плацебо; 2-га — 4 тижні донепезил 5 мг, 20 тижнів — донепезил 10 мг, 6 тижнів — плацебо; 3-тя — 30 тижнів плацебо. Після 24 тижнів лікування за когнітивною шкалою оцінки ADAS-Cog середні відмінності в показниках змін становили: –2,8 бала для донепезилу 5 мг/день і плацебо і –3,1 бала для донепезилу 10 мг/день і плацебо. Через 6 тижнів на плацебо пацієнти, які були на донепезилі, не відрізнялися від тих, які отримували лише плацебо протягом 30 тижнів (рис. 1).

За 24 тижні лікування за шкалою загального враження від змін CIBIC+ середня різниця балів донепезил/плацебо становила: 0,35 од. для донепезилу 5 мг/день і плацебо і 0,39 од. для донепезилу 10 мг/день і плацебо. Відмінності були статистично значущими (рис. 2).

У другому дослідженні за участю 365 пацієнтів з легкою/помірною ХА тривалістю 6 місяців проводився аналіз ефективності лікування донепезилом 5 і 10 мг/добу [40]. Оцінка результатів здійснювалася шляхом об'єднання 3 критеріїв: за шкалою ADAS-Cog (показник когнітивної функції), шкалою для оцінки стану пацієнта лікарем або особами, які доглядають за пацієнтом (шкала CIBIC+, показник загальної функції), підшкалою для оцінки повсякденної активності при клінічних ознаках деменції (ADCS-ADL-sev). Визначався показник здатності виконувати суспільні справи, домашню роботу, улюблені справи й обслуговувати себе. Було показано, що залежно від дози донепезил спричиняв статистично вірогідне збільшення відносної кількості пацієнтів, у яких виникала реакція на лікування.

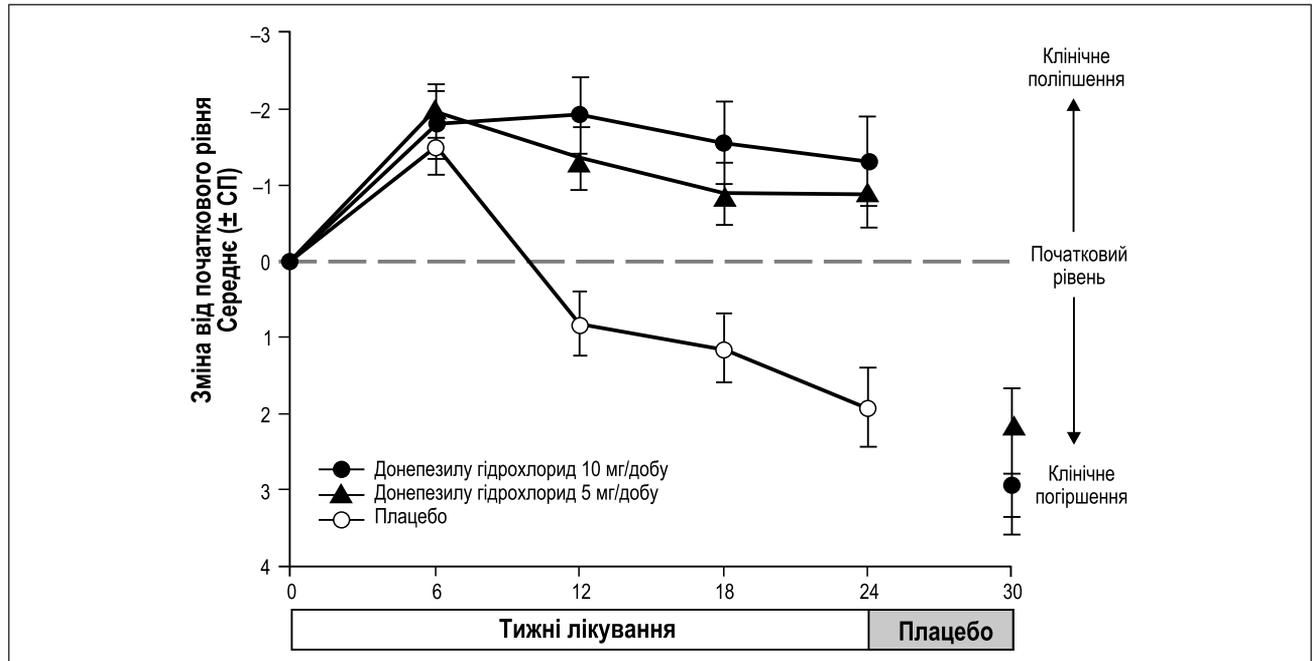


Рисунок 1. Оцінка ефективності лікування за шкалою ADAS-Cog

Метою аналізу, проведеного вченими Великої Британії та опублікованого у 2018 році в Кокрейнівській базі даних систематичних оглядів, була оцінка клінічної ефективності й безпеки донепезилу в людей з легкою, помірною або тяжкою деменцією при хворобі Альцгеймера, а також порівняння ефективності й безпеки різних доз цього лікарського засобу для формування оптимальних клінічних рекомендацій [41].

У цей огляд були включені тільки рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження, у яких лікування різними дозами донепезилу здійснювалося в людей з легкою, помірною або тяжкою деменцією через хворобу Альцгеймера протягом 12 тижнів або більше.

Тридцять досліджень за участю 8257 пацієнтів відповідали критеріям включення в огляд. Учасники 21 дослідження мали легкий і помірний ступінь деменції, 5 — середній і тяжкий, 4 — тяжкий ступінь.

Метааналіз виявив переваги щодо когнітивної функції, виміряної за допомогою шкали оцінки когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера ADAS-Cog, при застосуванні більш високої дози донепезилу порівняно з плацебо протягом 12 і 24 тижнів терапії. Коротка оцінка когнітивних функцій за шкалою MMSE показала подібні результати на користь донепезилу в більш високому дозуванні порівняно з плацебо протягом 12, 24–26 і 52 тижнів терапії, а також донепезилу в дозі 5 мг/добу протягом 24 тижнів. Крім того,

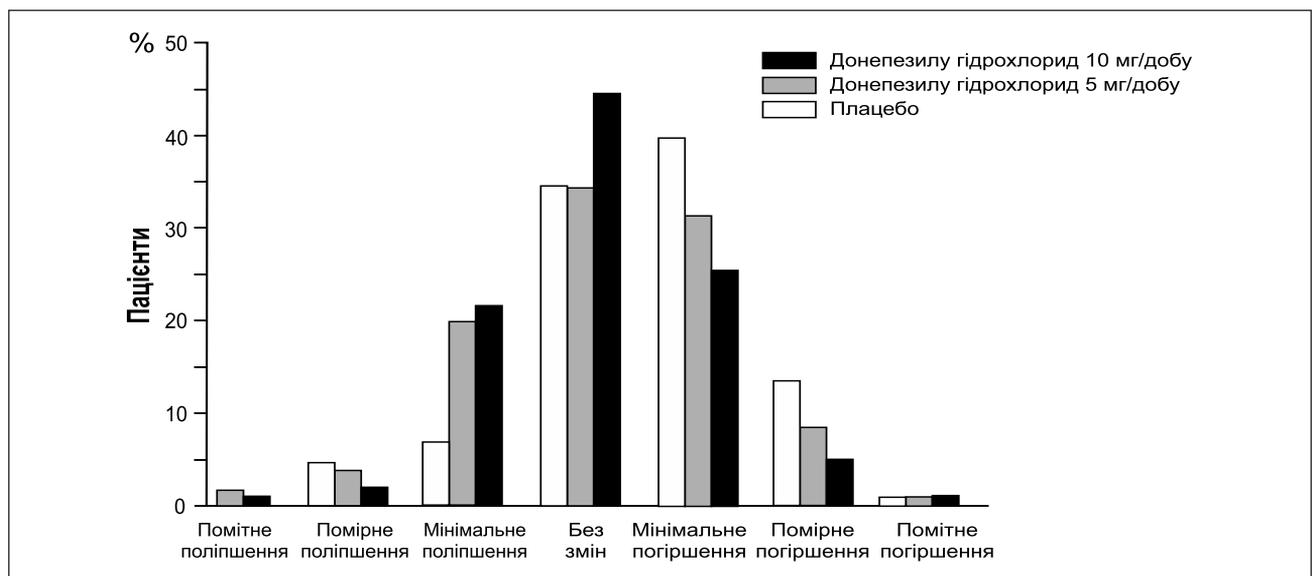


Рисунок 2. Оцінка ефективності лікування за шкалою CIBIC+

метааналіз виявив користь щодо когнітивної функції, яка була виміряна за допомогою шкали оцінки когнітивних функцій при тяжкій деменції — SIB, завдяки прийому донепезилу в низькій і більш високій дозі протягом 24 тижнів.

Виявлено одне дослідження для оцінки діяльності в повсякденному житті з використанням шкали оцінки прогресуючого погіршення PDS. Доза 10 мг/добу донепезилу показала перевагу порівняно з плацебо протягом 52 тижнів терапії (MD 3,80; 95% довірчий інтервал 1,70–5,90; $p = 0,0004$; 1 дослідження, 276 учасників).

У двох інших дослідженнях активність у повсякденному житті оцінювалася з використанням шкали оцінки непрацездатності при деменції DAD і шкали інструментальної активності в повсякденному житті/шкали оцінки здатності до самообслуговування IADL. Виявлено докази користі 10 мг/добу донепезилу протягом 24 тижнів.

Не було виявлено відмінностей між донепезилом і плацебо щодо поведінкових симптомів і якості життя, виміряних за такими шкалами:

— нейропсихіатричний огляд (NPI). Середня відмінність MD $-1,62$ (95% ДІ від $-3,43$ до $0,19$; 1035 учасників, 4 дослідження);

— шкала поведінки при ХА (BEHAVE-AD). Середня відмінність MD $0,4$ (95% ДІ від $-1,28$ до $2,08$; 194 учасники, 1 дослідження);

— шкала оцінки якості життя (QoL). Середня відмінність MD $-2,79$ (95% ДІ від $-8,15$ до $2,56$; 815 учасників, 2 дослідження).

Донепезил мав низьку частоту розвитку серйозних побічних ефектів. У дослідженнях повідомлялося про виникнення 53 різних побічних ефектів, включно з нудотою, блюванням і діареєю. Їх поява була пов'язана із застосуванням дози донепезилу 10 мг/добу порівняно з 5 мг/добу або плацебо. Метааналіз випадків летальності не показав різниці між групами, які приймали донепезил 5 мг/добу і плацебо, 10 мг/добу і плацебо протягом 12, 24–26 і 52 тижнів.

Отже, пацієнти з легкою/помірною ХА, які приймали донепезил у дозі 10 мг/день протягом 6 місяців, почувалися краще, ніж особи, які приймали плацебо, за параметрами когнітивного функціонування — мислення й запам'ятовування, керування щоденною діяльністю за загальним враженням підготовленого доглядача.

Дослідження комбінованого застосування препаратів донепезил + мемантин

Деякі прохолінергічні побічні ефекти інгібіторів холінестерази можуть бути зменшені при одночасному застосуванні мемантину. Мемантин як неконкурентний низькоафінний антагоніст глутаматних NMDA-рецепторів рекомендований при деменції [51]. Його механізм дії може бути пов'язаний із модулюванням глутаматергічної передачі, що опосередковує кортикальні й кортико-субкортикальні взаємозв'язки в головному мозку.

Додавання мемантину до раніше призначеного донепезилу підвищує ефективність терапії і є безпечним для пацієнтів з ХА. Це показано у 24-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні, яке було проведено D. Weusker et al. [53]. У дослідження були включені 404 пацієнти з помірною і тяжкою стадією ХА, яким до стабільно призначеного донепезилу додавали мемантин у дозі 20 мг на добу. При переведенні на комбіновану терапію відзначено поліпшення в когнітивній, функціональній, поведінковій сферах, а також поліпшення за загальною шкалою клінічного враження [53].

С.Н. van Dyck et al. [52] опублікували дані рандомізованого клінічного дослідження, яке продемонструвало безпеку, добру переносимість та ефективність комбінованої терапії при помірній і тяжкій ХА, при якій пацієнти отримували стабільні дози донепезилу протягом двох років, продовжували терапію донепезилом і згодом були рандомізовані для отримання (після титрування) мемантину 10 мг двічі на день або плацебо [52]. Комбінована терапія була пов'язана зі значно кращими результатами щодо показників когнітивних функцій порівняно з прийманням плацебо, вищою частотою завершення дослідження і кращою переносимістю лікування.

Дослідження A. Atri et al. [54] об'єднало дані 1408 пацієнтів із середньою і тяжкою формою ХА, включених до чотирьох шестимісячних рандомізованих досліджень монотерапії мемантином ($n = 570$) і додаткової терапії (підгрупа донепезилу: $n = 847$). Зміни площі під кривою (ППК) за показниками когнітивних функцій (SIB), функціональності (ADCS-ADL19), поведінки (NPI), загального стану (CIBIC+) і зведеного індексу (4D-CI: усі чотири показники рівноважені) були розраховані з використанням правила трапеції і оцінені за допомогою коваріантного аналізу (ANCOVA) (двосторонній рівень значущості = 0,05). Результати аналізу ППК порівнювалися зі змінами показників «від візиту до візиту» щодо вихідного рівня з використанням змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM).

Шість місяців монотерапії плацебо супроводжувалися значним кумулятивним погіршенням усіх результатів. Комбінація мемантин + донепезил показала статистично більш значуще поліпшення ППК за критеріями SIB, NPI і CIBIC+ порівняно з поєднанням плацебо + донепезил (SIB: 68,4 проти 32,0; $P = 0,019$; NPI: $-74,3$ проти $-28,2$; $P = 0,003$; CIBIC+: $-2,5$ проти $1,4$; $P = 0,006$) і монотерапією мемантином (SIB: 68,4 проти 12,0; $p < 0,001$; NPI: $-74,3$ проти $-7,4$; $P < 0,001$; CIBIC+: $-2,5$ проти $2,7$; $P < 0,001$). Різниця за критерієм ADCS-ADL19 була статистично незначущою: мемантин + донепезил (1,4) проти плацебо + донепезил ($-0,9$); $p = 0,407$; проти монотерапії мемантином ($-12,2$), $p = 0,310$. Аналіз зведеного індексу продемонстрував значні кумулятивні переваги комбінації мемантин + донепезил (630,0) перед поєднанням плацебо + донепезил (344,7; $p < 0,001$) і монотерапією мемантином (152,1; $p < 0,001$). Комбінація мемантину й донепезилу мала адитивний ефект.

Цей великий об'єднаний аналіз площі під кривою, проведений з використанням даних рандомізованих досліджень ХА середнього і тяжкого ступеня, забезпечує вірогідне підтвердження доброго сумарного клінічного ефекту при додаванні мемантину до постійного прийому донепезилу. Ефект є адитивним і, на відміну від ефекту монотерапії, продовжує накопичуватися протягом шести місяців лікування, а його вираженість як мінімум на 50 % вище, ніж у монотерапії. Крім того, було показано, що додавання мемантину в схему лікування пацієнтів, які приймають донепезил, є безпечним, комбінація препаратів добре переноситься.

Місце донепезилу в лікуванні судинної деменції

У даний час показано, що донепезил ефективний не тільки при ХА, але й при судинній деменції [46]. На користь концепції ацетилхолінергічного дефекту при судинній деменції свідчать не тільки клінічні, але й експериментальні й патоморфологічні дані [45]. У спеціально виведеної лінії шурів зі спадковою схильністю до артеріальної гіпертензії та інсультів (експериментальна модель судинної деменції) виявляється значне зменшення ацетилхоліну і холіну в корі головного мозку, гіпокампі й цереброспінальній рідині [45]. За даними автопсії, у пацієнтів із судинною деменцією спостерігається ацетилхолінергічний дефіцит у корі, гіпокампі й стріатумі, а також зниження концентрації ацетилхоліну при помертвому дослідженні церебро-спінальної рідини [45]. Крім того, підкіркові судинні вогнища можуть призводити до центрального ацетилхолінергічного дефекту навіть у разі відсутності супутніх альцгеймерівських змін. Центральні холінергічні структури, збереження яких вкрай важливе в здійсненні когнітивних функцій, схильні до ураження в умовах ішемії, при цьому атрофія гіпокампа може виявлятися в пацієнтів із судинною деменцією навіть за відсутності супутньої ХА [45].

D. Goldsmith і L. Scott [46] вважають доцільним призначення донепезилу при судинній деменції. Наявні дані свідчать про поліпшення стану хворих порівняно з прийомом плацебо, при цьому дозування 5 і 10 мг на добу добре переносяться хворими [47]. Це поліпшення було відзначено D. Wilhineson і співавт. [40] як на когнітивних тестах (MMSE, ADAS-Cog), так і за шкалами загального враження про динаміку стану хворого (CIBIC+). Важливо підкреслити, що у включених в це дослідження хворих були переконливі ознаки судинного, а не первинно-дегенеративного (альцгеймерівського) ураження головного мозку (наявність вираженого системного атеросклерозу, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, вказівка на гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, високий бал за модифікованою шкалою Хачинського, раптовий початок захворювання і його ступінчасте прогресування).

За даними кокрейнівського огляду [48], який ґрунтувався на результатах застосування донепезилу протягом 24 тижнів у дозах від 5 до 10 мг на добу порівняно з плацебо, у 1219 хворих з можливою або

ймовірною судинною деменцією на тлі терапії цим препаратом відзначені кращі результати в когнітивній сфері за шкалами ADAS-Cog і MMSE. При цьому використання більш високих доз донепезилу приводило до більш значного поліпшення за шкалою CDR (Clinical Dementia Rating), а також збільшення активності хворих у повсякденному житті.

Ефективність донепезилу в лікуванні деменції з тільцями Леві

Фармакотерапія деменції з тільцями Леві є однією з найскладніших проблем, що обумовлено поєднанням когнітивних, психоневрологічних, вегетативних і моторних порушень.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні E. Mori et al. [50] взяли участь 140 пацієнтів з ДТЛ із 48 спеціалізованих центрів у Японії. Усі вони були рандомізовані для отримання плацебо або 5/10 мг донепезилу щодня протягом 12 тижнів. Вплив на когнітивні функції оцінювали за допомогою обстеження психічного стану (MMSE), зміни в поведінці — за допомогою шкали NPI, навантаження на вихователів — за допомогою інтерв'ю (Zarit Caregiver Burden).

Донепезил у дозах 5 і 10 мг/добу значно перевершував плацебо за обома показниками MMSE (5 мг: середня різниця 3,8; 95% ДІ 2,3–5,3; $p < 0,001$; 10 мг: середня різниця 2,4; 95% ДІ 0,9–3,9; $p = 0,001$). Також відзначалося поліпшення в поведінкових показниках ($p < 0,001$) при прийомі 5 і 10 мг/добу і навантаженні на осіб, які здійснюють догляд ($p = 0,004$), при прийомі 10 мг/добу.

Довгострокова ефективність і безпека 10 мг донепезилу в пацієнтів з деменцією тілець Леві була підтверджена у 52-тижневому дослідженні III фази [49]. Воно складалося з 16-тижневого рандомізованого плацебо-контрольованого і 36-тижневого відкритого розширеного дослідження. З 142 пацієнтів з ДТЛ, включених у фазу рандомізованого контрольованого дослідження (три групи: плацебо, 5 і 10 мг), 110 перейшли до відкритого етапу. Група плацебо фази рандомізованого контрольованого дослідження розпочала активне лікування на 16-му тижні, а активні групи підтримували призначене лікування й дози до 24-го тижня. Через 24 тижні всі пацієнти отримували 10 мг донепезилу. Оцінювався психічний стан (MMSE) для визначення когнітивних функцій і поведінкові симптоми (NPI) пацієнтів. Оцінка безпеки включала реєстрацію небажаних явищ (НЯ).

Дослідження завершили 100 осіб. Поліпшення когнітивних функцій зберігалося протягом 52 тижнів (MMSE на 52-му тижні в дозі 10 мг: $2,8 \pm 3,5$ (середнє \pm стандартне відхилення); $P < 0,001$; парний t-критерій Стьюдента). У тих, хто отримував плацебо на етапі рандомізованого контрольованого дослідження, після початку активного лікування спостерігалося поліпшення. NPI покращувався в усіх групах протягом усього дослідження, включно з періодом плацебо. У групі, яка приймала 5 мг, без помітного поліпшення

когнітивних або поведінкових функцій на 24-му тижні, подальше поліпшення спостерігалось після збільшення дози до 10 мг. Частота будь-яких НЯ не збільшувалася з плином часу.

Отже, результати рандомізованих клінічних досліджень, що були присвячені донепезилу, підтверджують його сприятливий вплив на когнітивні функції при деменції з тільцями Леві.

Дисперговані таблетки донепезилу в Україні

В Україні доступні дисперговані таблетки донепезилу, що розпадаються в ротовій порожнині, або таблетки для розсмоктування. Ця лікарська форма доступна для обмеженого діапазону медичних препаратів. Форма відрізняється від традиційних таблеток, оскільки розроблена для розсмоктування на язичку. Переваги диспергованих таблеток донепезилу безсумнівні: їх легко вживати, тому вони зручні у використанні в педіатрії, геріатрії та психіатрії; вони зручні у використанні для пацієнтів похилого віку, після перенесеного інсульту, прикутих до ліжка, з нирковою недостатністю, пацієнтів, які відмовляються ковтати чи мають дисфагію — проблеми з ковтанням; мають підвищену біодоступність, що гарантує швидше всмоктування, а завдяки всмоктуванню до потрапляння в шлунок дія препарату настає швидше; не потребують води, що може краще підходити для людей з обмеженими можливостями, прикутих до ліжка; можливість застосування у випадках, де є питання із згодою на лікування, тому форма з більшою біодоступністю краще гарантує, що препарат буде вжито.

Висновки

— Деменція є однією з основних причин інвалідності й залежності серед людей похилого віку в усьому світі. Вона справляє фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на людей, які страждають від цієї патології, але й на людей, які здійснюють догляд за ними, на сім'ї і суспільство в цілому.

— Одним з основних шляхів компенсації холінергічної дисфункції при деменції є використання інгібіторів ацетилхолінестерази. У даний час інгібітори АХЕ розглядаються як препарати першої лінії терапії ХА. Найбільш часто використовуваний препарат із групи інгібіторів холінестерази — донепезил, який зареєстрований більше ніж у 100 країнах світу. FDA рекомендує використання донепезилу для лікування симптомів легкої і помірної форм ХА.

— Донепезил переважно інгібує ацетилхолінестеразу, а не бутирилхолінестеразу, що пояснює його кращу переносимість порівняно з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, і має більш значну селективність дії щодо ацетилхолінестерази. Додатковим механізмом дії донепезилу може бути його здатність підвищувати щільність Н-холінорецепторів у корі головного мозку, що приводить до активації інших нейромедіаторних систем, дефіцит яких спостерігається при цьому захво-

руванні, а також зменшує токсичну дію бета-амілоїду на нейрони. Препарат показав свою ефективність як щодо когнітивного функціонування хворих на легку/помірну ХА, так і щодо корекції поведінкових порушень у багатьох рандомізованих дослідженнях, у тому числі в кокрейнівському огляді.

— Додавання мемантину до раніше призначеного донепезилу підвищує ефективність терапії і є безпечним для пацієнтів з помірно/тяжкою ХА. При переведенні на комбіновану терапію відзначено поліпшення в когнітивній, функціональній, поведінковій сферах, а також поліпшення за загальною шкалою клінічного враження.

— Ефективність донепезилу доведена при судинній деменції і деменції з тільцями Леві.

— Препарат донепезилу в Україні — дисперговані таблетки, що розпадаються в ротовій порожнині, або таблетки для розсмоктування. Переваги цієї форми безсумнівні: їх легко вживати, тому вони зручні у використанні в педіатрії, геріатрії та психіатрії; вони зручні у використанні для пацієнтів похилого віку, після перенесеного інсульту, прикутих до ліжка, з нирковою недостатністю, пацієнтів, які відмовляються ковтати чи мають дисфагію — проблеми з ковтанням; мають підвищену біодоступність, що гарантує швидше всмоктування, а завдяки всмоктуванню до потрапляння в шлунок дія препарату настає швидше; не потребують води, що може краще підходити для людей з обмеженими можливостями, прикутих до ліжка; можливість застосування у випадках, де є питання зі згодою на лікування, тому форма з більшою біодоступністю краще гарантує, що препарат буде вжито.

Список літератури

1. Graham N.L., Emery T., Hodges J.R. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004. 75(1). 61-71.
2. Diamond P.T. Rehabilitative management of post-stroke visuo-spatial inattention. *Disabil. Rehab.* 2001. 23(10). 407-412.
3. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
4. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. <https://cdn.website-editor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf>.
5. Копчак О.О. Поведінкові розлади у пацієнтів з деменцією: клініка, діагностика та лікування. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. Вип. 8. № 94. С. 44-50.
6. ICD-11. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 revision. <https://psychiatr.ru/news/181?fbclid=IwAR3wouSX1wMXN6snMhCKKdefyGoqZjCsRDMH1SmptjUaF1MW20HeUeXxsPkI>.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-V-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013.
8. Демченко А.В. Сучасні аспекти діагностики та лікування деменції. *НейроNEWS*. 2020. № 2(112). С. 35-40.
9. Кількість людей з деменцією зростає, але їм приділяється мало уваги. <https://news.un.org/ru/story/2021/09/1409232>.

10. Lobo A., Launer L., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. *Neurology*. 2000. 72. 310-314.
11. Слободін Т.М. Деменція: чи готові ми до нової пандемії? *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021. № 11–12 (504–505).
12. Козьолкін О.А., Ревенько А.В., Медведкова С.О. Алгоритм діагностики та лікування деменції. *Запоріжжя*, 2021.
13. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2020. 396. Aug. 8.
14. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci*. 2003. Vol. 5. P. 27-34.
15. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. Vol. 19. P. 313-319.
16. Grossberg G.T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioural symptoms and their treatment. *Int. Psychogeriatr*. 2002. Vol. 14. Suppl. 1. P. 27-49.
17. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? *Curr. Med. Res. Opin*. 2009. Vol. 25. P. 2439-2446.
18. Бурчинський С.Г. Вікзалежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. *Рац. фармакопер*. 2010. № 2. С. 30-33.
19. Anand A., Patience A.A., Sharma N. et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Eur. J. Pharmacol*. 2017. Vol. 815. P. 364-375.
20. Delrieu J., Piau A., Caillaud C. et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2011. 25. 213-26.
21. Forette F., Boller F. Drug development in Alzheimer's Disease. In: Gauthier S. (ed). London: Martin Dunitz, 1988. 1-15.
22. Schneider L.S. New therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*. 1996. 57 (Suppl. 14). 30-6.
23. Yamanishi Y., Ogura H., Kosasa T. et al. Inhibitory action of E2020, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on cholinesterase: comparison with other inhibitors. New York: Plenum Press, 1990. 2. 409-13.
24. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Деменція. Затверджено наказом МОЗ України 19.07.2016 № 736.
25. Whitehead A., Perdomo C., Pratt R.D., Birks J., Wilcock G.K., Evans J.G. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004. 19(7). 624-633.
26. Adlimoghaddam A., Neuendorff M., Roy B., Albeni B.C. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2018. 24(10). 876-888.
27. Barrett M.J., Cloud L.J., Shah H., Holloway K.L. Therapeutic approaches to cholinergic deficiency in Lewy body diseases. *Expert Rev. Neurother*. 2020. 20(1). 41-53.
28. Tahami Monfared A.A., Meier G., Perry R., Joe D. Burden of Disease and Current Management of Dementia with Lewy Bodies: A Literature Review. *Neurol. Ther*. 2019. 8(2). 289-305.
29. Ballesteros J., Güemes I., Ibarra N., Quemada J.I. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review. *J. Head Trauma Rehabil*. 2008. 23(3). 171-180.
30. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen. Res*. 2019. 14(5). 805-816.
31. Meng Y.H., Wang P.P., Song Y.X., Wang J.H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2019. 7(3). 1611-1624.
32. Dooley M., Lamb H.M. Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*. 2000. 16. 199-226.
33. Goldsmith D.R., Scott L.J. Donepezil in vascular dementia. *Drugs Aging*. 2003. 20. 1127-1136.
34. Bourin M., Ripoll N., Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin*. 2003. 19. 3. 1-9.
35. Orgogozo J.-M. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs. In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances*. Ed. by K. Iqbal, B. Winblad. Bucharest: Ana Aslan, 2003. 663-675.
36. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol*. 2010. 17. 1236-1248.
37. Rogers S.L., Friedhoff L.T., and Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*. 1996. 7. 293-303.
38. Birks J.S., Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003. 3. CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.
39. Winblad B., Egedal K., Soininen H. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001. 57. 489-495.
40. Інструкція із застосування препарату Донекс®. <https://compendium.com.ua/info/557472/824780>.
41. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018. 6. CD001190.
42. Jones R.W., Soininen H., Hager K. et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004. 19. 58-67.
43. Wilkinson D., Passmore A.P., Bullock R. et al. A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Pract*. 2002. 56. 441-446.
44. Desmond D.W. Vascular dementia. *Clin. Neurosci Res*. 2004. 3. 437-448.
45. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004. 35. 1010-1017.
46. Goldsmith D.R., Scott L.J. Donepezil in vascular dementia. *Drugs Aging*. 2003. 20. 1127-1136.
47. Wilkinson D., Doody R., Helme R. et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003. 61. 479-486.
48. Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. Issue 1. CD004395. DOI: 0.1002/14651858.CD004395.pub2.
49. Mori E., Ikeda M., Nagai R., Matsuo K., Nakagawa M., Kosaka K. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015. Vol. 7. № 5.

50. Mori E., Ikeda M., Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 2012. 72(1). 41-52.

51. Бачинська Н.Ю., Рожeluk І.Ф., Холін В.О. та ін. Ефективність лікування мемантину гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського.* 2015. Вип. 3. № 1. С. 58-64.

52. van Dyck C.H. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007. Vol. 21. P. 136-143.

53. Weycker D., Taneja C., Edelsberg J. et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. 23. 1187-1197.

54. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008. 22. 209-221.

UA-DONE-PUB-042023-005

Підготувала Тетяна Чистик ■

T.V. Chistik

Donepezil in dementia: proven efficacy and safety of treatment

Abstract. The leading neurochemical mechanism of dementia development is pronounced degeneration of cholinergic neurons and, accordingly, a significant decrease in the level of acetylcholine in the cortex and subcortical structures, which directly correlates with the severity of cognitive deficits and psychopathological symptoms. One of the main ways to compensate for cholinergic dysfunction is the use of donepezil, the acetylcholinesterase inhibitor, which is

FDA-approved as a first-line drug for the treatment of mild/moderate Alzheimer's disease. Also, its use is effective in the therapy of vascular dementia and dementia with Lewy bodies, which has been proven in randomized clinical trials. With moderate/severe Alzheimer's disease, it is advisable to prescribe combined therapy — donepezil + memantine.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; donepezil; memantine

UDC 616.8-002.6:616.832-004:612.824]-036-071-048.56-074(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.2.2023.998>S.O. Makarov¹, O.I. Kalbus¹, Yu.V. Bukreiva¹, V.I. Pashkovsky²¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine²Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Case report of neurosyphilis with intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies

Abstract. A clinical case is described which occurred in the practice of the Department of Neurology 1 of the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Using the patient's case history as an example, some possible difficulties in a differential diagnosis of neurosyphilis and demyelinating diseases are shown, peculiarities of laboratory diagnosis of the former are highlighted and reviewed, and also the diagnostic importance of identification of antibody synthesis type during a cerebrospinal fluid analysis for detecting oligoclonal bands is explained. The article contains a brief overview of the works related to modern views on the place and role of the cerebrospinal fluid analysis for a diagnosis and a differential diagnosis of diseases of the nervous system, for studying the types of antibody synthesis in the blood serum and in the cerebrospinal fluid, as well as to some aspects of diagnosing syphilis.

Keywords: oligoclonal bands; neurosyphilis; multiple sclerosis; types of oligoclonal antibody synthesis; cerebrospinal fluid

A cerebrospinal fluid (CSF) analysis is an important diagnostic method to screen for the presence many neurologic diseases. The lumbar puncture with subsequent cerebrospinal fluid analysis is used in bacterial meningitis and meningoencephalitis, multiple sclerosis (MS), autoimmune encephalitis, paraneoplastic neurological syndromes, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, mono- and polyneuritis of the cranial nerves, systemic inflammatory/autoimmune processes with the involvement of the nervous system, benign intracranial hypertension, subarachnoid haemorrhage, Creutzfeldt-Jakob disease, Alzheimer's disease [1].

In inflammatory diseases of the central nervous system (CNS), the process occurs intrathecally; it is the cerebrospinal fluid where an isolated synthesis of immunoglobulins followed by a change in their clonality takes place. The discovery of oligoclonal bands of immunoglobulin G (IgG) in the CSF was an important step forward in the understanding of MS and other inflammatory diseases of the central nervous system [1, 2]. The separation of IgG molecules produced by different clones of B cells has been impossible until the agarose gel electrophoresis was introduced in 1950 [3, 4].

The key observation which led to the discovery of oligoclonal bands is dated 1959 when Karcher, van Sande, and Lowenthal [4] reported the separation of gamma globulins into fractions using the agarose gel electrophoresis in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. In 1960, the same group of researchers found oligoclonal bands in patients with trypanosomiasis, neurosyphilis, and MS [3, 4].

The isoelectric focusing technique with subsequent immunoblotting was developed by Geoff Keir in 1990 [3]. Due to the fact that IgG molecules are visualized as thin bands, the method of isoelectric focusing was named the oligoclonal band assay. The test is qualitative since the band count in the oligoclonal type of immunoglobulin synthesis is not done as it has no clinical significance. The essence of the isoelectric focusing consists in the comparison of clonality of immunoglobulins in the cerebrospinal fluid and in the blood serum because in systemic autoimmune and infectious processes, immunoglobulin penetrates the blood-brain barrier (BBB) to get to both the cerebrospinal fluid and the blood serum. The presence of oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid is not an absolute specific criterion of MS as it can also be found in infectious or autoimmune diseases [2, 4]. For

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neuroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Макаров Сергій Олександрович, доктор філософії, асистент кафедри неврології, Дніпровський державний медичний університет, пл. Соборна, 14, м. Дніпро, 49005, Україна; e-mail: makarov295062@gmail.com; контактний тел.: +38 (063) 215 75 97.

For correspondence: Serhii Makarov, PhD, Assistant Professor of Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Soborna Sq., 14, Dnipro, 49005, Ukraine; e-mail: makarov295062@gmail.com; phone: +38 (063) 215 75 97.

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

the analysis and interpretation of results of an oligoclonal band test, the classification of synthesis types according to Andersen [5] is used which singles out 5 patterns of the immunoglobulin synthesis:

— type 1 — normal pattern: diffuse polyclonal distribution of IgG in the cerebrospinal fluid and the blood (no intrathecal IgG synthesis);

— type 2 — oligoclonal bands unique to the cerebrospinal fluid (the presence of intrathecal IgG synthesis characteristic of a subacute/chronic immunoinflammatory process in the CNS together with the immune response of the intrathecal distribution);

— type 3 — mixed pattern: the presence of oligoclonal bands unique to the cerebrospinal fluid plus the presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid and in the blood (the presence of intrathecal IgG synthesis characteristic of an acute/subacute immunoinflammatory process in the CNS together with a systemic immune response);

— type 4 — mirror pattern: oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid and in the blood are identical (no intrathecal IgG synthesis characteristic of a systemic immunoinflammatory process with or without the involvement of the CNS and with a systemic production of oligoclonal bands);

— type 5 — paraprotein pattern: oligoclonal bands in the blood and in the cerebrospinal fluid are identical like in type 4 but are characterized by a regular periodic sequence and a decrease in intensity — monoclonal type (no intrathecal IgG synthesis, the presence of monoclonal gammopathy).

For MS, the synthesis types 2 and 3 are pathognomonic, while type 4 is characteristic of a systemic inflammatory response with the involvement of the BBB in neuroborreliosis, neurosyphilis, Guillain-Barré syndrome, neurologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV), meningoencephalitis, and tuberculosis. The monoclonal type 5 synthesis is indicative of paraneoplastic processes, while the type 1 synthesis is found in persons with no inflammatory changes in the cerebrospinal fluid. Determining intrathecal IgG synthesis indicators as oligoclonal bands is considered to be the main laboratory criterion of MS as a chronic inflammatory disease [5, 7]. However, an inflammatory immune response in MS occurs only outside the BBB that allows finding IgG in the CSF. As an inflammatory process progresses, the “polyclonal” immune response transforms into the “oligoclonal” one that is caused by an increase in the number of immune cell clones reacting with a certain autoantigen. Therefore, the detection of oligoclonal immunoglobulin is indicative of a chronic autoimmune inflammatory process. Although the presence of oligoclonal IgG bands in the CSF is a frequent phenomenon in patients with MS, it has not been totally clarified yet whether there is a link between them and a white matter lesion, intrathecal or meningeal inflammatory changes, and a clinical course [7–9]. Any transitory or progressing pathological process involving the CNS may have symptoms similar to MS [7]. Thus, a differential diagnosis of MS has to be carried out on a broader set of pathologies, with neurosyphilis being one of them [7, 10].

Damage to the nervous system may be observed at any stage of a syphilitic process development [10, 11]. Neuro-

syphilis is diagnosed on the basis of clinical manifestations and changes in the CSF as there is no single highly sensitive and specific test to identify this disease [11, 12].

Often, *Treponema pallidum*, the causative agent of syphilis, also causes neurovascular and/or parenchymal involvement of the nervous system, posing no difficulty in terms of diagnosing. In both cases, pleocytosis with an increase in the gamma globulin level and the presence of oligoclonal bands is observed during a CSF analysis [11, 13]. The presence or absence of plasma antibodies to lipoproteins of treponemas detected using the immunofluorescence reaction has a high sensitivity to syphilis [10, 11]. However, neurosyphilis is known as a “great imitator” and may be manifested in non-specific complaints, be associated with positive treponemal and negative nontreponemal tests as well as cause nonspecific changes in the CSF [14]. In such cases, the diagnostic search broadens, and neurosyphilis is not an obvious diagnosis. More often, the damage to the nervous system by syphilis develops in young people, males, homosexuals, and people infected with the HIV [11, 14]. Early forms of neurosyphilis develop within a few months during the first several years after initial infection and are characterized by an involvement of the meninges and the blood vessels, while its late forms develop within a few years, decades after the infection, and are characterized by an involvement of the parenchyma of the brain and the spinal cord.

For the detection of syphilis, two types of tests are used: treponemal (the fluorescent treponemal antibody absorption, the *Treponema pallidum* particle agglutination assay in the CSF, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) and nontreponemal (the rapid plasma reagin (RPR) test or the cardiolipin antibody test), the serological test for syphilis developed by the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), the toluidine red unheated serum test. Nontreponemal tests in patients with the tertiary (late) syphilis may be non-reactive (negative), while treponemal tests remain reactive at all stages of the disease. The gold standard for diagnosing neurosyphilis is the CSF test for syphilis developed by the VDRL (CSF-VDRL); however, its sensitivity varies from 30 to 70 % [11]. A positive CSF-VDRL test confirms the diagnosis of neurosyphilis but a negative result does not exclude this diagnosis either [15].

To identify neurosyphilis, neuroimaging techniques, in particular, the magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, are applied as well [16]. Cerebral gummata resembling meningiomas and increased signal intensity in the T2 mode or in the diffusion-weighted mode in one or both medial temporal regions resembling herpetic encephalitis [16, 17] are pathognomonic MRI patterns of neurosyphilis.

Case report

Patient B., a Caucasian male aged 40 years, has sought medical attention at the Department of Neurology 1 of the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital in September 2018 complaining of pronounced weakness in the lower limbs, disturbance of movements in them, gait disorder, feeling of numbness in the limbs. As known from the medical records and the anamnestic data, the patient considers himself to be ill since the end of August — beginning

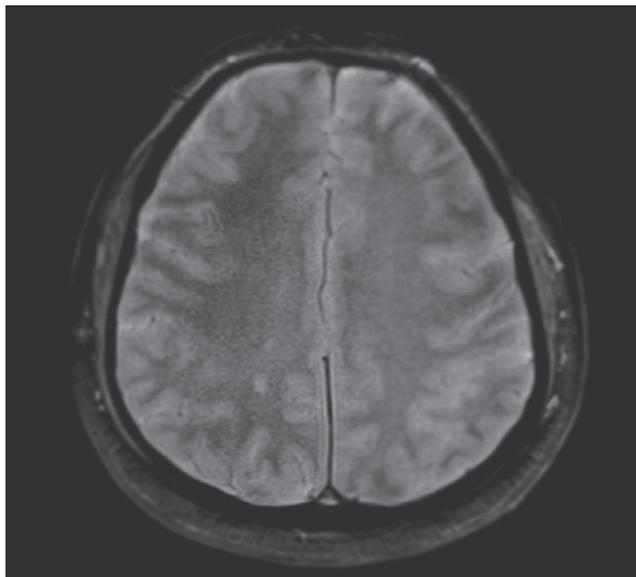


Figure 1. MR scan of the brain in the T2 weighted mode: the hyperintense foci in the occipital and parietal lobes of the right brain hemisphere

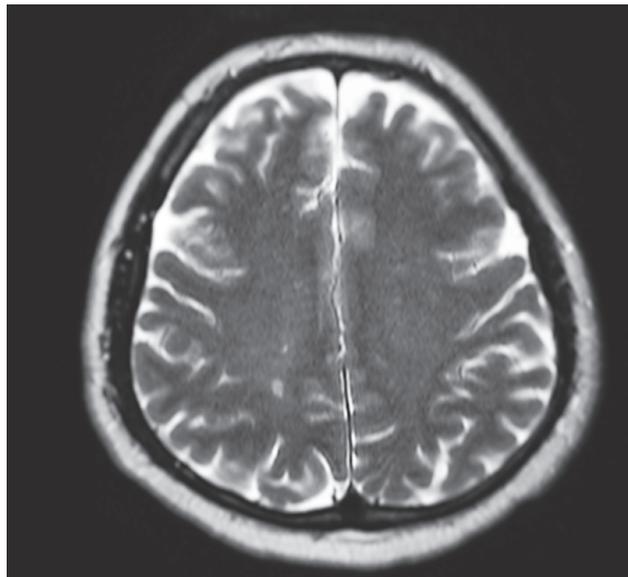


Figure 2. MR scan of the brain in the T2 weighted mode: hyperintense foci in the occipital, frontal, and parietal lobes of the right brain hemisphere and in the parietal lobe of the left brain hemisphere (negative dynamics compared to the examination dated September 2018)

of September 2018 when, not having any health problems, he started to experience the symptoms of weakness in the lower limbs. He consulted a doctor in his place of residence (Kyiv) and was sent to an examination — MRI of the brain and the cervical spinal cord with contrast enhancement. As a result of the conducted study, the foci of a hyperintense MR signal in the T2 and FLAIR modes and of an isointense one — in the T1 mode have been found in the right cerebral hemisphere (Fig. 1) and at the level of C4-C5 segments of the cervical spinal cord.

After relocation, the patient sought medical attention at the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital and was hospitalized to the Department of Neurology 1. Upon admission to the hospital, his neurological status was as follows: the consciousness is clear, the speech is preserved, the cranial nerves are intact; the muscle strength: in the upper limbs: D — 5 points, S — 5 points, in the lower limbs: D — 2.5–3 points, S — 2.5–3 points; the tendon and periosteal reflexes of the upper limbs: S = D, overactive; of the lower limbs — D = S, high; the foot clonus are caused on 2 sides; the Babinski, Oppenheim, Schaeffer, and Chaddock reflexes are present on 2 sides; the muscle tone in the upper limbs: D = S, unchanged, in the lower limbs: D = S, slightly increased due to spasticity; the symptoms of an extrapyramidal system lesion are not observed; the sphere of coordination: the finger-to-nose test is satisfactory, the heel-to-shin test cannot be performed due to the severity of paresis in the lower limbs; the patient is unable to maintain the standing position in the Romberg's test; a decrease in the superficial and deep sensitivity below the C3 innervation level on 2 sides; the meningeal symptoms are absent; the pelvic viscera functions are not disturbed; the patient's walking is assisted, he cannot walk on his own due to the severity of paresis in the lower limbs.

Based on the clinical and radiological picture, a conclusion that the patient had the onset of a demyelinating disease was made according to the McDonald criteria 2017. The treatment was carried out: pulse therapy with the administration of methylprednisolone 1000 mg by intravenous infusions for 5 days. As a result of the treatment, a pronounced positive dynamics expressed in an increase in the muscle strength of the lower limbs to 4 points was observed.

A re-deterioration in the patient's condition has been observed in February 2019 when, being otherwise healthy, he again complained of pronounced weakness in the lower limbs, disturbance of movements in them, coordination and balance disorder worsening at night, a pronounced gait disorder. The patient was rehospitalized to the Department of Neurology 1 of the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Upon admission, his neurological status was as follows: the consciousness is clear, the speech is preserved, the cranial nerves — horizontal nystagmus; the muscle strength in the upper limbs: D — 5 points, S — 5 points, in the lower limbs: D — 3 points, S — 3 points; the tendon and periosteal reflexes of the upper limbs: S = D, overactive; of the lower limbs: D = S, high; the foot clonus are caused on 2 sides; the Babinski sign is present on 2 sides; the muscle tone in the upper limbs: D = S, unchanged, in the lower limbs: D = S, slightly increased due to spasticity; the symptoms of an extrapyramidal system lesion are not observed; the sphere of coordination: the finger-to-nose test is performed with dysmetria, the heel-to-shin test is performed with dysmetria, dysmetria is aggravated in the absence of visual control; extremely unstable when standing during the Romberg's test; a decrease in the superficial and deep sensitivity below the C3 innervation level on 2 sides, the deep sensitivity is more

reduced; the meningeal symptoms are absent; the pelvic viscera functions are not disturbed; the patient moves using a walking stick, notices considerable difficulties when walking in the dark and with the eyes shut. An exacerbation of multiple sclerosis was assumed and, to verify it, the patient underwent an MRI examination with contrast enhancement and the hyperintense foci in the T2 and FLAIR modes localized in both brain hemispheres have

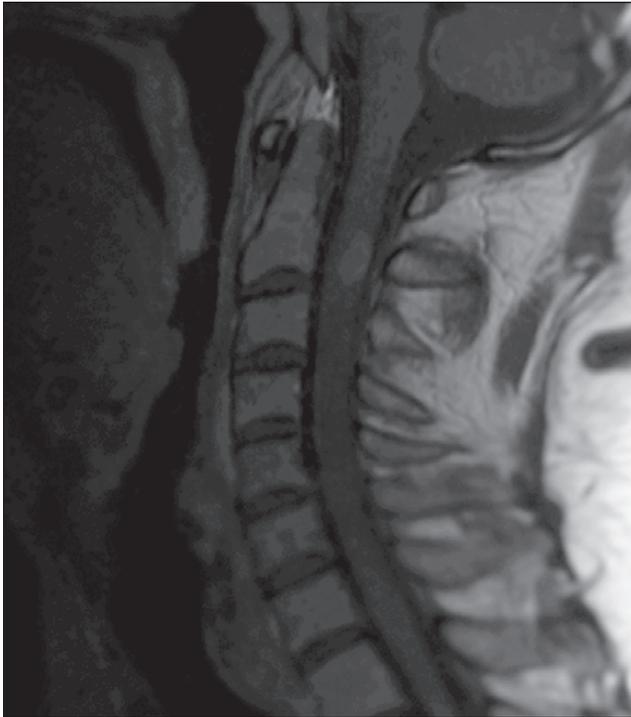


Figure 3. MR scan of the cervical spinal cord in the T1 weighted mode following the administration of a gadolinium contrast agent: the focus of a ring-shaped paramagnetic accumulation at the level of C2-C3 spinal cord segments

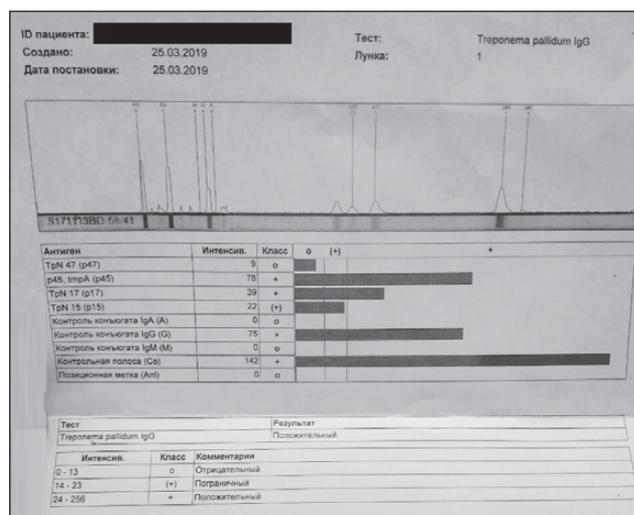


Figure 4. Blood serum analysis to detect antibodies to *Treponema pallidum* using the immunoblotting method: positive results for the p41, p45, p17, p15 antigens

been found (Fig. 2). Also, a focus has been detected accumulating a contrast agent at the level of C2-C3 spinal cord segments in the T1 mode (Fig. 3).

In view of such a radiological picture, a decision was made to carry out an in-depth examination and further diagnostic search: an analysis of the CSF and blood plasma to detect oligoclonal antibodies (01.03.2019). Analysis of oligoclonal bands has revealed type 4 synthesis which is indicative of the presence of high-affinity (“mirror”) oligoclonal antibodies in the cerebrospinal fluid and blood plasma. As this picture of oligoclonal bands is not typical of demyelinating diseases and is more characteristic of systemic inflammatory processes that are autoimmune or infectious in nature, the decision to continue the diagnostic search has been made. For this purpose, the following diagnostic tests have been carried out:

- a blood test for HIV infection (06.03.2019): the result is negative;
- a blood test for antinuclear antibodies (06.03.2019): the result is negative;
- a blood test for the presence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* antigens using the blotting method (06.03.2019): antibodies to the p41 protein are found.

It should be noted that during the first hospitalization (in September 2018) and the current hospitalization, the patient underwent a series of serological tests, including Wassermann reaction and the microprecipitation reaction with the cardiolipin antigen (RPR) whose results were negative. However, considering the clinical picture that shows lower limb paraparesis, coordination disorders with the prevalence of sensory ataxia phenomena, neuroimaging data, the presence of type 4 IgG synthesis in the serum and blood (characteristic of systemic infections as well), the decision to carry out further examination to detect the presence of syphilis has been made:

- a blood test to detect IgG and IgM to *Treponema pallidum* using the ELISA (11.03.2019): the result is positive;
- in relation to the latter, a blood test to detect antibodies to *Treponema pallidum* using the immunoblotting method was performed (26.03.2019): the proteins p41, p45, p17, p15 have been found (Fig. 4).

Based on the results of the above-mentioned examinations, the patient has been diagnosed with neurosyphilis. He was sent for further treatment to a dermatovenerologic dispensary in the place of his residence, Kyiv.

Discussion

The clinical case described above clearly demonstrates a number of clinically significant and topical issues faced by contemporary neurologists. Firstly, it is a problem of differential diagnosis in distinguishing MS and other neurological as well as systemic infectious and non-infectious diseases. The extreme diversity of clinical manifestations of MS, various types of its course and nonspecific changes an MRI examination can reveal often dictate the necessity of a differential diagnosis which sometimes appears to be very difficult. At the same time, a high prevalence of MS in the modern neurological practice compared to other diseases with similar manifestations and changes visua-

lized by MRI creates among neurologists a certain prejudice having excessive diagnostic testing of multiple sclerosis as a consequence. In the context of the clinical case reviewed here, a considerable decrease in the incidence and prevalence of syphilitic lesions of the nervous system over the last 50 years has also played an important role which led to a decrease in the watchfulness with respect to this disease among neurologists. Secondly, the mentioned clinical case shows the importance of determining the type of antibody synthesis when carrying out a cerebrospinal fluid analysis with the aim to detect oligoclonal bands because, as stated in the works included in the overview and illustrated by our patient's example, just confirming the fact of the presence of oligoclonal bands in the CSF is not sufficient for diagnosing MS; moreover, a wrong diagnosis can be made. It means that the interpretation of results of a test aimed at detecting oligoclonal antibodies must always be done taking into consideration the type of antibody synthesis but definitely not in isolation from the clinical picture of a disease, its course, and the results of other diagnostic tests. And finally, the third question which is indirectly touched upon in this case study is the problem of screening tests for syphilis in Ukraine: the tests which are nowadays used for screening (Wassermann reaction, RPR) may at certain stages of syphilis (in particular, in the tertiary stage) yield false-negative results as it was in the case with our patient and led to diagnosing his disease wrongly during the first hospitalization. The verification of a syphilitic process became possible only after the modern highly sensitive and highly specific tests (ELISA, the immunoblotting) have been implemented to analyze the cerebrospinal fluid and to determine the type of antibody production.

Conclusions

Despite a high prevalence of demyelinating diseases of the nervous system (in particular, MS), the probability of that a patient may have a different neurological or systemic disease (of infectious or non-infectious origin) which would explain the clinical picture and neuroimaging changes should be borne in mind. Neurosyphilis is one of these diseases. The method of a CSF analysis to detect the presence of oligoclonal bands should include the identification of the type of oligoclonal antibody synthesis because it is one of the markers which, in combination with the data obtained through other research methods, may facilitate the process of differential diagnosis of neurosyphilis and MS.

References

- Gastaldi M., Zardini E., Leante R., Ruggieri M., Costa G. et al. Cerebrospinal fluid analysis and the determination of oligoclonal bands. *Neurol. Sci.* 2017 Oct. 38(Suppl. 2). 217-224. doi: 10.1007/s10072-017-3034-2.
- Stangel M., Fredrikson S., Meinel E., Petzold A., Stüve O., Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2013 May. 9(5). 267-76. doi: 10.1038/nrneurol.2013.41.
- Keir G., Luxton R.W., Thompson E.J. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann. Clin. Biochem.* 1990 Sep. 27(Pt 5). 436-43. doi: 10.1177/000456329002700504.
- Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur. Neurol.* 2009. 62(5). 311-5. doi: 10.1159/000235944.
- Lowenthal A., van Sande M., Karcher D. Serum gamma globulins in 84 typical cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1971 Mar. 21(3). 277-80. doi: 10.1212/wnl.21.3.277.
- Andersson M., Alvarez-Cermeño J., Bernardi G., Cogato I., Fredman P. et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1994 Aug. 57(8). 897-902. doi: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb. 17(2). 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Farina G., Magliozzi R., Pitteri M., Reynolds R., Rossi S. et al. Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: a combined CSF and MRI study. *J. Neuroinflammation.* 2017 Feb 21. 14(1). 40. doi: 10.1186/s12974-017-0812-y.
- Schwenkenbecher P., Konen F.F., Wurster U., Jendretzky K.F., Gingele S. et al. The Persisting Significance of Oligoclonal Bands in the Dawning Era of Kappa Free Light Chains for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Nov 29. 19(12). 3796. doi: 10.3390/ijms19123796.
- Fadil H., Kelley R.E., Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. 79. 393-422. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79018-9.
- Marra C.M. Neurosyphilis. *Continuum (Minneap. Minn.).* 2015 Dec. 21(6 Neuroinfectious Disease). 1714-28. doi: 10.1212/CON.0000000000000250.
- Marra C.M. Neurosyphilis. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Marra C.M., eds. *Infections of the central nervous system.* 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014.
- Hegen H., Auer M., Zeileis A., Deisenhammer F. Upper reference limits for cerebrospinal fluid total protein and albumin quotient based on a large cohort of control patients: implications for increased clinical specificity. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016 Feb. 54(2). 285-92. doi: 10.1515/cclm-2015-0253.
- Fargen K.M., Alvernia J.E., Lin C.S., Melgar M. Cerebral syphilitic gummata: a case presentation and analysis of 156 reported cases. *Neurosurgery.* 2009 Mar. 64(3). 568-75; 575-6. doi: 10.1227/01.NEU.0000337079.12137.89.
- Zheng D., Zhou D., Zhao Z., Liu Z., Xiao S. et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2011 Summer. 23(3). 300-7. doi: 10.1176/jnp.23.3.jnp300.
- Fadil H., Gonzalez-Toledo E., Kelley B.J., Kelley R.E. Neuroimaging findings in neurosyphilis. *J. Neuroimaging.* 2006 Jul. 16(3). 286-9. doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00050.x.
- Moradi A., Salek S., Daniel E., Gangaputra S., Osheimer T.A. et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *Am. J. Ophthalmol.* 2015 Feb. 159(2). 334-43.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.030.

Received 20.03.2023

Revised 01.04.2023

Accepted 06.04.2023 ■

Information about authors

Serhii Makarov, PhD, Assistant Professor at the Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: makarov295062@gmail.com

Kalbus O.I., Professor, Head of the Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Bukreiva Yu.V., Assistant Professor at the Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Pashkovskiy V.I., Head of the Department of Neurology 1, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

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

Макаров С.О.¹, Кальбус О.І.¹, Букреева Ю.В.¹, Пашковський В.І.²

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР, м. Дніпро, Україна

Клінічний випадок нейросифілісу з інтрацельним синтезом олігоклональних антитіл

Резюме. У статті описано клінічний випадок із практики відділення неврології № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова. На прикладі історії хвороби продемонстровано деякі можливі труднощі диференціальної діагностики нейросифілісу й демієлінізуючих захворювань, висвітлено та проаналізовано особливості лабораторної діагностики першого, а також діагностичну значущість ідентифікації типу синтезу антитіл для дослідження ліквору щодо

виявлення олігоклональних антитіл. У статті наведено короткий літературний огляд сучасних поглядів на місце й значення аналізу ліквору в діагностиці та диференціальній діагностиці захворювань нервової системи, дослідженні типів синтезу антитіл у сироватці крові та лікворі, а також на деякі аспекти діагностики сифілісу.

Ключові слова: олігоклональні антитіла; нейросифіліс; розсіяний склероз; типи синтезу олігоклональних антитіл; ліквор

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 (голове 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 *TIFF, 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 устано-

ви, 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 вдаватися 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 загально-

го обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ 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), виносков 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 зміни 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 пристатейного 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 оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання 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 програми Advego plagiatus або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрізняється автором. 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»). ■

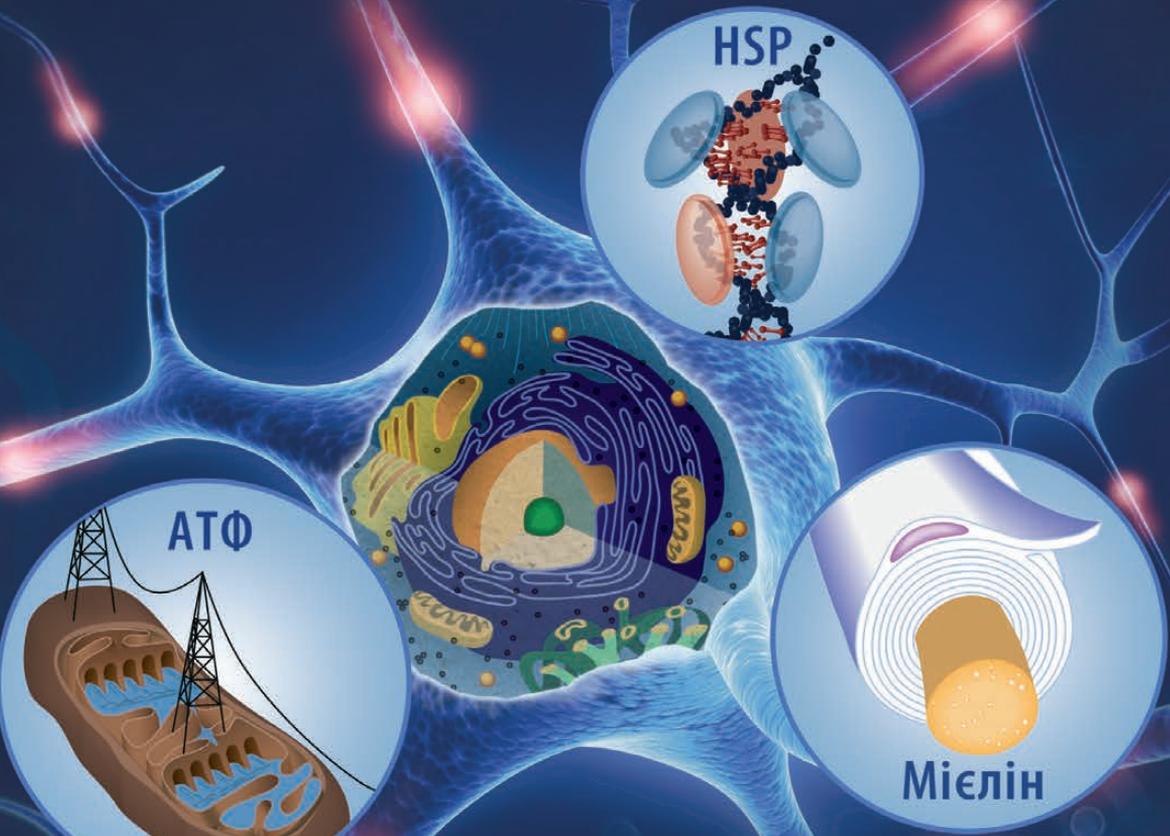
Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

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) Nitroline 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 Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріоніе великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогепаревитична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активізації енергопродуруючої та білоксинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відношенню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мовіає руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® 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; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алапії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна 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 дози.** 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 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – 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 Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші 3 дні ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифульбарно, 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





«Аксімед»
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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55