

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ В ЛІКУВАННІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИХ ТРАВМ

Гук А.¹, Мізякіна К.², Зінов'єва К.³, Павлов А.¹

¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

² Дніпровська державна медична академія, м. Дніпро, Україна

³ Ужгородський медичний університет, м. Ужгород, Україна

ВСТУП

За даними епідеміологічних досліджень, щороку у світі черепно-мозкову травму (ЧМТ) отримують 69 млн осіб, з яких 1,5 млн гинуть, а 2,5 млн стають інвалідами [4, 5]. У країнах Єврозою поширеність ЧМТ становить 235 випадків [6], у США — 500 випадків [8], в Україні — 400–420 випадків на 100 тис. населення на рік [7].

На ЧМТ припадає 9% від загальної смертності населення і близько однієї третини від усієї смертності від зовнішніх причин [9]. У США смертність від ЧМТ становить 1,8–2,2, в Україні — 2,4 на 10 000 населення на рік [10].

У постраждалих з ЧМТ, які вижили, спостерігаються значні фізичні, психічні, емоційні та когнітивні розлади, які руйнують життя пацієнтів та їхніх родин [11, 12]. Академія мультидисциплінарної нейротравматології (AMN) має на меті поліпшення результатів лікування та реабілітації пацієнтів після черепно-мозкової травми через взаємодію між медичними співвотоми на міжнародному рівні, організацію наукових та навчальних заходів, комунікацію міждисциплінарних команд фахівців з різних країн. З 17 по 21 травня 2023 року у Відні відбулися II симуляційні курси з лікування черепно-мозкової травми (Neurotrauma Simulation Courses) за підтримки компанії «EVER Фарма». Ця програма стала можливою завдяки роботі Академії мультидисциплінарної нейротравматології, яку очолюють провідні європейські спеціалісти з лікування ЧМТ — prof. Dafin Muresanu, prof. Helmut Trimmel, prof. Cristian Matula, prof. Peter Lackner. В них брали участь мультидисциплінарні команди лікарів (нейрохірурги, неврологи, лікарі реабілітаційної медицини) з шести країн: Україна, Боснія, Азербайджан, Південна Корея, В'єтнам і Таїланд. Делегація від України була представлена мультидисциплінарною командою: Катерина Мізякіна (Медична академія, Дніпро), Андрій Павлов (Інститут нейрохірургії ім. Ромоданова), Катерина Зінов'єва (Ужгородський медичний університет). Стажування проходило в провідних клініках Відня, де спеціалісти охорони здоров'я мали можливість ознайомитись з умовами надання медичної допомоги пацієнтам з черепно-мозковою травмою в Австрії на всіх етапах — від догоспітального до довгострокової реабілітації. В кінці стажування кожна країна представила свій план дій щодо поліпшення надання допомоги пацієнтам з ЧМТ.

ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ЧМТ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ: РОЛЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

В основі патогенезу ЧМТ лежать первинні й вторинні пошкодження мозку [1, 13]. Первинні пошкодження утворюються в момент травми. Виразеність первинних пошкоджень залежить від місця дії травмиюючого агента, інтенсивності і тривалості впливу. У ділянці первинного пошкодження виникає пошкодження нейронів і гліальних клітин, некроз мозкової тканини, утворюються синаптичні розриви, тромбоз судин, порушується цілісність судинної стінки. Навколо вогнища первинного пошкодження утворюється зона пенумбри (або зона перифокального гальмування), у якій клітини морфологічно непошкоджені і зберігають свою життєздатність, але страждають від нестачі кисню і поживних речовин [1, 13].

Вторинні пошкодження являють собою каскад біохімічних запальних та імунологічних стресових реакцій, які розвиваються у відповідь на первинне пошкодження. Унаслідок наростання реакцій вторинного пошкодження в кінцевому підсумку відбувається необоротне ішемічне ураження і загибель клітин, розташованих у безпосередній близькості від вогнища первинного пошкодження, а при подальшому розвитку — залучення в патологічний процес неушкоджених клітин мозку.

До препаратів, які не тільки блокують окремі реакції вторинного біохімічного каскаду, але й активують процеси нейропротекції і нейрогенеративні в нервовій тканині, належить Церебралізин® [16]. Механізм дії Церебралізину аналогічний дії ендогенних НТФ. Головною перевагою застосування Церебралізину порівняно з НТФ є здатність препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр, тоді як НТФ не можуть цього зробити в силу великої молекулярної маси [17]. Подібно до природних ендогенних НТФ біологічно активні амінокислоти та нейропептиди, що входять до складу Церебралізину, індукують нейрональне диференціювання, активують процеси нейрональної пластичності, регенерації нейронів, мають антиапоптозну дію за рахунок інгібування кальпаїнів та інактивують каспази, а також обмежують утворення вільних радикалів, стимулюють аеробний гліколіз та запобігають ексайтотоксичному каскаду шляхом активації ГАМК- та аденозинових А1-рецепторів. Таким чином, Церебралізин® впливає одночасно на кілька ланок патологічного каскаду за допомогою стимуляції системи ендогенного захисту нервової тканини [15, 17].

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ В ЛІКУВАННІ ЧМТ

У метааналізі досліджень CAPTAIN (CAPTAIN I і CAPTAIN II) була проведена оцінка ефективності й безпеки Церебралізину, що призначався на додаток до стандартної терапії, при середній і тяжкій ЧМТ [18–21]. До метааналізу (N = 188) увійшли дані пацієнтів з оцінкою за GOS-E6 (розширена шкала Глазго) 6–12 балів, які отримували курс терапії препаратом Церебралізин® або плацебо (додатково до стандартного лікування при ЧМТ). Препарат вводили внутрішньовенно або внутрішньом'язово за схемою: 1–10-й день — 50 мл на добу; 31–40-й день — 10 мл на добу; 61–70-й день — 10 мл на добу.



Церебралізин® продемонстрував поліпшення загального результату на 90-й день після ЧМТ, підтвержене статистично вірогідною перевагою за 13 шкалами, вірогідну перевагу щодо раннього відновлення вже на 10-й день, поліпшення когнітивного відновлення та зменшення частоти виникнення депресії. Це дозволяє прискорити раннє відновлення, зменшити час перебування пацієнтів у стаціонарі, поліпшити якість життя та відновлення працездатності пацієнтів після черепно-мозкової травми. Також важливим є вплив Церебралізину на зменшення смертності та тяжких ускладнень після ЧМТ.

Ці результати дали можливість авторам дослідження дійти висновку, що метааналіз досліджень CAPTAIN підтверджує безпеку та ефективність Церебралізину після середньотяжкої ЧМТ, відкриваючи новий горизонт щодо нейровідновлення. Слід розглянути питання про включення Церебралізину в існуючі рекомендації після ретельного перегляду міжнародних критеріїв.

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® У ПРОТОКОЛАХ ЛІКУВАННЯ ЧМТ

Церебралізин® після численних клінічних досліджень (20 587 пацієнтів брали участь у 118 клінічних дослідженнях, з них 5411 — у 43 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях) був включений до клінічних рекомендацій з лікування черепно-мозкової травми провідних західних країн, які є референтними для України, як препарат, який може поліпшити раннє відновлення та відновлення когнітивної функції й уваги у пацієнтів після черепно-мозкової травми. Зокрема:

1. Канадський огляд доказової бази з лікування черепно-мозкової травми середнього та тяжкого ступеня ERABI, оновлений у 2022 році, рекомендує Церебралізин® з рівнем доказовості 1B як ефективне лікування, яке може поліпшити когнітивне відновлення після черепно-мозкової травми середнього та тяжкого ступеня [24].

2. Румунські протоколи з лікування черепно-мозкової травми рекомендують використання Церебралізину: у гострій фазі в дозуванні 30–50 мл/добу, розведених у 50–100 мл стандартного інфузійного розчину, в/в, повільна інфузія, тривалість 10–20 днів; у фазі нейрореабілітації: періодичне хронічне лікування курсами по 10–20 днів, 10–30 мл/добу в/м або в/в інфузійно, 10–20 днів поспіль/місяць, щомісяця в перший рік після черепно-мозкової травми, потім можна застосовувати довгостроково з дотриманням між курсами лікування періодів без лікування з мінімальною тривалістю, рівною тривалості попереднього курсу; після першого року курси можна зменшити, залежно від терапевтичної відповіді, до 4 на рік (1 раз на 3 місяці) [25].

Також Церебралізин® був включений до клінічних рекомендацій з реабілітації після інсульту провідних західних країн, які є референтними для України, як препарат, що може поліпшити відновлення функції верхніх кінцівок, знизити тяжкість інсульту та поліпшити якість життя пацієнтів після інсульту. Зокрема:

1. У Австрії в 2018 році у клінічних рекомендаціях щодо реабілітації після інсульту відмічається, що Церебралізин® (30 мл протягом 3 тижнів чи довше) поліпшує результати відновлення верхньої кінцівки після інсульту (рівень доказовості 2B) [26].

2. У Польщі в клінічних рекомендаціях щодо лікування гострого ішемічного інсульту та реабілітації після інсульту 2019 року відзначено, що застосування Церебралізину під час ранньої реабілітації після інсульту поліпшує неврологічний статус та рухові функції і може сприяти зменшенню спастичності при парезі верхніх кінцівок [27].

3. Науково обґрунтований огляд та клінічні настанови щодо реабілітації після інсульту у Канаді 2020 року [28, 29] рекомендують Церебралізин® як препарат, який може поліпшити моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1A), активність у повсякденному житті та знизити тяжкість інсульту (рівень доказовості 1B).

4. Рекомендації 3-го ступеня Німецького товариства з нейрореабілітації 2020 року [30] свідчать, що «застосування Церебралізину слід починати якомога швидше (від 24 до 72 годин після інсульту) та призначати протягом 21 доби один раз на добу, в/в, на додаток до реабілітаційних заходів (рівень доказовості 1B).

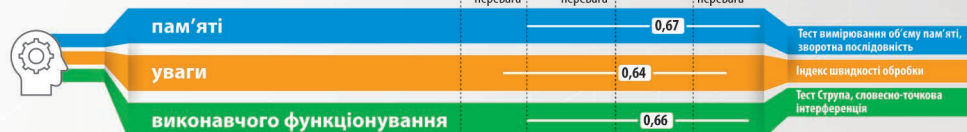
5. Німецькі рекомендації опубліковані на офіційному сайті Швейцарського товариства з нейрореабілітації [31].

6. Панєвропейські рекомендації 2021 року — це рекомендації Європейської академії неврології (European Academy of Neurology) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (European Federation of Neurorehabilitation Societies) з фармакологічної підтримки ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту, оприлюднені 21 червня 2021 року в «Європейському журналі неврології» [32].

Докладніше читайте на с. 30

Поверни контроль над своїм життям!

Найбільш поширеним наслідком ЧМТ будь-якого ступеня тяжкості є порушення



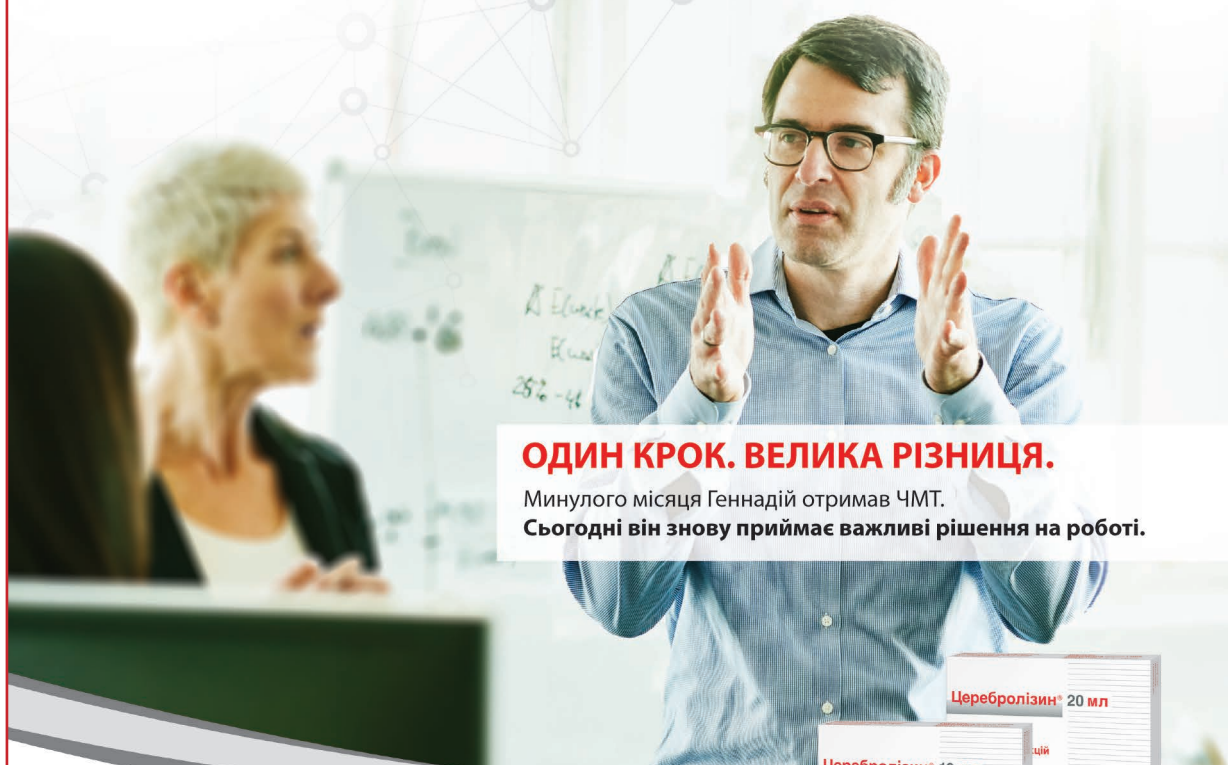
Оцінка за когнітивними шкалами, критерій Манна — Уїтні, день 90-й, РР
Велика перевага на користь плацебо = 0,29; помірна перевага на користь плацебо = 0,36; незначна перевага на користь плацебо = 0,44; однакова оцінка = 0,50.
Незначна перевага на користь Церебралізину = 0,56; помірна перевага на користь Церебралізину = 0,64; велика перевага на користь Церебралізину = 0,71.

- Ці проблеми можуть призвести до додаткових порушень (наприклад, в комунікації)
- Когнітивні розлади створюють великий соціально-економічний тягар для пацієнтів та їх родичів

- Оцінка за усіма 3 когнітивними шкалами статистично достовірна
- Результати демонструють велику перевагу
- Вже на 30-й день великий ефект від лікування при оцінці за зворотним тестом вимірювання об'єму пам'яті



Церебралізин®
Возь'єдне нейрони.
Надихає на життя.



ОДИН КРОК. ВЕЛИКА РІЗНИЦЯ.
Минулого місяця Геннадій отримав ЧМТ.
Сьогодні він знову приймає важливі рішення на роботі.



Церебралізин® (CEREBROLYSIN®). Похистимуючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення 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 зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відмічаються рідко (> 1/10000 — < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості:** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин 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 внаслідок 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, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebralysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

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



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



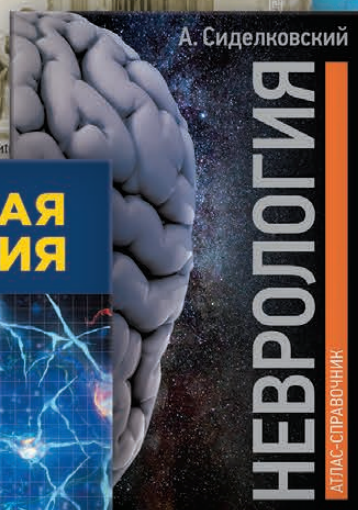
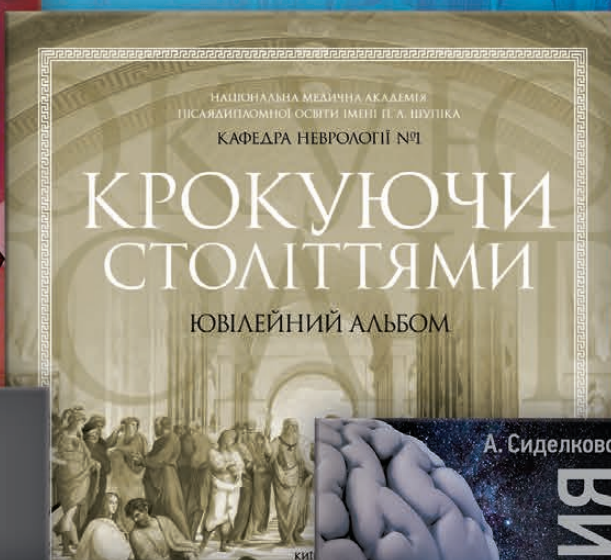
Том 19, № 3, 2023



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, № 3, 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, № 3, 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 передплати:

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. 7,21.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2023-ijn-137.*

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



«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



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Мама
заговорить?

Бабуся
пiде
на качелi?



Дiзнайтесь бiльше
про ефективне
лiкування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



**ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ
ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА**

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



Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Лекомцева Є.
Аналіз ліпідного спектра плазми у хворих із віддаленими наслідками черепно-мозкової травми6

Семьонова О.В., Мироняк Л.А.
Стан когнітивних функцій та процесів дифузії в білій речовині великих півкуль головного мозку в здорових осіб середнього та похилого віку..... 11

Огляд

Мар'єнко Л.Б.
Фармакорезистентна епілепсія: огляд існуючих і нових методів лікування 19

Практикуючому неврологу

Гук А., Мізякіна К., Зінов'єва К., Павлов А.
Ефективність Церебролізину в лікуванні черепно-мозкових травм30

Орос М.М.
Тривога та бажання сексу, або Всі про одне36

Бурчинський С.Г.
Нові можливості фармакотерапії хронічних психогенних больових синдромів41

Негріч Т.І., Липовенко Л.Б., Погорілий Д.П., Мурончик Р.М., Гурмак О.М., Погоріла О.В., Лебедь М.Г., Коткін Є.О., Недуха В.О., Ільницька М.М., Саваріна М.М., Семенюк В.В., Яремova С.О.
Доведена клінічна ефективність: досвід застосування патогенетичної схеми Brainy в Україні.....45

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Волосовець Т.М., Тростянський Я.В.
Головні болі і больові синдроми обличчя.....53

Сіделковський О., Гасюк Т.
Геронтологічні аспекти здорового харчування.....60

Original Researches

E. Lekomtseva
Analysis of the lipid plasma spectrum in patients with long-term consequences after traumatic brain injury6

O.V. Semonova, L.A. Myronyak
The state of cognitive functions and diffusion processes in the white matter of the cerebral hemispheres in healthy middle-aged and elderly people 11

Review

L.B. Maryenko
Drug-resistant epilepsy: a review of existing and new treatments..... 19

To Practicing Neurologist

A. Huk, K. Miziakina, K. Zinovieva, A. Pavlov
The effectiveness of Cerebrolysin in the treatment of traumatic brain injuries..... 30

M.M. Oros
Anxiety and the desire for sex, or All about one thing36

S.G. Burchynskyi
New options of pharmacotherapy for chronic psychogenic pain syndromes41

T.I. Nehrych, L.B. Lypovenko, D.P. Pohorilyi, R.M. Muronchyk, O.M. Hurmak, O.V. Pohorila, M.H. Lebed, Ye.O. Kotkin, V.O. Nedukha, M.M. Ilnytska, M.M. Savarina, V.V. Semeniuk, S.O. Yaremova
Proven clinical effectiveness: the experience of using Brainy pathogenetic scheme in Ukraine45

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, T.M. Volosovets, Y.V. Trostyansky
Headaches and facial pain syndromes53

A. Sidelkovskiy, O. Gasiyk
Gerontological aspects of healthy nutrition.....60

UDC 616-001.1.616.8-00

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.3.2023.999>

Ye. Lekomtseva

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Analysis of the lipid plasma spectrum in patients with long-term consequences after traumatic brain injury

Abstract. Background. Lipids are an integral part of the general metabolism involved in the processes of adaptation and regulation of many neuron functions, including cell membrane regulation. We have assessed the lipid plasma spectrum and peculiarities of lipid metabolism in patients with long-term consequences after traumatic brain injury (TBI). **Materials and methods.** Seventy-nine patients with long-term consequences after TBI (mean age \pm standard deviation 43.27 ± 16.91 years) and thirty age-matched healthy controls (29.60 ± 4.73 years) were examined for total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (Ch-HDL), triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (Ch-LDL) and very low-density lipoproteins plasma levels using spectrophotometry. **Results.** This study showed that in the general patient group, there was a significant increase in total cholesterol by 23 % compared to controls, together with Ch-LDL by 54 % associated with a decrease in Ch-HDL by 16.2 % ($p < 0.05$). Analysis of lipid plasma spectrum data depending on the injury type has revealed more severe changes in the lipid metabolism in patients with a history of brain contusion compared to the persons from group 1, however, without statistically significant differences between these groups ($p > 0.05$, $t = 0.64$). Our study showed that in the patients with long-term consequences after TBI, the most significant changes in lipid metabolism and lipid plasma spectrum were observed in a disease duration of more than 15 years ($p < 0.05$). **Conclusions.** The patients with long-term consequences after TBI showed higher levels of total cholesterol and Ch-LDL with a decrease in Ch-HDL indicating lipid metabolism disorders that might play an important role in the pathogenesis of these consequences and/or increasing risks of atherosclerosis in this cohort.

Keywords: long-term consequences after traumatic brain injury; lipid metabolism

Introduction

According to the World Health Organization, traumatic brain injury (TBI) is one of the major causes of death or disability in young adults [12, 16].

For a long time, many researchers used to be interested in the different metabolic processes and believed that lipids serve only as building materials in cells or they are a peculiar form of deposition of metabolic sources. However, in last decades it was found that lipids were an integral part of general metabolism and were actively involved in the processes of adaptation and regulation of many functions. Any changes in lipid metabolism were one of the leading parameters in the pathogenesis of certain diseases such as atherosclerosis,

various endocrine pathology, multiple sclerosis, neurodegeneration and many others [9–11, 17, 18, 20]. Today, the important role has been attracted to cell membranes which consist of various lipids [1, 3, 4]. Cell membrane has many regulatory functions where impaired lipid homeostasis and lipid metabolism are of growing interest not only for scientists but also for medical doctors.

Lipid peroxidation is oxidative lipid degradation [8, 19], it is a process during which free radicals steal their electrons from lipid cell membranes following cell damage. This is the most important biochemical link in the pathogenesis of neurological diseases including maintaining long-term consequences after TBI because despite many extensive stu-

dies in this field it has not yet been determined if this step is the primary cause or the following effect of brain trauma on pathological conditions.

Previous experimental data demonstrated that intracellular imbalance between the prooxidant and antioxidant system leads to uncontrolled oxidative stress [7, 8, 21]. Lipid peroxidation can be described as the process when oxidants attack lipids, especially polyunsaturated fatty acids, resulting in the formation of free radicals and hydroperoxides, and they themselves are very toxic to any cells [3, 8, 13, 15].

Many foreign reports have shown that dyslipidemia often develops in patients with long-term consequences after TBI [1, 5, 6, 13, 14, 16]. Changes in lipid spectrum may be explained by the fact that neurotrauma itself leads to a decreased rate of lipid decomposition due to reduced activity of lipoprotein lipase enzyme associated with decreasing rate of total cholesterol clearance [2, 14, 15, 20]. However, several researchers have expressed some doubts about this pathogenetic mechanism [17]. So, R.M. Adibhatla (2007) based on the obtained data suggested that in the patients with long-term consequences after TBI, changes in dyslipidemia were observed only with the presence of concomitant hypertension [1].

Thus, available data about the relationship between lipid dysmetabolism in patients with long-term consequences after TBI are controversial and require further research. In the available literature, there is no exact data about the correlation of plasma cellular changes and the development of neurological deficit in patients with long-term consequences after TBI.

The purpose of the study: to assess plasma lipids and the peculiarities of lipid metabolism in patients with long-term consequences after TBI.

Materials and methods

Subjects. Seventy-nine patients with long-term consequences after TBI (mean age \pm SD, 43.27 ± 16.91 years; mean disease duration \pm SD, 12.61 ± 8.36 years) and 30 healthy controls (29.60 ± 4.73 years, range 18–36) were examined for total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol (Ch-HDL), triglycerides, low-density lipopro-

tein cholesterol (Ch-LDL) and very low-density lipoprotein (VLDL) plasma levels. The patients were aged between 22 and 61 years, there were 46 men (58.22 %, mean age \pm SD, 48.04 ± 18.36 years; mean disease duration \pm SD, 12.51 ± 8.30 years) and 33 women (41.78 %; mean age \pm SD, 34.88 ± 12.72 years; mean disease duration \pm SD, 11.87 ± 7.64 years).

Methods. Total cholesterol, Ch-HDL, Ch-LDL, triglycerides, and VLDL were detected by spectrophotometry according to standard manufacture protocols (laboratory of the Institute of Neurology, Psychiatry, and Narcology). The protocols were approved by the Health Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from each patient.

Statistical analyses. Data were analyzed according to their distribution; parametric tests were used for normally distributed data; nonparametric tests were used for abnormally distributed data; Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test were applied to see the differences between groups, the multivariate analysis considering covariates was performed; univariate analysis was carried out to assess the relationships between various factors. All reported P values are two-tailed; $P \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results and discussion

All examined patients were divided into two groups based on the nature of trauma: the first clinical group 1 was formed from 53 patients (67.08 %; mean age \pm SD, 45.10 ± 14.72 years; mean disease duration \pm SD, 14.74 ± 9.86 years) with a history of concussion; clinical group 2 included 26 people with long-term consequences after mild brain contusion (32.92 %; mean age \pm SD, 33.09 ± 11.50 years; mean disease duration \pm SD, 9.43 ± 5.62 years).

The study showed that in the general group, there was a significant increase in total cholesterol by 23 % compared to controls and of Ch-LDL by 54 % associated with a decrease in Ch-HDL by 16.2 %. Analysis of lipid plasma spectrum depending on the injury type has revealed more severe changes of the lipid metabolism in the patients who had a history of brain contusion compared to those from group 1, however without statistically significant differences between these groups ($p > 0.05$, $t = 0.64$) (Table 1).

Table 1. The lipid plasma spectrum and general lipid metabolism in patients with long-term consequences following traumatic brain injury and in controls, $M \pm m$

Data	All patients	Group 1	Group 2	Controls
Total cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	$6.91 \pm 0.73^*$	5.92 ± 0.80	7.82 ± 0.61	5.06 ± 0.08
Triglycerides, $\mu\text{mol/L}$	1.57 ± 0.60	1.46 ± 0.47	1.68 ± 0.89	1.62 ± 0.04
Ch-LDL, $\mu\text{mol/L}$	$4.39 \pm 1.02^*$	4.06 ± 0.94	5.20 ± 0.86	2.55 ± 0.03
VLDL, $\mu\text{mol/L}$	0.42 ± 0.06	0.38 ± 0.70	0.45 ± 0.07	0.39 ± 0.09
Ch-HDL, $\mu\text{mol/L}$	$1.21 \pm 0.23^*$	1.39 ± 0.18	1.19 ± 0.30	1.55 ± 0.02
AIP, conventional units	3.78 ± 1.24	3.49 ± 0.79	4.93 ± 0.98	2.15 ± 0.21

Note: here and in Table 2: $*p < 0.05$ — statistically significant results in the study group versus controls.

Table 2. The lipid plasma spectrum data in patients with different duration of the post-traumatic period following traumatic brain injury and in controls, $\mu\text{mol/L}$, $M \pm m$

Data	Duration of the post-traumatic period			Controls
	Less than 5 years (stage 1)	5–15 years (stage 2)	More than 15 years (stage 3)	
Total cholesterol	6.62 ± 0.84	5.07 ± 0.71	7.90 ± 0.42*	5.06 ± 0.08
Triglycerides	1.06 ± 0.80	1.29 ± 0.56	1.84 ± 0.24*	1.62 ± 0.04
Ch-LDL	4.28 ± 1.40	4.72 ± 0.85	5.3 ± 0.6*	2.55 ± 0.03
VLDL	0.39 ± 0.50	0.41 ± 0.07	0.46 ± 0.36	0.39 ± 0.09
Ch-HDL	1.38 ± 0.36	1.19 ± 0.44	1.06 ± 0.31*	1.55 ± 0.02

Comparison of lipid spectrum in different duration of the post-traumatic period revealed that a disease duration of no longer than 5 years ($n = 37$; 46.84 %) was associated with a 1.2- and 1.4-fold increase in atherogenic factors such as total cholesterol and Ch-LDL, accordingly, as well as with an AIP increase by 1.2 times, but without statistically significant differences ($p > 0.05$). In the patients with a disease duration between 5 and 15 years ($n = 26$; 32.91 %), total cholesterol, Ch-LDL and AIP were increased by 22.7, 27, and 31 %, respectively ($p > 0.05$), and in a disease duration more than 15 years ($n = 16$; 20.25 %), all these biochemical changes were statistically significant for total cholesterol and Ch-LDL (Table 2). The total cholesterol was increased compared to controls ($p > 0.05$), Ch-LDL was increased by around 18 % compared to controls and to the patients with stage 1 ($p > 0.05$).

High-density lipoprotein cholesterol is atheroprotective and low-density lipoprotein cholesterol is a major atherogenic lipoprotein; it is well-known that cardiovascular risk biomarkers may be related to brain health [1, 14, 20].

Our study showed that in the patients with long-term consequences after TBI, the most severe changes in lipid metabolism and lipid plasma spectrum were observed among those with a disease duration above 15 years. However, even people with a post-traumatic period of up to 5 years had certain lipid metabolism disorders characterized as a tendency to an increase in atherogenic fractions in blood. The subsequent formation and maintenance of long-term consequences led to the aggravation of the revealed dyslipidemia severity.

The analysis of the antiatherogenic reserve revealed that the patients with the post-traumatic period of up to 5 years had a tendency to lower plasma level of HDL-cholesterol and, therefore, increased risk of developing atherosclerosis in future.

The correlation analysis has confirmed the relationship between lipid metabolism and amino acids serum dysmetabolic state by positive correlation between total cholesterol and serum glutamate ($r = +0.62$; $+0.36$, $p < 0.05$, respectively) and negative correlation between γ -aminobutyric acid and Ch-HDL levels ($r = -0.42$, $p < 0.05$) (these data were published in the previous paper) [12].

Positive correlation ($p < 0.05$; $r = +0.64$) was found between total cholesterol and Ch-LDL, AIP and total cholesterol ($r = +0.57$, $p < 0.05$) and negative one between

Ch-HDL and total cholesterol levels ($r = -0.4$; $p < 0.05$) that confirmed the imbalance between the growth of atherogenic blood potential and decreasing antiatherogenic reserve in people with long-term consequences after TBI. In general, the obtained data showed that this category of patients had a certain imbalance of lipid metabolism in the form of hypercholesterolemia associated with the higher Ch-LDL and AIP, along with decreasing Ch-HDL, and the severity of changes depended on the disease duration ($p < 0.05$).

According to numerous literature data [1, 2, 5, 6, 10, 11], neurotrauma itself may lead to the development of dyslipidemia due to the increased lipid degradation. Some authors showed that in children dyslipidemia was one of the main trigger factors that caused some metabolic syndromes [4]. Very low-density lipoproteins related to extracellular water are one of the five major groups of lipoproteins that enable fats and cholesterol to move within water-based solution of the bloodstream, transport endogenous triglycerides, phospholipids, cholesterol, and hydrophobic intercellular messengers [1, 3]. The oxidation destabilization processes in the nervous tissue can be caused by peroxide accumulation and a low functional state of antioxidant protection [9, 11]. Significant changes in the antioxidant enzyme activity with the tendency to its reduction were found in both injured and non-injured brain tissue of experimental animals [8, 21]. There are some reported experimental data that activation of lipid peroxidation was reduced in hypoxic cerebral tissue [3]. Intensification of lipid peroxidation leads to the destruction of neurons' mitochondrial ultrastructure [7, 13, 15, 20]. The mechanism of changes in the mitochondrial dehydrogenase activity can be one of the following: the composition of phospholipid components of the membranes, modification of large enzyme molecules, and changes in membrane structures of neurons [7].

Thus, various levels of the central nervous system involvement into pathological process in the patients with the duration of long-term consequences more than 15 years was accompanied by aggravation of lipid metabolism disorders. This was evidenced by a proportional increase in total cholesterol, Ch-LDL levels, and AI compared to controls: by 57.7 ($p > 0.05$), 135.8, and 116.9 % ($p < 0.05$), respectively. An increase in atherogenic blood potential as a marker of neurological deficit or disease

severity was accompanied by a decrease in anti-atherogenic factor or Ch-HDL by 14.4 % ($p > 0.05$) (Table 2). The revealed positive relationship between atherogenic factors and the duration of the post-traumatic period allowed us to suggest a certain pathogenic role of lipid metabolism disorders in the development or increasing of any risks of early atherosclerosis in people who previously had TBI.

The injury-induced lipid metabolism disorders are very complex, and understanding the mechanisms underlying these processes is important for the development of effective treatment options in this category of patients. Bioactive lipid spectrum has served as potent data in controlling initiation, coordination, and resolution of neuroinflammation and in promoting tissue repair of some dysmetabolic homeostasis [9, 13]. Also, some possible pathogenic mechanisms that may be responsible for increasing atherosclerotic risk, such as hyperlipidemia in combination with oxidative stress, should be considered.

Numerous clinical and experimental studies have shown that membrane lipids play a key role in tissue responses to any injury [1–7, 13, 21]. In this case, the main factors that determine the processes of lipid peroxidation are the presence of polyunsaturated fatty acids promoting lipid oxidation; the lower antioxidants levels, and the concentration of Ch-LDL that can prevent lipid peroxidation in the arterial wall or neutralize products of oxidation. Also, α -tocopherol, β -carotene, and ascorbic acid play a certain important role in antiatherogenic processes and dyslipidemia [12]. *In vitro* experiments have shown that lipid peroxidation did not begin until oxidative processes deplete stores of vitamin E and β -carotene [5, 6].

To conclude, the revealed increased total cholesterol and Ch-LDL serum levels were associated with a decrease in Ch-HDL and VLDL in our patients that, in our opinion, contributed to lipid disorders, dyshomeostasis, oxidative-antioxidant imbalance, and neurological severity associated with the increasing post-traumatic period duration. Taking together, all these processes disrupted the normal functioning of nerve cells, led to their destruction, and induced some atherogenic processes. Further investigations are needed to determine exactly whether lipid and vitamin antioxidant supplementation could be of interest in the treatment of lipid dysmetabolism in patients with long-term consequences after TBI.

Conclusions

The patients with long-term consequences following TBI showed higher levels of mean total cholesterol and Ch-LDL associated with a decrease in Ch-HDL indicating certain lipid metabolism disorders that might play an important role in the pathogenetic mechanisms underlying the maintenance of long-term consequences after TBI and/or increasing any risks of atherosclerosis in this cohort.

Acknowledgment. Yevgeniya Lekomtseva, MD, PhD, Associate of Professor, would like to greatly thank T.V. Gorbach, PhD (Kharkiv National Medical University, Department of Biochemistry), for her great biochemical support in this research.

References

1. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol.* 2007. 2(4). 403-422.
2. Anthonymuthu T.S., Kenny E.M., Lamade A.M., Kagan V.E., Bayur H. Oxidized phospholipid signaling in traumatic brain injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2018. 124. 493-503.
3. Bazan N.G. Second messengers derived from excitable membranes are involved in ischemic and seizure-related brain damage. *Path. Physiol. Exper. Therapy.* 1999. 4. 11-16.
4. Bowman C.E., Scafidi J., Scafidi S. Metabolic perturbations after pediatric TBI: it's not just about glucose. *Exp. Neurol.* 2019. 316. 74-84.
5. Chen M., Xie M., Peng C., Long S. The absorption of apolipoprotein E by damaged neurons facilitates neuronal repair. *Cell. Biol. Int.* 2019. 43(6). 623-633.
6. Halliwell B., Gutteridge J.M. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984 Jun 23. 1(8391). 1396-1397. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91886-5.
7. Harmon J.L., Gibbs W.S., Whitaker R.M., Schnellmann R.G., Adkins D.L. Striatal mitochondrial disruption following severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2017. 34(2). 487-494.
8. Hill R.L., Singh I.N., Wang J.A., Hall E.D. Time courses of post-injury mitochondrial oxidative damage and respiratory dysfunction and neuronal cytoskeletal degradation in a rat model of focal traumatic brain injury. *Neurochem. Int.* 2017. 111. 45-56.
9. Kim M., Yoo H.J., Ko J., Lee J.H. Metabolically unhealthy overweight individuals have high lysophosphatide levels, phospholipase activity, and oxidative stress. *Clin. Nutr.* 2019. 39(4). 1137-1145.
10. Lee S., Parekh T., King S.M., Reed B., Chui H.C., Krauss R.M., Yassine H.N. Low-density lipoprotein particle size sub-fractions and cerebral amyloidosis. *J. Alzheimer's Dis.* 2019. 68(3). 983-990.
11. Leishman E., Kunkler P.E., Hurley J.H., Miller S., Bradshaw H.B. Bioactive lipids in cancer, inflammation and related diseases: acute and chronic mild traumatic brain injury differentially changes levels of bioactive lipids in the CNS associated with headache. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1161. 193-217.
12. Lekomtseva Y. Clinical and neurological course and neuroaminoacids levels in patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury. *International Neurological Journal.* 2019. 3(105) (in Ukrainian).
13. López-Vales R., David S. Bioactive lipids in inflammation after central nervous system injury. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1127. 181-194.
14. Mallah K., Quanico J., Trede D., Kobeissy F., Zibara K. et al. Lipid changes associated with traumatic brain injury revealed by 3D MALDI-MSI. *Anal. Chem.* 2018. 90(17). 10568-10576.
15. Johnson N.F., Gold B.T., Ross D. et al. Non-fasting high-density lipoprotein is associated with white matter microstructure in healthy older adults. *Front. Aging Neurosci.* 2019. 11. 100.
16. Park E., Bell J.D., Baker A. Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *CMAJ.* 2008. 178(9). 1163-1170.
17. Quehenberger O., Armando A.M., Brown A.H., Milne S.B., Myers D.S., Merrill A.H. et al. Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma. *J. Lipid. Res.* 2010. 51. 3299-3305.

18. Rege S.D., Royes L., Tsai B., Zhang G., Yang X., Gomez-Pinilla F. Brain trauma disrupts hepatic lipid metabolism: blame it on fructose? *Mol. Nutr. Food. Res.* 2019. 63(15).

19. Roux A., Muller L., Jackson S.N., Post J., Baldwin K. et al. Mass spectrometry imaging of rat brain lipid profile changes over time following traumatic brain injury. *J. Neurosci. Methods.* 2016. 272. 19-32.

20. Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S. et al. Serum trace elements are associated with hemo-

stasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.* 2017. 32(3). 779-788.

21. Srivastava N.K., Mukherjee S., Sharma R., Das J., Sharma R., Kumar V., Sinha N., Sharma D. Altered lipid metabolism in post-traumatic epileptic rat model: one proposed pathway. *Mol. Biol. Rep.* 2019. 46(2). 1757-1773.

Received 27.03.2023

Revised 09.04.2023

Accepted 12.04.2023 ■

Information about author

Yevgeniya Lekomtseva, MD, PhD, Department of Functional Neurosurgery and Paroxysmal States, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; Ukraine; e-mail: yevgeniyalekomtseva@gmail.com; tel. +38(067) 419-66-39

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

Лекомцева Є.

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, м. Харків, Україна

Аналіз ліпідного спектра плазми у хворих із віддаленими наслідками черепно-мозкової травми

Резюме. Актуальність. Ліпіди є невід'ємною частиною загального обміну речовин та беруть участь у процесах адаптації та регуляції багатьох функцій нейронів, включаючи регуляцію їхньої клітинної мембрани. **Мета роботи:** оцінити спектр показників ліпідів у плазмі та особливості ліпідного обміну в пацієнтів із віддаленими наслідками перенесеної закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). **Матеріали та методи.** У 79 хворих із віддаленими наслідками ЗЧМТ (середній вік \pm SD, 43,27 \pm 6,91 року) і 30 осіб контрольної групи (середній вік \pm SD, 29,60 \pm 4,73 року) оцінювали загальний рівень холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності спектрофотометричним методом згідно зі стандартними інструкціями. **Результати.** Дослідження показало, що в загальній групі пацієнтів спостерігалось підвищення рівня загального холестерину на 23 % порівняно з контролем ра-

зом із підвищенням ХС ЛПНЩ на 54 % та зниженням ХС ЛПВЩ на 16,2 % ($p < 0,05$). Аналіз ліпідного спектра плазми залежно від отриманого типу травми виявив найбільші зміни ліпідного обміну у хворих, які мали в анамнезі контузію мозку, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, однак без статистично значущих відмінностей між цими групами ($p > 0,05$, $t = 0,64$). Наше дослідження показало, що в осіб із віддаленими наслідками ЗЧМТ найбільш виражені зміни ліпідного метаболізму й ліпідного спектра плазми крові спостерігалися при тривалості захворювання понад 15 років ($p < 0,05$). **Висновки.** У пацієнтів із віддаленими наслідками ЗЧМТ було виявлено більш високий рівень загального холестерину та ХС ЛПНЩ зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ, що вказує на порушення ліпідного обміну, яке може відігравати важливу роль у патогенезі цих наслідків, та/або збільшення ризику розвитку атеросклерозу в цій когорті. **Ключові слова:** віддалені наслідки закритої черепно-мозкової травми; ліпідний обмін

УДК 616.831-005.4-009.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.3.2023.1000>Семьонова О.В.¹, Мироняк Л.А.²¹Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна²Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна

Стан когнітивних функцій та процесів дифузії в білій речовині великих півкуль головного мозку в здорових осіб середнього та похилого віку

Резюме. Зростання числа хворих на деменцію в популяції старіючого населення країн з розвинутою економікою суттєво підвищує актуальність диференціальної діагностики когнітивних порушень та вікасоційованих пізнавальних розладів. **Мета дослідження:** визначити критерії фізіологічних змін когнітивного статусу та процесів дифузії в білій речовині головного мозку в умовно здорових осіб середнього і похилого віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 39 умовно здорових осіб середнього (СВ: 45–59 р., $n = 19$) і похилого (ПВ: 60–75 р., $n = 20$) віку. Нейропсихологічні дослідження — тестування за когнітивними шкалами: МоСА, MMSE, FAB, SVF і PVF. Молекулярну дифузію в білій речовині головного мозку досліджували методом DTI-MPT (Ingenia 3T, Philips). **Результати.** Доведено існування кореляційних зв'язків помірної сили між віком та бальними оцінками батареї лобної дисфункції ($rs = -0,443$), пам'яті ($rs = -0,444$) й виконавчої здатності ($rs = -0,542$). Пізнавальні функції в групах СВ і ПВ не відрізняються за станом когнітивних доменів називання (II), пам'яті (III), мовлення (VIII), відстроченого відтворення (X), орієнтації (XI), семантичної та фонетичної швидкості мовлення. Водночас вірогідними є відмінності в здатності до концентрації уваги (IV, VI, AIS: $p = 0,038; 0,043; < 0,001$), мовлення (VII, LIS: $p < 0,001$), абстракції (IX: $p = 0,008$) та візуально-оптичного гнозису (VIS: $p = 0,002$). Встановлено, що фізіологічні вікові зміни молекулярної дифузії в білій речовині великих півкуль головного мозку характеризуються зменшенням на 21,0–37,0 % ($p = 0,02 - < 0,001$) анізотропної та зростанням на 16,3–29,5 % ($p < 0,001$) вільної дифузії молекул води в провідних трактах та поза їх межами.

Ключові слова: вікові зміни; середній вік; похилий вік; когнітивні функції; коефіцієнт фракційної анізотропії; середній коефіцієнт дифузії; біла речовина великих півкуль головного мозку

Вступ

Відповідно до останнього перегляду «Міжнародних рекомендацій з діагностики психічних розладів» (Diagnostic and Statistical manual of Mental diseases — DSM-V) до когнітивних порушень відносять часткову втрату когнітивних функцій порівняно з преморбідним станом [5]. За ступенем тяжкості нейрокогнітивні розлади поділяють на помірні когнітивні порушення (ПКП, англ. mild cognitive impairment) й виражені

(деменція). За якісними ознаками (щодо порушень пам'яті) визначають амнестичні та неамнестичні; за числом уражених доменів — однодоменні та полідоменні. За визначенням ПКП відрізняються від притаманного певному віку ментального стану нейропсихологічним дефіцитом, який визнає пацієнт, його найближче оточення та лікар. Вони не призводять до професійної або побутової дезадаптації, натомість підтверджуються об'єктивними методами дослідження [1, 5, 9, 17].

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

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

Для кореспонденції: Мироняк Людмила Анатоліївна, Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»; вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: L.myronyak2017@gmail.com

For correspondence: Ludmyla Myronyak, PhD, Chief of MRI Department of State institution "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: L.myronyak2017@gmail.com

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

Зростання числа хворих на деменцію в популяції старіючого населення країн з розвинутою економікою суттєво підвищує актуальність ранньої діагностики когнітивних порушень [2, 17]. Перш за все йдеться про відокремлення так званих вікасоційованих пізнавальних розладів [5].

Достеменно невідомо, але серед фахівців поширена думка, що людина досягає піку пізнавальної діяльності в 25–30 років [17]. Перші прояви «когнітивного згасання», за даними різних дослідників, з'являються в інтервалі 30–50 років та мають тенденцію до «омолодження» [3, 4]. Більшість фахівців дотримуються думки, що саме здатність до набуття нових знань і навичок поступово втрачається протягом усього періоду зрілості, що стає особливо помітним у літніх людей [5]. Цю теорію, однак, все частіше критикують опоненти, які, посилаючись на результати широкомасштабних лонгітудних досліджень, доводять, що в осіб із високим освітнім рівнем при систематичному тренуванні багато інтелектуальних здібностей продовжують наростати принаймні до 70 років [4]. Також дотепер остаточно не з'ясовано, і з яких саме доменів починається «когнітивний спад» [13, 19].

Паралельно з розробкою нейропсихологічних аспектів вікасоційованих когнітивних особливостей тривають пошуки притаманних фізіологічному старінню головного мозку його структурно-функціональних змін. До таких, що можливо ідентифікувати за допомогою сучасних нейровізуалізаційних методів дослідження (зокрема, дифузійно-тензорної МРТ (DTI-MPT)), належать процеси молекулярної дифузії в білій речовині великих півкуль головного мозку (БРГМ). Натомість висновки відомих сучасних наукових публікацій стосовно «вікової норми» основних показників DTI-MPT (коефіцієнт фракційної анізотропії — FA та середній коефіцієнт дифузії — MD) також неоднозначні. Попри численні свідчення на користь гіпотези про вірогідне зменшення FA і MD у старших осіб [18], існують й інші результати. Зокрема, J. Helenius et al. [14] не виявили відмінностей середніх коефіцієнтів дифузії в обстежених різних вікових груп. R. Rathee et al. [19], навпроти, дійшли висновку про існування кореляційних зв'язків між MD і вікзалежною об'ємною регресією білої речовини. Згідно з їх даними, коефіцієнти фракційної анізотропії починають поступово зменшуватись по досягненні 40 років.

Мета дослідження: визначити критерії фізіологічних змін когнітивного статусу та процесів дифузії в білій речовині головного мозку в умовно здорових осіб середнього і похилого віку.

Матеріали та методи

Порівняно результати обстеження 2 груп досліджуваних. До групи обстежених середнього віку (СВ: 45–59 р., $M \pm SD = 50,9 \pm 5,6$ р.) залучено 19 практично здорових осіб, у тому числі жінок — 5 (26,3 %), чоловіків — 14 (73,4 %). Групу практично здорових людей ($n = 20$) похилого віку (ПВ: 60–75 р., $M \pm SD = 65,4 \pm 5,7$ р.) становили 12 (60,0 %) чоловіків і 8 (40,0 %) жі-

нок. За загальною тривалістю освіти (СВ: $14,5 \pm 2,8$ р.; ПВ: $14,6 \pm 3,1$ р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта групи були статистично порівняними (табл. 1).

Критерії включення у дослідження: відсутність АГ, інших серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань та патологій, що є фактором ризику їх розвитку; вад розвитку, запальних процесів, пухлин і травматичних пошкоджень головного мозку. Нейровізуалізаційним критерієм відповідності групі обрано оцінку за шкалою Fazekas (СВ: 0–1; ПВ: 0–2). Обстежені, їх найближче оточення та лікарі не відзначали погіршення ментального стану порівняно з попереднім обстеженням [5].

На підставі аналізу відомих способів оцінки когнітивного статусу людини [5, 17] обрано низку тестів, що відповідають меті цього наукового дослідження:

1. MMSE — опитувальник для первинної оцінки когнітивних функцій і скринінгу їх порушень. Шкала містить низку запитань, що спрямовані на визначення розладів пам'яті, уваги, сприйняття, орієнтації в часі та просторі, здатності до письма та рахування. Максимальна оцінка тесту — 30 балів (норма: 28–30 балів).

2. MoCA — шкала, що розроблена для швидкого скринінгу м'яких (легкі та помірні) когнітивних порушень [15]. За її допомогою оцінюють увагу, здатність до концентрації, виконавчі функції, оптико-просторову діяльність, пам'ять, мовлення, концептуальне мислення, рахування, орієнтованість. Обстеження пацієнта триває близько 10–15 хвилин. Максимальна кількість балів — 30; норма перебільшує 26 балів. Якщо тривалість формальної освіти досліджуваного менша за 12 років, при підрахунку результату додається один бал.

У даному дослідженні застосовано опитувальник MoCA у перекладі P. Julayanont, M. Brousseau, H. Chertkow et al. [15] та N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy [9]. Обчислювали сумарний бал Σ MoCA та бальні оцінки в когнітивних доменах: орієнтації (orientation — OIS), уваги (attention — AIS), мовлення (language — LIS), візуально-просторової функції (visuospatial function — VIS), пам'яті (memory — MIS) та виконавчої функції (executive function — EIS).

Оцінку Σ MIS здійснювали шляхом додавання кількості слів, що запам'яталися, під час вільного відкладеного відтворення (від 0 до 5 балів). Сума Σ EIS була результатом додавання балів модифікованого тесту копіювання геометричних фігур, креслення годинника, називання цифр по зростанню й у зворотному порядку, натискання букви А, серійного віднімання 7, вільного володіння літерами та абстракції (від 0 до 13 балів). Сумарний візуально-просторовий індекс (Σ VIS) визначали додаванням оцінок копіювання куба, креслення годинника та називання (0–7 балів). Оцінка індексу мовлення (Σ LIS) — сума балів від називання, повторення речень і вільного володіння літерами (від 0 до 6). Σ AIS отримували через додавання балів, наданих за називання цифр по зрос-

танню й у зворотному порядку, натискання букви А, серійного віднімання 7, повторення речення та негайного відтворення слів (від 0 до 18). Σ OIS була розрахована як сума балів для розділу орієнтації MoCA з оцінкою від 0 до 6.

3. SVF і PVF — тести оцінки семантичної і фонетичної швидкості мовлення. Вони надають можливість поглиблено вивчити стан когнітивних доменів LIS, MIS і EIS [12]. Тест PVF є числом названих протягом 1 хвилини іменників, що починаються на літеру С (норма — більше ніж 10 балів); SVF — числом названих протягом 1 хвилини тварин (норма — більше ніж 17 балів).

4. FAB (Fontal Assessment Battery, батарея лобової дисфункції) застосована як така, що здатна оцінити виконавчі функції при порушеннях кортикально-субкортикальних зв'язків у хворих на цереброваскулярну патологію [9]. Σ FAB від 16 до 18 вважали нормою, від 12 до 15 — помірними когнітивними порушеннями, менше за 11 балів — деменцією [5, 12].

DTI-MPT проводили на томографі Ingenia (Philips) з індукцією магнітного поля 3Т в режимі DTI medium iso SENSE. Кількісну оцінку ступеня порушення мікроструктури БРГМ надавали за допомогою показників ізотропної (MD) та анізотропної дифузії (FA) безпо-

Таблиця 1. Розподіл досліджуваних за віком, гендерною приналежністю та рівнем освіти

Характеристика груп	СВ (n = 19)			ПВ (n = 20)		
Вік (M \pm SD)	50,9 \pm 5,6			65,4 \pm 5,7		
Гендерна приналежність (n/%)	Ч		Ж	Ч		Ж
	14/73,7		5/26,3	12/60,0		8/40,0
Рівень освіти (n/%)	Вища	С/спец.	Середня	Вища	С/спец.	Середня
	13/68,4	4/21,1	2/10,5	14/70,0	4/20,0	1/10,0

Таблиця 2. Результати нейропсихологічних обстежень досліджуваних середнього та похилого віку

Показник		СВ (n = 19)		ПВ (n = 20)		p
		Me	Q _I -Q _{III}	Me	Q _I -Q _{III}	
MoCA						
I	Зорово-конструктивні та виконавчі функції	4	3-5	5	5-5	0,004
II	Називання	3	3-3	3	3-3	> 0,999
III	Пам'ять	0	0-0	0	0-0	> 0,999
IV	Увага	2	1,25-2	2	2-2	0,591
V	Увага	1	1-1	1	0-1	0,038
VI	Увага	3	3-3	3	3-3	0,043
VII	Мовлення	2	1-2	1	1-1	0,001
VIII	Мовлення	1	0-1	0	0-1	0,435
IX	Абстракція	2	2-2	2	1-2	0,008
X	Відстрочене відтворення	3	3-3	3	2-3,5	0,638
XI	Орієнтація	6	6-6	6	6-6	> 0,999
MOCA Σ		27	27-28	24	22,5-26	0,001
EIS		12	12-12	10	9-11	0,001
VIS		7	7-7	6	5-7	0,002
LIS		5	5-6	4	4-5	0,002
AIS		18	17-18	16	14,5-16	< 0,001
OIS		6	6-6	6	6-6	> 0,999
MIS		12	10,5-13	13	10-13	0,92
SVF		16	13-22	16,5	14-23	0,632
PVF		9	7-11	9	7-12	0,989
FAB Σ		18	17-18	16	14,5-17	< 0,001
MMSE Σ		29	27-28	27	25,5-28	0,009

середньо у волокнах основних асоціативних (верхній поздовжній пучок — ВПП, пояс — П, гачкуватий пучок — ГП) і комісуральних трактів (коліно і валик мозолистого тіла — КМТ і ВМТ) та в зонах інтересу (ROI) — префронтальна ділянка (ПФД) та семіовальні центри (СОЦ).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011), Statistica (data analysis software system), version 10, www.statsoft.com.

Оскільки у всіх випадках закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро — Уїлка), для подання даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_1-Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна — Уїтні. Одержані результати вважалися статистично значимими, якщо $p < 0,05$.

Кореляційні зв'язки між параметрами визначали через розрахунок коефіцієнта біваріантної рангової кореляції за Спірменом (rs).

Дослідження проведені відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Учасники дослідження були ознайомлені з метою й основними положеннями дослідження та підписали письмово оформлену згоду на участь у ньому. Протокол дослідження схвалено комітетами з медичної етики ДУ «ІЯМПД НАМН України».

Результати та обговорення

Порівняння результатів оцінки когнітивного статусу представників досліджуваних груп (табл. 2) демонструє вірогідне зменшення у похилому віці як сумарної баль-

ної оцінки Σ MoCA (Me — 24 проти 27; $p = 0,001$), так і окремих її складових (зорово-реконструктивні та виконавчі функції: $p = 0,04$; здатність до концентрації уваги (V): $p = 0,038$; здатність до концентрації уваги (VI): $p = 0,043$; мовлення (VII): $p = 0,001$; абстракція (IX): $p = 0,008$). Також можна відзначити вірогідно меншу бальну оцінку в доменах EIS ($p = 0,001$); VIS ($p = 0,002$); LIS ($p = 0,002$); AIS ($p < 0,001$).

Не встановлено різниці між групами за характеристиками називання (II), пам'яті (III, MIS), відстроченого відтворення інформації (X); орієнтації в часі та просторі (XI, OIS). Також не виявлено відмінностей результатів тестування семантичної та фонетичної швидкості мовлення. У групі ПВ вірогідно меншими виявились суми балів за шкалами FAB і MMSE.

DTI МР-послідовності (табл. 3, 4) дозволили виявити суттєві зміни молекулярної дифузії в глибокій білій речовині великих півкуль головного мозку, які виникли внаслідок фізіологічного старіння. Так, вірогідне ($p < 0,001$) зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії у волокнах основних асоціативних (Me — ВПП: від 0,499–0,509 до 0,432–0,421; П: від 0,532–0,592 до 0,422–0,412; ГП: від 0,485–0,499 до 0,438–0,413) та комісуральних (Q_1-Q_{III} — КМТ: від 0,556–0,567 до 0,438–0,450; ВМТ: від 0,544–0,562 до 0,450–0,489) провідних шляхів, посилюючись на результати відомих радіологічних та морфологічних досліджень [10, 20], можна вважати свідченням пошкодження мієлінової оболонки аксонів. Не встановлено різниці між групами за характеристиками називання (II), пам'яті (III, MIS), відстроченого відтворення інформації (X); орієнтації в часі та просторі (XI, OIS). Також не виявлено відмінностей результатів тестуван-

Таблиця 3. Показники FA в білій речовині великих півкуль головного мозку досліджуваних середнього та похилого віку

Показник	КГСВ (n = 19)		КГПВ (n = 20)		p
	Me	Q_1-Q_{III}	Me	Q_1-Q_{III}	
FA, права півкуля ГМ					
ВПП	0,499	0,493–0,502	0,432	0,413–0,440	< 0,001
П	0,532	0,499–0,542	0,422	0,408–0,436	< 0,001
ГП	0,485	0,482–0,494	0,422	0,410–0,439	< 0,001
ПФД	0,293	0,287–0,294	0,241	0,230–0,259	< 0,001
СОЦ	0,441	0,428–0,445	0,292	0,283–0,299	< 0,001
FA, ліва півкуля ГМ					
ВПП	0,509	0,499–0,516	0,421	0,415–0,441	< 0,001
П	0,592	0,567–0,599	0,413	0,406–0,440	< 0,001
ГП	0,499	0,497–0,501	0,421	0,405–0,437	< 0,001
ПФД	0,297	0,294–0,301	0,241	0,227–0,258	< 0,001
СОЦ	0,456	0,453–0,459	0,287	0,281–0,298	< 0,001
FA МТ					
КМТ	0,558	0,556–0,567	0,444	0,438–0,450	< 0,001
ВМТ	0,550	0,544–0,562	0,472	0,450–0,489	< 0,001

ня семантичної та фонетичної швидкості мовлення. У групі ПВ вірогідно меншими виявились суми балів за шкалами FAB і MMSE.

Привертає увагу найбільша міжгрупова різниця показника FA у волокнах поясу (–21,0 %), коліна (–20,4 %) та валика мозолистого тіла (–14,2 %) правої півкулі ГМ. Відповідні величини для ВПП і ГП – не менші від –13 %. У лівій гемісфері FA волокон поясу в осіб похилого віку виявилась на 30 % меншою, ніж у середньовіковій контрольній групі. Виразеність та характер змін показників решти лівих асоціативних (ВПП, ГП) пучків практично не відрізнялись від правих (–17,3 та –16,0 % відповідно).

Визначений у певних зонах інтересу (ROI) коефіцієнт FA надає інтегральну оцінку анізотропної дифузії з урахуванням не лише стану мієлінових оболонок, а й взаємного розташування (впорядкованості) аксонів [6, 11]. Найбільш виражені його відмінності між показниками груп СВ і ПВ зафіксовані білатерально в семіовальних центрах (Me: від 441–456 до 292–287; від –32 до –37 %). Різниця між іншими показниками FA ROI також була вірогідною ($p < 0,001$).

Коефіцієнт MD є мірою вільної ізотропної дифузії молекул води у волокнах провідних трактів БРГМ через клітинні мембрани та міжклітинні простори. MD зростає при пошкодженні аксональних мембран, мієлінових оболонок, зменшенні щільності та втраті односпрямованості волокон у межах пучка. Порівняльний аналіз MD у групах досліджуваних середнього і похилого віку встановив вірогідну різницю між усіма показниками. Найбільші відмінності ізотропної дифузії виявлено в старших обстежених у волокнах гачкуватих пучків (ПП: +18,3 %; $0,699 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (Me); $0,687\text{--}0,709 \times$

$10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($Q_1\text{--}Q_{III}$); ЛП: +21,0 %; $0,792 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (Me); $0,777\text{--}0,808 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($Q_1\text{--}Q_{III}$)), переважно ліворуч.

При порівнянні MD у волокнах і ROI БРГМ перш за все привертає увагу більший рівень вільної дифузії молекул води в обраних зонах інтересу, що не належать до певного провідного тракту. Якщо у волокнах максимальні значення медіани (Me) коефіцієнта не перевищували $0,95 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, то в префронтальних ділянках досягали $1,073\text{--}1,081 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Загалом середні відносні зміни показників DTI-MPT в обстежених похилого віку виявились такими: FA в провідних трактах – $17,12 \pm 3,58$ %; підкіркових ROI (СОЦ) – $34,50 \pm 3,54$ %; MD у провідних трактах – $13,05 \pm 4,60$ %; підкіркових ROI (СОЦ) – $24,86 \pm 4,70$ %. Такі зміни, ймовірно, обумовлені поступовою втратою регулярної структури нейропіля та демієлінізацією аксонів [7].

Півкульна асиметрія змін показників DTI-MPT у досліджуваних ПВ порівняно із СВ була незначною. Наприклад, різниця зростання MD у ПФД правої півкулі дорівнювала 19,5 %, лівої – 19,04 %. У семіовальних центрах відповідні показники досягали 19,3 і 19,7 %.

Обчислено рангову кореляцію між віком та окремими показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень у групах СВ і ПВ. Встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку помірної сили між віком досліджуваних СВ та бальними оцінками Σ FAB й когнітивних доменів MoCA MIS і EIS. У здорових осіб, що перетнули 60-річну межу, природне старіння помірно негативно позначалося на SVF ($r_s = -0,302$).

Таблиця 4. Показники MD у білій речовині великих півкуль головного мозку досліджуваних середнього та похилого віку

Показник	СВ (n = 19)		ПВ (n = 20)		p
	Me	$Q_1\text{--}Q_{III}$	Me	$Q_1\text{--}Q_{III}$	
MD ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), права півкуля ГМ					
ВПП	0,699	0,687–0,709	0,792	0,777–0,808	< 0,001
П	0,668	0,653–0,678	0,757	0,738–0,776	< 0,001
ГП	0,626	0,620–0,631	0,766	0,754–0,776	< 0,001
ПФД	0,834	0,827–0,843	1,023	1,014–1,031	< 0,001
СОЦ	0,814	0,808–0,819	1,009	0,988–1,022	< 0,001
MD ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), ліва півкуля ГМ					
ВПП	0,697	0,685–0,702	0,790	0,777–0,809	< 0,001
П	0,682	0,677–0,690	0,768	0,749–0,782	< 0,001
ГП	0,613	0,605–0,627	0,776	0,763–0,791	< 0,001
ПФД	0,829	0,822–0,833	1,024	1,009–1,043	< 0,001
СОЦ	0,808	0,798–0,815	1,006	0,986–1,024	< 0,001
MD ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) МТ					
КМТ	0,690	0,686–0,699	0,765	0,725–0,786	< 0,001
ВМТ	0,677	0,661–0,702	0,762	0,752–0,782	< 0,001

В обстежених обох груп встановлено наявність кореляційних зв'язків помірної сили для віку та показників DTI-MPT у волокнах гачкуватих пучків (негативні для FA: r_s — від $-0,445$ до $-0,726$; позитивні для MD: r_s — від $0,372$ до $0,499$). Обстеженим ПВ також був притаманний негативний вплив збільшення віку на FA (ROI СОЦ: r_s ПП = $-0,387$; r_s ЛП = $-0,359$) та позитивний на MD (ROI СОЦ: r_s ПП = $0,359$; r_s ЛП = $0,727$).

Отримані при виконанні цього наукового дослідження результати цілком узгоджуються із сучасними уявленнями про морфогенез старіння головного мозку [2, 7]. Натомість низку встановлених нами закономірностей можна вважати суттєвим доповненням до існуючих положень про дифузійні МРТ-характеристики білої речовини головного мозку та когнітивний статус здорових людей у періоди 44–59 і 60–75 років життя.

Висновки

1. На підставі кореляційного аналізу доведено, що процес поступового пригнічення ментальної діяльності у практично здорових осіб починається вже по досягненні 40 років, про що свідчить існування зв'язків помірної сили між віком та бальними оцінками батареї лобної дисфункції ($r_s = -0,443$), пам'яті ($r_s = -0,444$) й виконавчої здатності ($r_s = -0,542$).

2. Пізнавальні функції здорових осіб середнього і похилого віку не відрізняються за станом когнітивних доменів називання (II), пам'яті (III), мовлення (VIII), відстроченого відтворення (X), орієнтації (XI), семантичної та фонетичної швидкості мовлення. Водночас вірогідними є відмінності в здатності до концентрації уваги (IV, VI, AIS: $p = 0,038$; $0,043$; $< 0,001$), мовлення (VII, LIS: $p < 0,001$), абстракції (IX: $p = 0,008$) та візуально-оптичного гнозису (VIS: $p = 0,002$).

3. За даними DTI-MPT встановлено, що фізіологічні зміни молекулярної дифузії в білій речовині великих півкулі головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку, характеризуються зменшенням на 21,0–37,0 % ($p = 0,02$ — $< 0,001$) анізотропної та зростанням на 16,3–29,5 % ($p < 0,001$) вільної дифузії молекул води в провідних трактах та поза їх межами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Копчак О.О., Бачинська Н.Ю. Характеристики когнітивних функцій у пацієнтів різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією за наявності метаболічного синдрому. Український неврологічний журнал. 2018. № 2. С. 51-57.
2. Семьонова О.В. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. Radiation Diagnostic. Radiation Therapy. 2021. Т. 4 (12). С. 35-60.
3. Стаднік С.М. Клінічна характеристика когнітивних розладів у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Міжнародний неврологічний журнал. 2013. Т. 8(62). С. 69-74.

4. Ушакова І.М. Вікова психологія. Курс лекцій. Харків: НУЦЗУ, 2016. С. 123.

5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 87.122. 992.

6. Biesbroek J.M., Leemans A., Den Bakker H., et al. Microstructure of strategic white matter tracts and cognition in memory clinic patients with vascular brain injury. Dementia: Geriatric Cognitive Disorders. 2017. 4.4. 268-282. DOI: 10.1159/000485376.

7. Blatter D.D., Bigler E.D., Gale S.D., et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. Am. J. Neuroradiol. 1995. 16(2). 241-251.

8. Burke S.N. Neural plasticity in the ageing brain. Nat. Rev. Neur. 2006. 7. 30-40.

9. Carson N., Leach L., Murphy K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. Geriatr. Psych. 2018. 33(2). 379-388.

10. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. Int. J. Stroke. 2016. 11(1). 6-18. DOI: 10.1177/1747493015607485.

11. D'Souza M.M., Gorhi S.P., Vadwala K. et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function. Neuroradiologic Journal. 2018. 31(1). DOI: 10.1177/1971400916682753.

12. Hamilton O.K.L., Backhouse E.V., Janssen E., et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2021. 17(4). 665-685. DOI: 10.1002/alz.12221.

13. Harada C.N., Natelson Love M.C., Triebeld K. Normal Cognitive Aging. Clin. Geriatr. Med. 2013. 29(4). 737-752. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.002.-155.

14. Helenius J., Soenne L., Perkiö J., et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2002. 23(2). 194-199.

15. Julayanont P., Brousseau M., Chertkow H., Phillips N., Nasreddine Z.S. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc. 2014. 62(4). 679-684. DOI: 10.1111/jgs.12742.

16. Lezak M., Howieson D., Bigler E., Tranel D. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 2012.

17. MacDonald M.E., Pike G.B. MRI of healthy brain aging: A review. NMR in Biomedicine. 2021. 4564.

18. Petersen R. Mild cognitive impairment. Continuum (Minneapolis Minn). 2016. 22(2). 404-418. DOI: 10.1212/CON.0000000000000313.

19. Rathee R., Rallabandi S.V.P., Roy P.K. Age-related Differences in White Matter Integrity in Healthy Human Brain: Evidence from Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging. Magnetic Resonance Insights. 2016. 9.

20. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. BMJ. 2012.

Отримано/Received 13.04.2023

Рецензовано/Revised 27.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 03.05.2023 ■

Information about authors

Oleksandra Semonova, physician of the angioneurological department, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: al.semonova@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5642-1312>

Ludmyla Myronyak, PhD, Chief of MRI Department of State institution "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: L.myronyak2017@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7115-9516>

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

O.V. Semonova¹, L.A. Myronyak²

¹National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

²State Institution "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The state of cognitive functions and diffusion processes in the white matter of the cerebral hemispheres in healthy middle-aged and elderly people

Abstract. Background. The growing number of patients with dementia in aging population of developed countries significantly increases the relevance of differential diagnosis of cognitive impairment and age-associated cognitive disorders. The purpose of the study was to determine the criteria for physiological changes in cognitive status and diffusion processes in brain's white matter in healthy middle-aged and elderly people. **Material and methods.** Thirty-nine healthy middle-aged (45–59 years, n = 19) and elderly patients (60–75 years, n = 20) were examined. Neuropsychological testing was performed using the following scales: Montreal Cognitive Assessment, Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Semantic Verbal Fluency (SVF) and Phonemic Verbal Fluency (PVF). Molecular diffusion in brain's white matter was investigated by diffusion tensor imaging (Ingenia 3.0T, Philips). **Results.** Moderate positive correlations were found between age and the Frontal Assessment Battery score

(rs = –0.443), memory (rs = –0.444) and executive function (rs = –0.542). Cognitive functions in middle-aged and elderly patients didn't differ in cognitive domains of naming (II), memory (III), language (VIII), delayed reproduction (X), orientation (XI), semantic and phonemic verbal fluency. At the same time, differences in attention (IV, VI, AIS: p = 0.038; 0.043; < 0.001), language (VII, LIS: p < 0.001), abstraction (IX: p = 0.008) and visuospatial function (VIS: p = 0.002) were significant. Physiological age-related changes of molecular diffusion in the white matter of the cerebral hemispheres are characterized by a decrease of 21.0–37.0 % (p = 0.02 – < 0.001) in anisotropic and an increase of 16.3–29.5 % (p < 0.001) in free diffusion of water molecules in the conductive tracts and beyond them.

Keywords: age-related changes; middle age; elderly age; cognitive functions; fractional anisotropy coefficient; mean diffusion coefficient; white matter of the cerebral hemispheres



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMO-MI-022020-015

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

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

УДК 616.853.9:616.8-002.18

Мар'єнко Л.Б.

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

Фармакорезистентна епілепсія: огляд існуючих і нових методів лікування

Резюме. Епілепсія — одне з найпоширеніших неврологічних хронічних захворювань. Згідно з епідеміологічними дослідженнями її частота становить 0,5–1 %. У даний час лікування епілепсії засноване на застосуванні протинападової симптоматичної терапії, яка дозволяє позбутися нападів. Однак у 30 % пацієнтів її використання не викликає задовільної відповіді, що дозволяє говорити про фармакорезистентну епілепсію. Незважаючи на існування понад 20 нових ефективних і безпечних протинападових препаратів, гетерогенність епілептичних нападів, наявність супутніх захворювань роблять ведення цих пацієнтів дійсно складним завданням. В огляді аналізуються найбільш актуальні клінічні й патогенетичні питання, пов'язані з фармакорезистентною епілепсією, а також обговорюються дані про використання доступних протинападових препаратів та альтернативних немедикаментозних підходів. Також розглядаються рекомендації Американської академії неврології щодо лікування лікарсько-стійкої епілепсії із застосуванням протинападових препаратів другого і третього покоління.

Ключові слова: фармакорезистентна епілепсія; протинападові препарати; лікування

За останні 20 років була розроблена й ліцензована значна кількість протинападових препаратів (ПНП). Однак близько 30 % пацієнтів мають фармакорезистентну епілепсію (ФРЕ), несприйнятливую до звичайних фармакологічних методів лікування. Міжнародна ліга боротьби з епілепсією (ILAE) визначає фармакорезистентну епілепсію як таку, при якій неможливо досягти стійкої ремісії нападів при застосуванні двох препаратів, які добре переносяться, правильно добрані й призначені в адекватних дозах (у монотерапії або в комбінації).

Виходячи з цього визначення, в обсерваційному дослідженні за участю госпіталізованих пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією проаналізовано реакцію на ПНП і показано, що перша і друга схеми лікування були успішними в 49,5 і 36 % випадків відповідно. Усі види ПНП-терапії після неефективності перших двох препаратів мали значно нижчий показник успіху (від 12,5 до 22,2 %). Отже, після невдачі другої ПНП-терапії шанси контролювати напади різко знижуються. У зв'язку з цим деякі клініцисти уникають пробувати інші фармакологічні методи лікування в пацієнтів, яким з більш високим відсотком успіху може допомогти хірургічне лікування.

Слід зазначити, що концепція фармакорезистентності враховує не тільки напади, які важко піддаються лікуванню, але й основний патогенез, відповідальний за структурні й нейробіохімічні зміни, що спричиняють когнітивні та нейропсихіатричні розлади, а також психосоціальну дисфункцію. Через значну мінливість фенотипів пацієнтів з ФРЕ і відсутність єдиного визначення ефективності ПНП у досягненні контролю нападів порівняння клінічних випробувань і визначення практичних рекомендацій залишається складним завданням.

Згідно з рекомендаціями ILAE протинападова терапія вважається ефективною, якщо період без нападів становить 12 місяців або принаймні втричі перевищує найдовший інтервал між нападами після початку лікування. Фармакологічна терапія повинна бути підібрана відповідно до епілептичного синдрому, типу нападів і має призначатися протягом як мінімум 6 місяців в адекватному дозуванні. Оптимальний діапазон ефективних доз і частота їх введення залежать від індивідуальної реакції пацієнта, супутніх захворювань, переносимості ліків і їх побічних ефектів.

Отже, пацієнти з ФРЕ не є групою з одним і тим же захворюванням. Вони мають різну клінічну і нейробіологічну картину, що вимагає комплексного підходу до низки питань щодо їх лікування.

Тягар фармакорезистентної епілепсії

Епідеміологічний систематичний огляд L. Kalilani et al. (2018) дозволив встановити, що загальна частка захворюваності на ФРЕ становить 0,06–0,51 %, а її поширеність — 0,11–0,58 %, що узгоджується з результатами інших дослідницьких робіт. Частка захворюваності на ФРЕ у дітей — 0,15 % (95% ДІ: 0,11–0,19), у дорослих — 0,34 % (95% ДІ: 0,06–0,62).

Поширеною причиною неефективності лікування епілепсії є недотримання режиму терапії і неправильний вибір ПНП через помилковий діагноз типу епілептичних нападів. Для забезпечення розуміння проблеми й дотримання запропонованого режиму прийому ліків обов'язковим є створення довірчих відносин з пацієнтами та їх сім'ями. Крім того, у будь-якого пацієнта з важковиліковними нападами епілепсії слід виключити умовну (несправжню) фармакорезистентність. Її причинами можуть бути неправильна діагностика типу нападу епілепсії, призначення неадекватних доз препаратів, неправильна оцінка відповіді на лікування, гіпердіагностика побічних ефектів.

Пацієнти, ідентифіковані як фармакорезистентні, можуть мати фази тривалої повної ремісії, що чергуються з рецидивуючим перебігом. Однак у досліджуваній когорті дорослих з ФРЕ серед пацієнтів з 12-місячним періодом ремісії нападів ризик рецидиву залишався високим — 71,2 % через 5 років. Тому при обговоренні ймовірності стабільної ремісії розумно проявляти обережність.

Примітно, що у людей з ФРЕ ризик раптової смерті у 2–10 разів вище, ніж у загальній популяції. При ФРЕ вона визначається як раптова, несподівана смерть людини, яка страждає від епілепсії і в якій при проведенні розтину не виявлені інші причини смерті. Ризик раптової смерті особливо великий у пацієнтів з високою частотою судомних нападів і довготривалою епілепсією. У зв'язку з цим єдиним способом запобігання цьому ускладненню є оптимізація контролю над судомними нападами.

До інших причин смерті в пацієнтів з ФРЕ відносять нещасні випадки внаслідок епілептичних нападів, церебральні новоутворення й нейродегенеративні захворювання, які лежать в основі структурних епілепсій. Порівняно із загальною популяцією в дорослих пацієнтів значно частіше виявляються депресія і тривога, у дітей — синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади аутистичного спектра і поведінкові проблеми. Ці захворювання негативно впливають на довгострокове психосоціальне функціонування, що обумовлено погіршенням мовленнєвих і соціальних навичок.

Ступінь інвалідності широко варіює залежно від структурної або генетичної етіології епілепсії, яка призвела до нападів або негативного ефекту терапії ПНП. При синдромі дефіциту транспортера глюкози I типу

(GLUT1) можуть бути корисними таргетна терапія і кетогенна дієта, які, впливаючи на причину захворювання, здатні зменшити напади й поліпшити когнітивні функції. При епілептичній енцефалопатії своєчасний початок ефективної терапії ПНП може покращити когнітивні й нейроповедінкові симптоми. Однак, незважаючи на адекватну терапію, симптоми супутніх захворювань можуть зберігатися, що, імовірно, обумовлено синаптичною реорганізацією або порушенням нейрогенезу, що створює додаткову проблему їх лікування у пацієнтів із ФРЕ.

У людей з епілепсією також нерідко зустрічаються мігрень, серцево-судинні захворювання, астма, остеоартрит і гастроєзофагеальний рефлюкс. Виявлені механізми асоціації варіюють від випадкових, причинних, результуючих, двоспрямованих до загальних факторів ризику. Наприклад, епілепсія може бути викликана цереброваскулярним захворюванням або перинатальним інсультом, тоді як аспіраційна пневмонія, перелом, пов'язаний із судомним нападом, можуть розглядатися як результуюча коморбідність епілепсії. Іноді ці захворювання можуть розглядатися як фактори ризику або як одне генетичне захворювання, відповідальне за обидва стани.

Прогнозовані фактори ризику

Виявлення пацієнтів, які мають більш високий ризик розвитку фармакорезистентної епілепсії, було зроблено в декількох дослідженнях. Однак їх результати не були вірогідними, що обумовлено, з одного боку, відсутністю загального визначення фармакорезистентності в контексті віддаленого прогнозу, а з іншого — неоднорідністю досліджуваної популяції. Проте діагностика деяких типів епілептичних синдромів у дитячому віці вже означає прогностичну оцінку фармакорезистентності. Так, синдром Леннокса — Гасто, рання дитяча епілептична енцефалопатія, синдром Драве, енцефаліт Расмуссена є фармакорезистентними, що пояснюється вродженим нейробіологічним патерном, який лежить в основі цих типів епілепсії.

ФРЕ асоційовані з такими клінічними факторами, як поява епілепсії в ранньому віці (< 1 року), аномалії мозку, виявлені за допомогою методів нейровізуалізації, нервово-психічні розлади, розумова відсталість, наявність в анамнезі тривалих фебрильних судом або епілептичного статусу, специфічні зміни біоелектричної активності головного мозку на електроенцефалограмі.

Дебют епілепсії в неонатальному періоді пов'язаний з більш високим ризиком розвитку фармакорезистентності, ніж її поява в більш пізньому віці. Ідіопатична епілепсія має нижчий ризик фармакорезистентності порівняно з епілепсією, в основі якої лежать структурні аномалії — кортикальна дисплазія, мезіальний скроневий склероз, туберозний склероз або судинні ураження. Припускається, що напади фокальної епілепсії порівняно з генералізованими пов'язані з більшим ризиком фармакорезистентності.

За даними Chen et al. (2018), прогностичними факторами при ФРЕ є кількість нападів на рік до початку

лікування, попередній анамнез зловживання наркотиками і сімейний анамнез епілепсії в родичів першого ступеня. У цілому в когорті пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією всіх типів під час лікування першим ПНП нападів позбулися понад 50 %, під час лікування другим і третім ПНП — близько 15 %. Тільки 3 % випадків контролювалися лікуванням двома препаратами.

Для визначення довгострокового результату в пацієнтів з епілепсією прогностичне значення має повне припинення нападів через 6 місяців після початку лікування. Згідно з апостеріорним аналізом пацієнтів, які отримували лікування з приводу фокальної епілепсії, у пацієнтів, у яких не було нападів через 6 місяців, імовірність їх відсутності через 12 місяців становила 90 %.

Патогенез

Механізми, що лежать в основі ФРЕ, повністю не відомі. Імовірно, що патогенез стійкості до лікарських препаратів є варіабельним і багатофакторним процесом за участю декількох механізмів, що діють одночасно в даного пацієнта. Передбачувані механізми лікарської стійкості також можуть мати змішаний характер за участю чинників, пов'язаних із захворюванням, прийомом лікарських засобів і генетичною детермінацією.

Згідно з *гіпотезою транспортерів* підвищена експресія білків-транспортерів, що забезпечують розподіл лікарських засобів у речовині головного мозку, знижує ефективність ПНП незалежно від мішені їх дії. АТФ-залежний Р-глікопротеїн є продуктом людського гена множинної лікарської стійкості 1 (MDR1; ABCB1), який унаслідок своєї широкої субстратної специфічності відіграє важливу роль в обмеженні надходження в мозок різних ліків. Р-глікопротеїн розташовується в ендотеліальних клітинах капілярів головного мозку, які беруть участь в утворенні гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Разом з іншими білками, відповідальними за лікарську стійкість, Р-глікопротеїн захищає мозок від токсичного пошкодження ліпофільними ксенобіотиками, які можуть проникати через ГЕБ шляхом пасивної дифузії. Цим механізмом у низці випадків обумовлена неефективність терапії пухлин та інфекцій головного мозку.

Деякі ПНП мають хімічну структуру, подібну до субстратів Р-глікопротеїну, що обмежує їх проникнення через ГЕБ і сприяє виникненню множинної лікарської стійкості. Разом з тим дані, що підтверджують гіперекспресію Р-глікопротеїну в епілептогенних вогнищах головного мозку, суперечливі, як і роль інших білків, що беруть участь у розвитку фармакорезистентності. Здається, гіперекспресія білків-транспортерів обмежується лише епілептичним вогнищем, не впливаючи на сусідні нормальні тканини, що пояснює значно меншу кількість побічних ефектів у пацієнтів з ФРЕ, ніж у пацієнтів, які реагують на лікування.

Як свідчать експериментальні дослідження, у щурів, які не відповіли на лікування ПНП, виявляється більш висока експресія Р-глікопротеїну. При його інгібуванні тариквідаром резистентність до ПНП знижується.

Отже, гіпотеза транспортерів все ще залишається спірним питанням, прояснити яке дозволять результати нових досліджень з оцінкою гіперекспресії транспортерів у ГЕБ.

Фармакокінетична гіпотеза ФРЕ припускає, що гіперекспресія білків-транспортерів локалізована в периферичних органах, таких як печінка, кишечник і нирки. У зв'язку з цим відзначається зниження рівня ПНП у плазмі крові, а його кількість стає недостатньою для проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Однак дослідження, проведені на тваринах, не підтверджують цю гіпотезу.

Існує також *гіпотеза мішені*, яка постулює, що набуті, індуковані епілепсією зміни структури або функції молекул — мішеней ПНП призводять до зменшення відповіді на лікування. У першу чергу дана теорія заснована на дослідженнях дії карбамазепіну й фенітоїну на потенціал-залежні натрієві канали в нейронах гіпокампа в пацієнтів зі скроневою фокальною епілепсією. Їх блокування було повністю втрачено в пацієнтів з лікарською стійкістю до карбамазепіну і фенітоїну порівняно з пацієнтами, які не мають резистентності. Досі залишається неясним, чи може втрата чутливості натрієвих каналів у пацієнтів з резистентністю до даних препаратів поширюватися на інші ПНП з аналогічними механізмами дії.

Відповідно до гіпотези мішені були вивчені інші точки застосування, наприклад рецептори ГАМК. Повідомлялося про зміну їх чутливості в експериментальній моделі ФРЕ у тварин, однак підтвердження в клінічних дослідженнях вони не отримали.

Крім того, епілепсія може спричинити структурні зміни — нейродегенерацію, розростання аксонів, синаптичну реорганізацію, нейрогенез і гліоз. Ці зміни викликають формування аномальної нейронної мережі, яка може призвести до резистентності ПНП. Так, при скроневої епілепсії причинну роль у виникненні фармакорезистентності відіграє склероз гіпокампа, тоді як його резекція призводить до зникнення лікарської резистентності. Враховуючи, що аномалія нейронної мережі не завжди супроводжується рефрактерністю, можна припустити, що, імовірно, її розвиток зумовлений кількома причинними факторами.

Гіпотеза внутрішньої властивості тяжкості перебігу, навпаки, розглядає фармакорезистентність як невід'ємну властивість епілепсії, пов'язану з тяжкістю захворювання. Зручним орієнтиром для оцінки тяжкості є частота нападів до початку лікування. Дослідники виходять з того, що епілептичні напади можливі в будь-якої людини, при цьому серед хворих з епілепсією в одних вони виникають щодня, а в інших — раз на рік або рідше. Даний феномен може пояснюватися відмінністю в сприйнятливості нейронів головного мозку до певного фізіологічного стимулу, що індукує епілептичну активність. Висока частота пароксизмів і, відповідно, тяжкість епілепсії вказує на низький поріг чутливості нейронів, а фармакорезистентність є лише наслідком цієї нестабільності.

Генетична гіпотеза припускає, що низька чутливість до ПНП пов'язана з одонуклеотидним полі-

морфізмом у генах SCN1A, SCN2A і SCN3A. Показана роль мутацій у цих генах у патогенезі деяких форм епілепсії (наприклад, синдрому Драве), і висловлюється припущення про те, що вони можуть мати значення і при ФРЕ.

Нейрозапалення і дисфункція ГЕБ розглядаються як потенційні механізми стимуляції та підтримки епілептичної активності. Підвищена проникність ГЕБ присутня як в експериментальних моделях, так і в клінічних умовах і зазвичай пов'язана із супутньою нейрозапальною реакцією в тих же ділянках тканини. У всіх цих умовах у судинах і астроцитах головного мозку відбувається індукція Р-глікопротеїну.

Отже, нейрозапалення і дисфункція ГЕБ є ознаками епілептогенної зони при різних формах ФРЕ. У доклінічних дослідженнях на тваринних моделях було доведено, що нейрозапалення призводить до гіперзбудливості нейронів. Мікроглія та астроцити відіграють вирішальну роль як в індукції, так і в підтримці запальної реакції на епілептогенні пошкодження або напади. Іншими учасниками є нейрони, клітинні компоненти ГЕБ і лейкоцити.

Крім того, були виявлені специфічні запальні молекули та шляхи, що впливають на результати в різних експериментальних моделях епілепсії. Усе більше доказів свідчить про те, що нейрозапалення, зміни проникності ГЕБ, астроцитарна дисфункція призводять до епілептогенезу, прогресування епілепсії та її резистентності до ПНП.

Антитіло-опосередковані енцефалопатії являють собою запальні захворювання головного мозку, які все частіше визнаються причиною нападів та епілептичного статусу. Вони стійкі до звичайних ПНП, але можуть ефективно усуватися імунотерапією. Рання діагностика цих станів приводить до своєчасного лікування імунomodуючими агентами, тому в більшості випадків симптоматичне лікування ПНП може бути припинено після гострої фази захворювання. При цьому ризик розвитку хронічної епілепсії відносно низький (10–15 %) і може варіювати залежно від антигену-мішені та своєчасної імунотерапії.

Медикаментозна терапія фармакорезистентної епілепсії: монотерапія порівняно з раціональною політерапією в епоху нових ПНП

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні епілепсії та появу нових ПНП, терапія ФРЕ все ще залишається складним завданням. Основою її лікування є медикаментозна терапія, підбір якої здійснюється з урахуванням співвідношення ризику/користі, ефективності, переносимості й комплаєнсу.

Для лікування пацієнтів з нещодавно діагностованою епілепсією слід розглянути монотерапію. Після невдачі принаймні двох випробуваних режимів лікування епілепсії слід розглянути політерапію. Відбір пацієнтів з ФРЕ на політерапію, пошук і вивчення нових ПНП є найбільш важливими завданнями для лікаря.

Застосування ПНП першого покоління мало суттєві обмеження, пов'язані з фармакокінетичними властивостями препаратів (сильні індуктори або інгібітори печінкових ферментів) та високою частотою небажаних явищ. Було проведено тільки одне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), у якому на початку лікування пацієнтам з генералізованими тоніко-клонічними і/або фокальними нападами призначали карбамазепін або комбіновану терапію карбамазепіном і вальпроатом. Результати дослідження показали переваги комбінованої терапії в зменшенні частоти нападів.

Перед виходом на фармацевтичний ринок нові ПНП проходять доклінічні й ретельно сплановані рандомізовані клінічні дослідження за участю пацієнтів, які приймають від одного до трьох ПНП. Результати цих досліджень показали перевагу нових ПНП як додаткової терапії порівняно з плацебо. Були отримані докази їх кращого фармакологічного профілю, включно з лінійною фармакокінетикою, менший потенціал для лікарських взаємодій і різні механізми дії, які можуть поєднуватися один з одним у політерапії. Після багатьох років використання нові ПНП були вивчені в порівняльних РКД як моно- і політерапія. Деякі з них у даний час показані як препарати першої лінії при фокальних нападах або певних типах епілепсії.

Метою політерапії у фармакорезистентних пацієнтів є оптимальний підбір ПНП, які не тільки посилюють ефективність один одного, але й мінімізують побічні ефекти. Клінічні дослідження з підбором найкращих комбінацій ПНП на людях обмежені, отже, вибір другого або третього препарату в раціональній політерапії проводиться емпірично або на підставі результатів експериментальних досліджень. Експериментальні моделі на тваринах дозволили оцінити фармакодинамічні взаємодії препаратів з різними механізмами дії при використанні комбінованої терапії. Бажаними при її застосуванні повинні бути протинападовий супраадитивний (синергічний) ефект і нейротоксичний інфраадитивний ефект (нейротоксичний антагонізм).

У клінічних випробуваннях було показано, що більша частота побічних явищ і нижча ефективність супроводжують комбінації ПНП з однаковими ефектами блокування натрієвих каналів порівняно з комбінованою терапією блокатором натрієвих каналів і препаратом з іншим механізмом дії, наприклад ГАМКергічним препаратом. У великому популяційному дослідженні, у якому брали участь пацієнти з фокальними нападами епілепсії, було виявлено, що поєднання ПНП з різними механізмами дії демонструє кращі результати щодо тривалості лікування, ризику госпіталізації та госпіталізації до відділень невідкладної допомоги.

Кращу синергічну взаємодію мають вальпроат і ламотриджин. Про це повідомлялося в кількох дослідженнях, які показали більш високий рівень відповіді при застосуванні вальпроату й ламотриджину як додаткової терапії порівняно з додаванням ламотриджину до карбамазепіну або фенітоїну.

У дітей з абсансами, які важко піддаються лікуванню, поєднання вальпроату з етосуксимідом було більш ефективним, ніж монотерапія даними препаратами. Іншими схемами комбінованої терапії, вивченими в когорті пацієнтів з фокальними нападами, є ламотриджин + леветирацетам і лакосамід + леветирацетам. Синергічний ефект комбінації цих ПНП може бути результатом об'єднання різних механізмів дії. Дійсно, лакосамід посилює інактивацію залежних від потенціалу натрієвих каналів, тоді як леветирацетам шляхом зв'язування білка синаптичних везикул SV2A в мозку забезпечує вивільнення синаптичних нейромедіаторів. Комбіновані режими ламотриджин + топірамат і вальпроат + леветирацетам у дорослих пацієнтів також можуть бути корисними для зменшення нападів, хоча вони мають низький рівень доказів.

Є дані про успішне використання комбінації клобазаму* або вальпроату із стирипентолом як додаткової терапії в дітей і підлітків із синдромом Драве. Для додаткової терапії стирипентол схвалений у Європі (2007), Японії (2012), Канаді (2012) і США (2018).

Два контрольовані випробування, проведені у 2000 і 2002 роках за участю молодих пацієнтів із синдромом Драве, які отримували лікування вальпроатом або клобазамом*, показали більш високу частоту відповіді в пацієнтів при його доповненні стирипентолом* порівняно з плацебо. Ці результати були підтверджені подальшими спостережними ретроспективними і проспективними довгостроковими дослідженнями, які показали перевагу додавання стирипентолу* щодо контролю нападів, зменшення їх тривалості, кількості епізодів епілептичного статусу і госпіталізацій. Протинападкові ефекти стирипентолу*, що спостерігаються при синдромі Драве, можуть бути результатом двох різних механізмів. Один з них, фармакокінетичний, забезпечує збільшення активних метаболітів клобазаму*, опосередковане стирипентолом*, інший стосується механізму дії стирипентолу*, що заснований на посиленні передачі гамма-аміномасляної кислоти через постсинаптичні рецептори ГАМК у місці дії, відмінному від такого в бензодіазепінів.

Нарешті, інші нові ПНП, такі як еслікарбазепіну ацетат* габапентин і зонісамід, виявилися ефективними як додаткові препарати при лікуванні фармакорезистентної епілепсії. Проте навіть з огляду на зростаючий інтерес до нових ПНП і рекомендації щодо їх використання для лікування ФРЕ у порівняльних дослідженнях жоден не довів своєї переваги в ефективності зменшення нападів над звичайними ПНП.

Іншими проблемами, пов'язаними з використанням раціональної політерапії, є різні небажані явища і наслідки міжлікарських взаємодій. Як згадувалося раніше, ПНП першого покоління мають багато взаємодій з іншими ліками, у тому числі з ПНП, що обумовлено їх дією як індукторів або інгібіторів цитохрому P450. Так, при призначенні вальпроату й ламотриджину необхідно враховувати, що вальпроат діє як потужний інгібі-

тор ферментативного метаболізму, знижуючи кліренс ламотриджину і підвищуючи рівень його в крові, що збільшує імовірність розвитку ламотриджин-індукованої гіперчутливості, постурального й рухового тремору. Це обумовлює необхідність повільного титрування ламотриджину, починаючи з більш низьких доз і підвищуючи їх за необхідності. Карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн є індукторами цитохрому P450, унаслідок чого можуть знижувати рівні антикоагулянтів, оральних контрацептивів та імунодепресантів.

ПНП першого покоління мають спектр побічних явищ, які варіюють від гепатотоксичності та енцефалопатії, пов'язаних з прийомом вальпроату, до пригнічення функцій кісткового мозку, викликаного карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом. На відміну від них нові ПНП відзначаються меншою фармакокінетичною взаємодією (більшість з них є слабкими індукторами або інгібіторами ферментів) і мають кращі профілі переносимості, отже, вони є оптимальними кандидатами для комбінованої терапії.

Леветирацетам має найменшу кількість фармакологічних взаємодій і разом з топіраматом і зонісамідом широко використовується в політерапії. Деякі нові ПНП мають специфічні протипоказання: лакосамід, руфінамід* і ретигабін* не рекомендуються до застосування в пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT, а топірамат, зонісамід і леветирацетам через підвищений ризик розвитку тривоги, депресії, психозу — у пацієнтів із супутніми психоневрологічними захворюваннями.

Слід зазначити, що використання політерапії не означає обов'язкового збільшення небажаних явищ (НЯ). Згідно з результатами досліджень, ризик НЯ був однаковим у пацієнтів, які отримували монотерапію і політерапію. При цьому пацієнти, які належали до другої групи, були здатні переносити більш високе загальне лікарське навантаження порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію. Автори припустили, що виникнення НЯ при політерапії пов'язано не з кількістю використовуваних препаратів, а з типом і дозуванням обраних ПНП, а також з індивідуальною сприйнятливостю до них.

Отже, у рамках раціональної терапії ФРЕ при виборі оптимальної схеми необхідно враховувати безліч змінних, що стосуються не тільки фармакодинамічних і фармакокінетичних аспектів препаратів, але і факторів, пов'язаних з пацієнтом, таких як тип нападів, вік, дотримання режиму лікування, супутні захворювання і ліки.

Протинападкові препарати при рефрактерних епілептичних синдромах

Ідіопатичні епілептичні синдроми включають чотири форми генералізованих епілепсій: дитяча і юнацька абсансна, юнацька міоклонічна епілепсія та епілепсія з ізольованими тоніко-клонічними нападами. Як правило, вони трапляються в дітей і підлітків, мають відоме або передбачуване генетичне походження і впізнану електроенцефалографічну й клінічну картину. У більшості пацієнтів з ідіопатичними епілептичними синдромами спостерігається спонтанна ремісія або

Зірочкою () позначено препарати, не зареєстровані в Україні.

зникнення нападів на тлі лікування. Однак у 20–30 %, незважаючи на терапію ПНП першої та другої лінії, напади можуть зберігатися, що свідчить про фармакорезистентність епілептичного синдрому.

Для лікування фармакорезистентного синдрому дитячої абсансної епілепсії, який не реагує на монотерапію етосуксимідом*, вальпроатом і ламотриджином, може бути використана комбінація вальпроату й ламотриджину. Ця комбінація має синергічну дію і може бути більш ефективною, ніж лікування кожним препаратом окремо. Комбінація вальпроату й етосуксиміду* також ефективніша в пацієнтів з фармакорезистентним синдромом дитячої абсансної епілепсії при несприйнятливості до монотерапії етосуксимідом* або вальпроатом. При невдачі цих варіантів лікування можна застосовувати клобазам*, зонісамід, топірамат, Фенітоїн, карбамазепін і барбітурати неефективні й протипоказані при абсансах.

Енцефалопатії розвитку й епілептичні енцефалопатії при синдромі Леннокса — Гасто, синдромі Драве, ранні дитячі епілептичні енцефалопатії майже завжди вимагають комбінованої терапії. У контексті онтогенетичних та епілептичних енцефалопатій синдром Драве є прототипом фармакорезистентного епілептичного синдрому. Це генетично детермінована патологія, що виникає внаслідок мутації локусу SCN1A, який кодує потенціалкероовані натрієві канали, що призводить до порушення фізіологічних процесів реполяризації і деполяризації в нейронах і, як наслідок, до патологічної активності центральної нервової системи. Як лікування 1-ї лінії при синдромі Драве призначається вальпроат або клобазам* у поєднанні зі стирипентолом*. Використання топірамату може розглядатися як альтернатива стирипентолу* при додаванні до клобазаму* або вальпроату.

Крім того, клінічні випробування продемонстрували ефективний контроль над епілептичними нападами нових фармакологічних методів лікування синдрому Драве — канабідіолу*, фенфлураміну*. Канабідіол* може бути використаний для додавання до інших ПНП як терапії другої лінії. Є багатообіцяючі клінічні докази використання фенфлураміну* в низьких дозах при синдромі Драве. Однак його ефективність і безпека ще не підтверджені.

Синдром Леннокса — Гасто є однією з найтяжчих дитячих епілептичних енцефалопатій, на нього припадає 1–10 % усіх дитячих епілепсій. Пік захворюваності — 3–5 років. Синдром Леннокса — Гасто має відносно гетерогенну етіологію (генетичну, структурну, метаболічну або невідому), специфічну картину множинних типів нападів (тонічні, атонічні, дроп-атаки), порушення ЕЕГ і типову рефрактерність до лікування з короткими періодами ремісії. У даний час для цих пацієнтів відсутні РКД монотерапії і прямого порівняння додаткових ПНП. Вальпроат досі вважається терапією першої лінії для лікування нещодавно діагностованого синдрому Леннокса — Гасто. У разі невдачі вальпроату кращим вибором є ламотриджин. Він має найвищу ефективність у контролі дроп-атак, проте протипоказаний при міоклонічних судомогах.

Показано, що руфінамід* і клобазам* ефективні в комбінованій терапії з добрим рівнем доказів. Зоніса-

мід, леветирацетам, перампанель* також можуть мати ефективність при цьому синдромі. Канабідіол* треба призначати в тих випадках, коли інші методи лікування виявилися неефективними.

Практичний підхід до ведення пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією

Для лікування пацієнтів з нещодавно діагностованою епілепсією показана монотерапія. Її використання дозволяє досягти тривалого контролю над нападами (> 12 місяців) у 50 % пацієнтів. На думку деяких експертів, політерапію слід розглядати лише після неефективності принаймні двох-трьох ПНП. Проте нещодавно проведені дослідження свідчать, що при неефективності початкової монотерапії як альтернатива другому препарату має бути розглянута дуотерапія. Це дозволяє досягти ремісії нападів ще в 15–20 % пацієнтів.

Пацієнти, які не відповіли на друге лікування, чи то монотерапію, чи то дуотерапію, задовольняють критеріям ІЛАЕ щодо фармакорезистентної епілепсії і повинні бути направлені в спеціалізовані центри епілепсії для подальшого спостереження й підбору лікування. Їм проводиться пролонгована відео-ЕЕГ з нейровізуалізацією, що дозволяє встановити правильний діагноз типу епілепсії і виключити причини псевдофармакорезистентності. Пацієнти, які можуть отримати користь від хірургічного лікування, наприклад, при фокальних епілептогенних ураженнях, мають більш високу ймовірність ремісії нападів (близько 60–80 %) при своєчасному направленні в спеціалізовані центри. Якщо ураження неможливо усунути хірургічним шляхом без подальших неврологічних ускладнень, може знадобитися підбір другої та третьої терапії.

Отже, вибір кандидатів на політерапію є важливим кроком щодо збільшення можливості контролю над нападами. Однак слід уникати додавання четвертого препарату, оскільки використання понад трьох препаратів підвищує ймовірність НЯ порівняно з незначним поліпшенням контролю за нападами. Якщо 5-те або 6-те лікарське випробування з дуо-, потрійною або квадро-терапією не вдалося, слід оцінити інші альтернативні методи лікування — стимуляцію блукаючого нерва або кетогенну дієту. Якщо пацієнт вже отримувал лікування ПНП, край важливо оцінити дози введення, ефективність і спектр небажаних явищ раніше призначених препаратів.

Нові протинападкові препарати для подолання фармакорезистентної епілепсії

За останні десятиліття на фармацевтичному ринку з'явилося багато нових ПНП. Однак, незважаючи на це, 30 % пацієнтів з епілепсією не реагують на медикаментозну терапію і гостро потребують нових варіантів лікування для контролю нападів і поліпшення якості життя.

У 2004 р. Американська академія неврології (AAN) та Американська асоціація епілепсії (AES) опубліку-

вали рекомендації щодо 8 протисудомних препаратів другого покоління (табл. 1).

Уже після їх публікації Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) схвалило 6 нових ПНП і 2 ПНП другого покоління (табл. 2).

Як додаткова терапія для зниження частоти нападів у дорослих пацієнтів з фармакорезистентною фокальною епілепсією були досліджені такі препарати: прегабалін, лакосамід, руфінамід*, езогабін*, вігабатрин, клобазам*, перампанель*, еслікарбазепін*, окскарбазепін пролонгованої дії, топірамат пролонгованої дії.

На основі результатів досліджень AAN та AES рекомендують застосування прегабаліну з негайним вивільненням і перампанелю* для лікування фармакорезистентної фокальної епілепсії в дорослих пацієнтів; вігабатрину — при фармакорезистентній фокальній епілепсії як 2-гу й наступні лінії терапії. *Езогабін* може зменшувати частоту нападів у цій популяції, але його використання пов'язане із серйозним ризиком знебарвлення шкіри й сітківки (рівень В).*

Нещодавно також схвалений бриварацетам* як додаткова терапія в пацієнтів з фокальними нападами, з переходом у двобічні тоніко-клонічні напади або без нього, а також з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами. Подібно до леветирацетаму бриварацетам* має високу й селективну активність

щодо білка синаптичних везикул SV2A і лінійну фармакокінетику. У дорослих пацієнтів і дітей з резистентною до ліків фокальною епілепсією було доведено, що призначення бриварацетаму* ефективно зменшує частоту нападів і добре переноситься. Однак, щоб зробити остаточні висновки про ефективність препарату в учасників, які не отримували леветирацетам, а також оцінити його довгостроковий профіль безпеки, необхідне проведення подальших досліджень.

Керівництво Американської академії неврології також повідомляє про можливість використання монотерапії ламотриджином, окскарбазепіном і топіраматом при фокальній ФРЕ. Пізніше проводилися дослідження з леветирацетамом з пролонгованим вивільненням у дозі 1000 і 2000 мг/добу (1 дослідження), прегабаліном 150 і 600 мг/добу (1 дослідження), лакосамідом 300 і 400 мг/добу (1 дослідження) та еслікарбазепіном* 1200 і 1600 мг/добу (2 дослідження). Результати цих досліджень продемонстрували, що серед нових ПНП тільки еслікарбазепін* є ефективним препаратом для використання в монотерапії вогнищевої ФРЕ.

У керівництві AAN габапентин, ламотриджин, окскарбазепін і топірамат рекомендовані як додаткова терапія при лікуванні фармакорезистентної фокальної епілепсії в дітей. Відтоді було опубліковано результати 4 досліджень: 2 — для леветирацетаму, 1 — для окскар-

Таблиця 1. Застосування протиепілептичних препаратів при резистентній до терапії епілепсії, засноване на рекомендаціях рівня А і В (Kanner A.M., 2018)

ПНП	Додатково фокальна в дорослих	Фокальна монотерапія	Ідіопатична генералізована епілепсія	Синдром Леннокса — Гасто	Додатково фокальна в дітей
Габапентин	Так	Ні	Ні	Ні	Так
Ламотриджин	Так	Так	Так (тільки при дитячій абсансній епілепсії)	Так	Так
Леветирацетам	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Окскарбазепін	Так	Так	Ні	Ні	Так
Тіагабін*	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Топірамат	Так	Так	Так	Так	Так
Зонісамід	Так	Ні	Ні	Ні	Ні

Таблиця 2. Механізм дії 8 нещодавно схвалених протиепілептичних препаратів (Kanner A.M., 2018)

ПНП	Механізм дії
Клобазам*	Зв'язування з бензодіазепіном у комплексі хлоридних ліганд-керіваних каналів ГАМКА
Еслікарбазепін*	Дієзалежне блокування потенціалзалежних натрієвих каналів
Езогабін*	Позитивний алостеричний модулятор KCNQ2–5; позитивний алостеричний модулятор ГАМКА рецепторів
Лакосамід	Повільна інактивація потенціалзалежних натрієвих каналів; зв'язується з CRMP-2
Перампанель*	Антагоніст AMPA-рецепторів
Прегабалін	Зв'язування із субодиницею білка $\alpha 2\text{-}\delta$ потенціалзалежних кальцієвих каналів
Руфінамід*	Дієзалежне блокування потенціалзалежних натрієвих каналів
Вігабатрин	Інактивація ГАМК-трансамінази

базепіну та 1 — для зонісаміду. Після їх оцінки експерти рекомендували використання зонісаміду при фармакорезистентній фокальній епілепсії в дітей 6–17 років; окскарбазепіну — при фокальній ФРЕ в дітей віком від 1 місяця до 4 років.

У керівництві AAN топірамаат рекомендується при фармакорезистентних генералізованих тоніко-клонічних нападах (ФР ГТКН) у дорослих і дітей для додаткової терапії. Пізніше були проведені й опубліковані 3 дослідження із застосування ламотриджину і 2 — з використанням леветирацетаму.

Ламотриджин для лікування ФР ГТКН застосовували в декількох дозах (залежно від віку і типу використовуваного додаткового ПНП) і порівнювали з плацебо в 1 дослідженні класу II за участю пацієнтів віком 2–55 років. Середнє відсоткове зниження частоти ГТКН за 12 тижнів і показники відповіді були значно вищими в пацієнтів, рандомізованих у групу ламотриджину. Найпоширеніші НЯ, пов'язані з його прийомом, включали запаморочення, сонливість і нудоту.

Друге дослідження класу II продемонструвало значні відмінності в середньому відсотковому зниженні

Таблиця 3. Ефекти комбінацій деяких протиепілептичних препаратів і їх потенційні взаємодії (Fattorusso A. et al., 2021)

Комбінації препаратів	Ефективність	Потенційна взаємодія між ліками та побічні ефекти	Типи судом і/або епілептичні синдроми
VPA + LTG	VPA + LTG > CBZ або PHT + LTG	Комбінація VPA + LTG демонструє супраадитивний або адитивний ефект. VPA діє як інгібітор ферментативного метаболізму, тому додавання LTG до VPA викликало зниження кліренсу ламотриджину, що призвело до підвищення його концентрації в плазмі. Ця комбінація збільшує імовірність індукованої ламотриджином гіперчутливості та розвитку як постурального тремору, так і тремору дії. Дозу ламотриджину слід повільно титрувати з малої початкової дози	Фокальні рефрактерні напади; неуточнена фармакорезистентна епілепсія; можлива комбінована терапія абсансних нападів
VPA + ETX	VPA + ETX > VPA або ETX як монотерапія	Взаємодія між VPA та ETX з точки зору фармакокінетичних ефектів неясна. Це може призвести до підвищення рівня ETX у сироватці крові, навіть якщо нейротоксичні ефекти менші, ніж адитивні протинападкові ефекти	Абсанси
LTG + LEV	LTG + LEV > LEV як монотерапія	Супраадитивний ефект. Повідомлялося, що леветирацетам не викликає відповідних фармакокінетичних лікарських взаємодій. Він не є індуктором ферментів, тому взаємодія з LCM виглядає малоімовірною	Ідіопатична генералізована епілепсія та посттравматична фокальна епілепсія
LCM + LEV	LCM + LEV > LCM + інші ASM (наприклад, VPA, TPM, PB)	Супраадитивний ефект (може бути обумовлений різним механізмом дії). Клінічно значуща взаємодія між LEV і LCM виглядає малоімовірною. Необхідно звернути увагу на використання LCM у пацієнтів з аритміями або синдромом подовженого інтервалу QT і LEV у пацієнтів з нервово-психічними розладами	Епілептичні напади з фокальним початком
VPA + CLB + STP	VPA + CLB + STP >>> VPA + CLB у дуотерапії	Супраадитивний ефект комбінації STP + CLB може бути зумовлений фармакокінетичною взаємодією лікарських засобів, оскільки відомо, що STP діє шляхом пригнічення метаболізму норклобазаму, таким чином підвищуючи його рівні в сироватці крові та, можливо, призводячи до більшої кількості побічних ефектів (ефект нейротоксичності). Поширеними побічними ефектами є сонливість і втрата апетиту	Синдром Драве

Примітки: VPA — вальпроєва кислота; LTG — ламотриджин; ETX — етосуксимід; CBZ — карбамазепін; CBZ-CR — карбамазепін з контрольованим вивільненням; PHT — фенітоїн; LEV — леветирацетам; TPM — топірамаат; PB — фенобарбітал; CLB — клобазам*; LCM — лакосамід; STP — стирипентол.

порівняно з базовим рівнем нападів ГТКН на користь ламотриджину як у періоди ескалації, так і в періоди підтримуючої терапії. НЯ, що призвели до відміни препарату, були рідкісні, про висипання не повідомлялося.

Подібні результати були отримані в дослідженні класу I, у якому брали участь підлітки й дорослі, які приймали ламотриджин з пролонгованим вивільненням (LTG-XR). У тих, хто приймав ламотриджин пролонгованого вивільнення, спостерігалось значно більше середнє відсоткове зниження щотижневої частоти нападів ГТКН і більш висока частота відповіді на терапію. Нудота, блювання й диплопія були найбільш частими НЯ, пов'язаними з прийомом препарату.

Було проведено 2 дослідження класу I, у яких порівнювали леветирацетам у дозі 3000 мг/день і плацебо для лікування ФР ГТКН. Одне дослідження включало пацієнтів віком від 4 до 65 років. У даному дослідженні леветирацетам показав більш високу частоту відповіді і частоту відсутності ГТКН. У другому дослідженні оцінювали підлітків і дорослих з ювенільною міоклонічною епілепсією або ювенільною абсансною епілепсією. Було виявлено, що в більшій кількості пацієнтів, які приймали леветирацетам, відмічалось 50% зниження кількості днів на тиждень з міоклонічними нападами.

На підставі цього експерти ААН дійшли висновку, що ламотриджин як з негайним, так і з пролонгованим вивільненням ефективний як додаткова терапія ФР ГТКН (1 дослідження класу I для LTG-XR; 2 дослідження класу II для ламотриджину з негайним вивільненням) (рівень B). Також слід розглянути можливість використання леветирацетаму при ФР ГТКН, ювенільній міоклонічній епілепсії та ювенільних абсансних нападах (рівень B).

Дані низки досліджень щодо ефективності використання комбінацій деяких протиепілептичних препаратів наведені в табл. 3 (Fattorusso A. et al., 2021). Комбінація вальпроату з ламотриджином широко оцінювалась у кількох дослідженнях і продемонструвала найкращу ефективність.

У рекомендаціях 2004 року фелбамат*, ламотриджин і топірамаат були визнані ефективними при лікуванні синдрому Леннокса — Гасто. Відтоді були опубліковані дослідження клобазаму* і руфінамиду*.

У двох дослідженнях класу I порівнювали руфінамід* у дозі до 45 мг/кг/добу з плацебо в дітей і молодих людей із синдромом Леннокса — Гасто. Пацієнти, які були рандомізовані до групи руфінамиду*, мали значно більший відсоток зниження загальної частоти нападів і падінь, а також зменшення тоніко-атонічних нападів порівняно з плацебо. Загальні НЯ включали сонливість, блювання і зниження апетиту.

Ефективність клобазаму* в дозах 0,25; 0,5 і 1 мг/кг порівнювали з плацебо у 2 дослідженнях класу II. Щотижнева частота нападів була значно знижена при застосуванні всіх 3 доз клобазаму* з більш вираженим зниженням в групі, що приймала 1 мг/кг. Найбільш часті НЯ включали сонливість, млявість, седативний

ефект, гіперсекрецію слини, запор, агресію, гіпоманію і безсоння. Млявість, атаксія, стомлюваність і агресія були найбільш частими небажаними явищами, що приводили до відміни препарату.

На основі цих досліджень руфінамід* (рівень A) і клобазам* (рівень B) як додаткова терапія рекомендується для лікування синдрому Леннокса — Гасто.

Серед нових молекул, вивчених в клінічних випробуваннях при ФРЕ, свою ефективність продемонстрували канабідіол* і фенфлурамін*. В одному з перших клінічних випробувань канабідіол* (непсихоактивна сполука, отримана з конопель) був схвалений для використання в комбінованій терапії з клобазамом* у пацієнтів із синдромом Драве і синдромом Леннокса — Гасто в пацієнтів віком від 2 років.

За своєю хімічною структурою і механізмом дії канабідіол* відрізняється від інших ПНП і є першим у новому класі препаратів. Канабідіол* не проявляє психоактивної дії, натомість демонструє виражений протисудомний ефект, впливаючи на антагонізм рецептора 55, пов'язаного з G-білком (GPR55), десенсibiliзацію транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдних каналів 1-го типу (TRPV1) і позитивну алостеричну модуляцію ГАМК-рецепторів. В одному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні I фази за участю дітей і підлітків, а також у двох інших РКД III фази була показана ефективність і безпека канабідіолу* як додаткового препарату в пацієнтів із синдромом Леннокса — Гасто, особливо для контролю дроп-атак. У подальших дослідженнях було виявлено, що додатковий прийом канабідіолу* як у дозі 10 мг/кг/день, так і в дозі 20 мг/кг/день приводить до аналогічного зниження частоти судомних нападів з кращим профілем безпеки для дозування 10 мг. Поширеними небажаними явищами, пов'язаними із застосуванням канабідіолу*, були блювання, стомлюваність, лихоманка, зниження апетиту, сонливість, млявість і діарея. Передбачається, що терапевтичні й побічні ефекти канабідіолу* можуть бути пов'язані з його одночасним прийомом з клобазамом*, оскільки він є інгібітором ферменту цитохрому P450. При цьому є переконливі докази того, що канабідіол* ефективний як у поєднанні з клобазамом*, так і без нього.

Окрім вивчення канабідіолу* і фенфлураміну*, з'являються багатообіцяючі дослідження щодо використання ценобамату* і падсевонілу*, обговорені в роботі Loscher et al. Відповідно до згаданої вище гіпотези мішені одним з підходів є розробка нових ПНП, орієнтованих на мішень. У зв'язку з цим був створений падсевоніл*, який за механізмом дії схожий на леветирацетам і бриварацетам*, але з більшою спорідненістю до пресинаптичних білків SV2 і більш широкою дією на різні підтипи SV2. У даний час падсевоніл* проходить клінічні випробування III фази за участю пацієнтів з фокальними нападами і множинною лікарською стійкістю. Ценобамат* — це новий ПНП, нещодавно схвалений для лікування фокальних нападів у дорослих пацієнтів. Його механізм дії заснований на посиленні гальмівних струмів за

допомогою модуляції рецепторів GABA і зменшенні збудливого натрієвого струму.

Ще один цікавий підхід в епоху геноміки — «точна медицина». Поява геномних технологій дозволяє виявити генетичний фон епілепсії і змінює класифікацію епілептичних синдромів. Різні типи генних мутацій можуть лежати в основі того самого епілептичного синдрому і відповідати за різну реакцію на ліки. Список генів, що несуть рідкісні патогенні варіанти, швидко зростає. Ці висновки привели до розробки раціональних стратегій лікування, включно з кращим вибором ПНП з існуючих або перепрофільованих препаратів, які раніше не використовувалися для лікування епілепсії. Дійсно, у деяких випадках специфічні метаболічні дефекти можна скорегувати. Наприклад, кетогенна дієта ефективна при дефіциті GLUT1, піридоксин — при піридоксинзалежних епілепсіях. ПНП — блокатори натрієвих каналів протипоказані при синдромі Драве, пов'язаному з дефектом SCN1A, і показані при епілепсії, пов'язаній з мутацією SCN8A або SCN2A. Мемантин використовують для лікування епілептичної енцефалопатії, викликаній мутацією GRIN2A рецепторів глутамату NMDA. Застосування еверолімусу* ефективне при фокальній епілепсії, пов'язаній з туберозним склерозом, використання канабідіолу* і фенфлураміну* — при синдромі Драве.

Альтернативи фармакологічному лікуванню лікарсько-стійкої епілепсії

Кращим альтернативним варіантом ПНП для пацієнтів з рефрактерною епілепсією є хірургічне лікування в тому випадку, коли його проведення видається можливим. Як правило, відтермінування операції зменшує шанси на припинення нападів, тому вкрай важливо виявляти пацієнтів — кандидатів на хірургічне втручання. Показаннями для його проведення є вогнищеві ураження при фокальній епілепсії — склероз гіпокампа і фокальна кортикальна дисплазія, підтверджені за допомогою магнітно-резонансної томографії.

Однак у значній кількості пацієнтів епілептогенна зона розташовується в межах функціональної тканини головного мозку, що унеможливує проведення хірургічного втручання. Для цієї групи пацієнтів більш прийнятною альтернативою або доповненням до медикаментозної терапії є нейростимуляція. У даний час для лікування ФРЕ доступно кілька методів нейростимуляції: інвазивні, що вимагають хірургічного втручання для імплантації пристроїв, або неінвазивні, без необхідності імплантації постійного пристрою. Деякі пристрої забезпечують безперервну стимуляцію (відкритий цикл), тоді як інші забезпечують стимуляцію виявленої мозкової діяльності (замкнений цикл). Серед інвазивних методів найбільш вивченим підходом є нейростимуляція блукаючого нерва (VNS), глибока стимуляція мозку (DBS), нейростимуляція пізньої реакції (RNS) і хронічна підпорогова стимуляція кори (CSCS). До неінвазивних належать транскраніальна стимуляція блукаючого нерва (tVNS), стимуляція трійчастого нерва (TNS), транскраніальна магнітна

стимуляція (TMS) і транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS).

Як додаткове лікування ФРЕ у 1997 році Управлінням з контролю за продуктами та ліками була затверджена нейростимуляція блукаючого нерва. Протисудомний ефект VNS обумовлений підвищенням рівня гальмівного нейромедіатора ГАМК і зниженням рівня збудливої амінокислоти аспартату. Крім того, при VNS змінюється функція лімбічної системи, ретикулярної активуючої системи і кортикальних структур (орбіто-фронтальна кора, скроневі частки).

До немедикаментозних методів лікування ФРЕ також належить кетогенна дієта. Вона являє собою строгий дієтичний режим, зазвичай призначений для певної групи дітей з ФРЕ, характеризується високим вмістом жирів і низьким вмістом вуглеводів, що імітує голодування. Через небезпеку негативного впливу на ріст і загальний стан здоров'я кетогенну дієту не використовують довгостроково. Проте при добрій переносимості вона може залишатися допустимим варіантом для пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією.

Висновки

Ведення пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією все ще залишається серйозною проблемою для лікарів. Неоднорідність клінічних проявів як щодо семіотики, так і щодо перебігу нападів з непостійними і часто непередбачуваними періодами ремісії і рецидивів у пацієнтів з ФРЕ ускладнює порівняння клінічних досліджень і визначення рекомендацій. Відомі в даний час патогенетичні теорії епілепсії, які засновані в основному на доклінічних дослідженнях, не дають однозначного комплексного пояснення фармакорезистентності, а пояснюють лише деякі механізми, що можуть стати мішенню для нових молекул, розроблених у результаті досліджень.

Фармакологічне лікування, незважаючи на немисливі побічні ефекти й міжлікарські взаємодії, залишається першим і основним підходом до досягнення довгострокового контролю над нападами. Після правильної діагностики типу епілепсії і відбору пацієнтів — кандидатів на резекційну хірургію для пацієнтів з ФРЕ необхідний підбір комбінації препаратів з оптимальним режимом їх прийому, адаптований до кожного пацієнта індивідуально. Це вимагає необхідних знань про фармакодинамічний і фармакокінетичний профіль ПНП, їх можливі побічні ефекти й найефективніші фармакологічні комбінації.

У нову еру другого, третього і останнього покоління ПНП раціональна політерапія набула більшої актуальності, що обумовлено розробкою препаратів з різними і потенційно синергічними механізмами дії, а також кращими профілями безпеки й ефективності порівняно з ПНП першого покоління. Тому, перш ніж вважати пацієнта повністю несприйнятливим до медикаментозної терапії, необхідно провести повторну оцінку діагнозу самої епілепсії і, коли це можливо, генетичного фону, критично розглянути попередні препарати, щоб спробувати наступні, більш адекватні терапевтичні схеми.

Альтернативні немедикаментозні підходи, такі як електрична стимуляція та дієтотерапія, також є перспективними, але вони не є вирішальними в довгостроковій перспективі.

Список літератури

1. Fattorusso A., Matricardi S., Mencaroni E., Dell'Isola G.B., Di Cara G., Striano P., Verrotti A. *The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. Frontiers in Neurology. June 2021. Vol. 12.*

2. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Bautista J.F. et al. *Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. Neurology. 2018. 91. 82-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756.*

3. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. *Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018. 75. 279–86. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.*

UA-LAMO-PUB-062023-051 ■

L.B. Maryenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Drug-resistant epilepsy: a review of existing and new treatments

Abstract. Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases. According to epidemiological studies, its frequency is 0.5–1 %. Currently, the treatment of epilepsy is based on the use of anti-seizure symptomatic therapy, which allows you to control seizures. However, in 30 % of patients, its use does not provide a satisfactory response, which allows us to talk about drug-resistant epilepsy. Despite the existence of more than 20 new effective and safe anticonvulsants, the heterogeneity of epileptic seizures and the presence of concomitant diseases

make the management of these patients a really difficult task. The review analyzes the most relevant clinical and pathogenetic issues related to drug-resistant epilepsy, and also discusses data on the use of available antiseizure medications and alternative non-pharmacological approaches. The recommendations of the American Academy of Neurology regarding the treatment of drug-resistant epilepsy with the use of the second- and third-generation anti-seizure drugs are also considered.

Keywords: drug-resistant epilepsy; anti-seizure drugs; treatment

УДК 617.714+616.831]-001

Гук А.¹, Мізякіна К.², Зінов'єва К.³, Павлов А.¹¹Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна²Дніпровська державна медична академія, м. Дніпро, Україна³Ужгородський медичний університет, м. Ужгород, Україна

Ефективність Церебролізину в лікуванні черепно-мозкових травм

Резюме. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним з найбільш поширених видів пошкоджень головно-го мозку, що посідає одне з перших місць серед причин смерті та інвалідизації населення. У більшості постраждалих із ЧМТ спостерігаються наслідки різного ступеня вираженості — від функціональних до грубих неврологічних розладів, що потребує медикаментозної корекції. У міжнародних протоколах з лікування ЧМТ рекомендується призначення Церебролізину, який значно поліпшує когнітивні функції, забезпечує функціональне відновлення в період реабілітації, скорочення періоду госпіталізації і поліпшення довгострокових результатів. Результати багатьох клінічних досліджень демонструють ефективність та безпеку використання Церебролізину при ЧМТ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ефективність лікування, Церебролізін

Вступ

Останнім десятиліттям у світі спостерігається неухильне зростання стихійних лих, техногенних катастроф, транспортних аварій, військових конфліктів, які супроводжуються масовими травматичними ушкодженнями, особливо головного мозку. Так, пошкодження черепа і головного мозку становлять більше ніж третину від числа всіх травм і, за даними ВООЗ, щорічно зростають не менше ніж на 2 % [1–3].

За даними епідеміологічних досліджень, щороку у світі черепно-мозкову травму (ЧМТ) отримують 69 млн осіб, з яких 1,5 млн гинуть, а 2,5 млн стають інвалідами [4, 5]. У країнах Євросоюзу поширеність ЧМТ становить 235 випадків [6], у США — 500 випадків [8], в Україні — 400–420 випадків на 100 тис. населення на рік [7].

На ЧМТ припадає 9 % від загальної смертності населення і близько однієї третини від усієї смертності від зовнішніх причин [9]. У США смертність від ЧМТ становить 1,8–2,2, в Україні — 2,4 на 10 000 населення на рік [10].

У постраждалих з ЧМТ, які вижили, спостерігаються значні фізичні, психічні, емоційні та когнітивні

розлади, які руйнують життя пацієнтів та їхніх родин [11, 12]. Академія мультидисциплінарної нейротравматології (AMN) має на меті поліпшення результатів лікування та реабілітації пацієнтів після черепно-мозкової травми через взаємодію між медичними спільнотами на міжнародному рівні, організацію наукових та навчальних заходів, комунікацію міждисциплінарних команд фахівців з різних країн. З 17 по 21 травня 2023 року у Відні відбулися другі симуляційні курси з лікування черепно-мозкової травми (Neurotrauma Simulation Courses) за підтримки компанії «ЕВЕР Фарма». Ця програма стала можливою завдяки роботі Академії мультидисциплінарної неврології (AMN), яку очолюють провідні європейські спеціалісти з лікування ЧМТ — prof. Dafin Muresanu, prof. Helmut Trimmel, prof. Cristian Matula, prof. Peter Lackner. В них брали участь мультидисциплінарні команди лікарів (нейрохірурги, неврологи, лікарі реабілітаційної медицини) з шести країн: Україна, Боснія, Азербайджан, Південна Корея, В'єтнам і Таїланд. Делегація від України була представлена мультидисциплінарною командою: Катерина Мізякіна (Медична академія, Дніпро), Андрій

Павлов (Інститут нейрохірургії ім. Ромоданова), Катерина Зинов'єва (Ужгородський медичний університет). Стажування проходило в провідних клініках Відня, де спеціалісти охорони здоров'я мали можливість ознайомитись з умовами надання медичної допомоги пацієнтам з черепно-мозковою травмою в Австрії на всіх етапах — від догоспітального до довгострокової реабілітації. В кінці стажування кожна країна представила свій план дій щодо поліпшення надання допомоги пацієнтам з ЧМТ.

Від патогенезу ЧМТ до патогенетичного лікування: роль Церебrolізіну

В основі патогенезу ЧМТ лежать первинні й вторинні пошкодження мозку [1, 13]. Первинні пошкодження утворюються в момент травми. Вираженість первинних пошкоджень залежить від місця дії травмуючого агента, інтенсивності і тривалості впливу. У ділянці первинного пошкодження виникає пошкодження нейронів і гліальних клітин, некроз мозкової тканини, утворюються синаптичні розриви, тромбоз судин, порушується цілісність судинної стінки. Навколо вогнища первинного пошкодження утворюється зона пенумбри (або зона перифокального гальмування), у якій клітини морфологічно не пошкоджені і зберігають свою життєздатність, але страждають від нестачі кисню і поживних речовин [1, 13].

Вторинні пошкодження являють собою каскад біохімічних запальних та імунологічних стресових реакцій, які розвиваються у відповідь на первинне пошкодження. Унаслідок наростання реакцій вторинного пошкодження в кінцевому підсумку відбувається необоротне ішемічне ураження і загибель клітин, розташованих у безпосередній близькості від вогнища первинного пошкодження, а при подальшому розвитку — залучення в патологічний процес неушкоджених клітин мозку. Поряд з реакціями вторинних ушкоджень у момент травми також відбувається ініціація процесів нейрогенерациі і нейрорепаціі, основну роль у яких відіграють нейротрофічні фактори (специфічні внутрішньоклітинні нейрорегуляторні білки) і поліпотентні стовбурові клітини, які розташовані в субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа і під епендимальним шаром бічних шлуночків. В експериментальних дослідженнях на біологічних моделях було показано, що при пошкодженні мозку ці клітини здатні мігрувати в уражену ділянку і протягом декількох місяців диференціюватися в нейрональну або гліальну тканину [14].

Однак у реальних умовах регенерація і репарація нервової тканини значно обмежені, зокрема через нестачу НТФ, і їх інтенсивність значною мірою поступається вторинним пошкодженням мозку, які призводять до ішемії мозку, погіршують відновлення психічної і моторної діяльності пацієнтів, підвищують ризик розвитку несприятливого функціонального результату. Таким чином, найважливішими завданнями нейропротекції у постраждалих з ЧМТ є запобігання процесам вторинного пошкодження, блокада біохімічних каскадів, що призводять до загибелі клітини, на різних рів-

нях, а також стимуляція і підтримка нейрогенерациі і нейрогенезу [1, 13, 15].

До препаратів, які не тільки блокують окремі реакції вторинного біохімічного каскаду, але й активують процеси нейропротекції і нейрогенерациі в нервовій тканині, належить Церебrolізин® [16]. Механізм дії Церебrolізіну аналогічний дії ендогенних НТФ. Головною перевагою застосування Церебrolізіну порівняно з НТФ є здатність препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр, тоді як НТФ не можуть цього зробити в силу великої молекулярної маси [17]. Подібно до природних ендогенних НТФ біологічно активні амінокислоти та нейропептиди, що входять до складу Церебrolізіну, індукують нейрональну диференціювання, активують процеси нейрональної пластичності, регенерації нейронів, мають антиапоптозну дію за рахунок інгібування кальпаїнів та інактивації каспаз, а також обмежують утворення вільних радикалів, стимулюють аеробний гліколіз та запобігають ексайтотоксичному каскаду шляхом активації ГАМК- та аденозинових А1-рецепторів. Таким чином, Церебrolізин® впливає одночасно на кілька ланок патологічного каскаду за допомогою стимуляції системи ендогенного захисту нервової тканини [15, 17].

Доведена ефективність та безпека Церебrolізіну в лікуванні ЧМТ

Результати багатьох клінічних досліджень демонструють позитивні ефекти Церебrolізіну в лікуванні черепно-мозкової травми. Церебrolізин поліпшує когнітивні функції, забезпечує функціональне відновлення в період реабілітації, скорочення періоду госпіталізації і поліпшення довгострокових результатів у пацієнтів [18–21].

У метааналізі досліджень CAPTAIN (CAPTAIN I і CAPTAIN II) була проведена оцінка ефективності й безпеки Церебrolізіну, що призначався на додаток до стандартної терапії, при середній і тяжкій ЧМТ [18–21]. До метааналізу (N = 188) увійшли дані пацієнтів з оцінкою за GOS-E6 (розширена шкала Глазго) 6–12 балів, які отримували курс терапії препаратом Церебrolізин® або плацебо (додатково до стандартного лікування при ЧМТ). Препарат вводили внутрішньовенно або внутрішньом'язово за схемою: 1–10-й день — 50 мл на добу; 31–40-й день — 10 мл на добу; 61–70-й день — 10 мл на добу.

Серед статистично значущих переваг метааналізу були найвищий рівень доказовості; багатовимірне оцінювання за функціональними та нейропсихологічними шкалами на 10, 30 і 90-й день після ЧМТ (первинна кінцева точка); поєднання результатів дослідження — визначення середньої величини багатовимірного ефекту за критерієм Манна — Уїтні; оцінка розміру ефекту за методом Вей-Лачін [18–21].

Первинна кінцева точка, багатовимірний ансамбль результатів оцінки за функціональними та нейропсихологічними шкалами, вказувала на ефект «від малого до середнього» на користь Церебrolізіну, ста-

тистично вірогідний на 30-й та 90-й день (30-й день: $MW_{combined} = 0,60$, 95% ДІ 0,52–0,66, $p = 0,0156$; SMD = 0,31; OR = 1,69; 90-й день: $MW_{combined} = 0,60$, 95% ДІ 0,52–0,68, $p = 0,0146$; SMD = 0,34, OR = 1,77). Обидві групи продемонстрували порівнянні профілі безпеки та переносимості.

Церебролізін® продемонстрував поліпшення загального результату на 90-й день після ЧМТ, підтверджене статистично вірогідною перевагою за 13 шкалами, вірогідну перевагу щодо раннього відновлення вже на 10-й день, поліпшення когнітивного відновлення та зменшення частоти виникнення депресії. Це дозволяє прискорити раннє відновлення, зменшити час перебування пацієнтів у стаціонарі, поліпшити якість життя та відновлення працездатності пацієнтів після черепно-мозкової травми. Також важливим є вплив Церебролізіну на зменшення смертності та тяжких ускладнень після ЧМТ.

Ці результати дали можливість авторам дослідження дійти висновку, що метааналіз досліджень CAPTAIN підтверджує безпеку та ефективність Церебролізіну після середньотяжкої ЧМТ, відкриваючи новий горизонт щодо нейровідновлення. Слід розглянути питання про включення Церебролізіну в існуючі рекомендації після ретельного перегляду міжнародних критеріїв.

У нещодавно опублікованому в журналі *Clinical Neurology and Neurosurgery* дослідженні Lucena et al. визначався ефект Церебролізіну як доповнення до стандартного протоколу медикаментозної декомпресії для неоперованих пацієнтів з тяжкою ЧМТ. У дослідженні використано ретроспективний когортний дизайн; воно включало 87 пацієнтів з тяжкою ЧМТ під час госпіталізації. На додаток до поточного протоколу медикаментозної декомпресії 42 пацієнти отримували Церебролізін® у дозі 30 мл/добу протягом 14 днів, а потім ще 14 днів — 10 мл/добу. Контрольну групу становили 45 пацієнтів, які отримували лише стандартний протокол декомпресії.

Результати дослідження продемонстрували, що порівняно з контрольною групою значно більша частка пацієнтів, які отримували лікування Церебролізіном, досягла сприятливого результату на 21-й день після ЧМТ (50 проти 87 %; $p < 0,00001$) і $GOS \geq 4$ (18 проти 39 %; $p = 0,043$). Середня тривалість перебування в стаціонарі була приблизно на 7 днів коротшою в групі Церебролізіну (25,61 проти 31,92 днів; $p < 0,00001$), і значно менша частка пацієнтів цієї групи мала $LOS \geq 30$ днів (Церебролізін®: 13 %; контроль: 51 %; $p < 0,0001$). Не було помічено жодних суттєвих групових відмінностей у рівні 28-денної смертності.

Автори дослідження дійшли висновку, що Церебролізін® є корисним для пацієнтів із тяжкою ЧМТ та неопераційними ураженнями, що підтверджується більшим поліпшенням GOS/LOS та меншою тривалістю перебування в лікарні, ніж при стандартному лікуванні.

У дослідженні В.В. Білошицького і співавт. [22] вивчалась оптимізація лікувальної тактики у пацієнтів із

наслідками закритої бойової ЧМТ середнього ступеня тяжкості на підставі вивчення клініко-когнітивних змін. У ньому узяли участь 28 пацієнтів віком від 20 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях нейротравми та нейрореабілітації. Пацієнти додатково до загальноприйнятої симптоматичної терапії отримували Церебролізін® (20 мл на добу внутрішньовенно).

На 1-й і 14-й день лікування проводили обстеження: клініко-неврологічні, інструментальні (електроенцефалографія та визначення когнітивних викликаних потенціалів), нейропсихологічні (визначення показника за короткою шкалою оцінювання психічного статусу, застосування тесту на запам'ятовування 10 слів, таблиці Шульце) [22].

Результати дослідження продемонстрували, що додаткове призначення Церебролізіну вже на 14-й день лікування забезпечує зменшення скарг на загальну слабкість, головний біль, погіршення пам'яті, уваги, зниження зору, слуху, судомні напади, запаморочення, апатію і сонливість на 83,2 %. На фоні лікування вираженість астеничного синдрому, синдрому когнітивних порушень, цефалгічного, лікворно-гіпертензивного синдрому та вегетативної дистонії значно зменшилася — на 26,4 %. Відхилення латентності когнітивного потенціалу P300 від нормальних показників зменшилося у середньому на 36,2 %.

На тлі проведеного лікування інтелектуальна продуктивність значно поліпшилася: у 46,4 % пацієнтів відповідали нормі; когнітивні порушення легкого ступеня спостерігалися у 25 % осіб; помірного ступеня — у 21,4 %; значне зниження інтелекту — у 7,2 %.

Крім того, результати дослідження функції вербальної пам'яті та уваги після лікування показали поліпшення продуктивності відтворення 10 слів на 23,6 % та зменшення середнього часу виконання завдань за таблицями Шульце на 42,7 %.

Отже, отримані дані переконливо свідчать про ефективність застосування препарату Церебролізін® у комплексній когнітивній реабілітації пацієнтів із бойовою ЧМТ [23].

Церебролізін® у протоколах лікування ЧМТ

Церебролізін® після численних клінічних досліджень (20 587 пацієнтів брали участь у 118 клінічних дослідженнях, з них 5411 — у 43 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях) був включений до клінічних рекомендацій з лікування черепно-мозкової травми провідних західних країн, які є референтними для України, як препарат, який може поліпшити раннє відновлення та відновлення когнітивної функції й уваги у пацієнтів після черепно-мозкової травми. Зокрема:

1. Канадський огляд доказової бази з лікування черепно-мозкової травми середнього та тяжкого ступеня ERABI, оновлений у 2022 році, рекомендує Церебролізін® з рівнем доказовості 1B як ефективне лікування, яке може поліпшити когнітивне віднов-

лення після черепно-мозкової травми середнього та важкого ступеня [24].

2. Румунські протоколи з лікування черепно-мозкової травми рекомендують використання Церебролізину: у гострій фазі в дозуванні 30–50 мл/добу, розведених у 50–100 мл стандартного інфузійного розчину, в/в, повільна інфузія, тривалість 10–20 днів; у фазі нейрореабілітації: періодичне хронічне лікування курсами по 10–20 днів, 10–30 мл/добу в/м або в/в інфузійно, 10–20 днів поспіль/місяць, щомісяця в перший рік після черепно-мозкової травми, потім можна застосовувати довгостроково з дотриманням між курсами лікування періодів без лікування з мінімальною тривалістю, рівною тривалості попереднього курсу; після першого року курси можна зменшити, залежно від терапевтичної відповіді, до 4 на рік (1 раз на 3 місяці) [25].

Також Церебролізин® був включений до клінічних рекомендацій з реабілітації після інсульту провідних західних країн, які є референтними для України, як препарат, що може поліпшити відновлення функції верхніх кінцівок, знизити тяжкість інсульту та поліпшити якість життя пацієнтів після інсульту. Зокрема:

1. У Австрії в 2018 році у клінічних рекомендаціях щодо реабілітації після інсульту відмічається, що Церебролізин® (30 мл протягом 3 тижнів чи довше) поліпшує результати відновлення верхньої кінцівки після інсульту (рівень доказовості 2B) [26].

2. У Польщі в клінічних рекомендаціях щодо лікування гострого ішемічного інсульту та реабілітації після інсульту 2019 року відзначено, що застосування Церебролізину під час ранньої реабілітації після інсульту поліпшує неврологічний статус та рухові функції і може сприяти зменшенню спастичності при парезі верхніх кінцівок [27].

3. Науково обґрунтований огляд та клінічні настанови щодо реабілітації після інсульту у Канаді 2020 року [28, 29] рекомендують Церебролізин® як препарат, який може поліпшити моторну функцію верхньої кінцівки (рівень доказовості 1A), активність у повсякденному житті та знизити тяжкість інсульту (рівень доказовості 1B).

4. Рекомендації 3-го ступеня Німецького товариства з нейрореабілітації 2020 року [30] свідчать, що «застосування Церебролізину слід починати якомога швидше (від 24 до 72 годин після інсульту) та призначати протягом 21 доби один раз на добу, в/в, на додаток до реабілітаційних заходів (рівень доказовості 1B).

5. Німецькі рекомендації опубліковані на офіційному сайті Швейцарського товариства з нейрореабілітації [31].

6. Паневропейські рекомендації 2021 року — це рекомендації Європейської академії неврології (European Academy of Neurology) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (European Federation of Neurorehabilitation Societies) з фармакологічної підтримки ранньої рухової реабілітації після гострого ішемічного інсульту, оприлюднені 21 червня 2021 року в «Європейському журналі неврології» [32]. У цьому про-

токолі зазначено: «Після ручного дослідження 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінальним результатом запиту) пройшли метааналіз. Церебролізин (30 мл/добу, внутрішньовенно, мінімум 10 днів) та циталопрам (20 мг/добу, перорально) рекомендуються для клінічного застосування у ранній нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

У висновках відмічається, що ці рекомендації надають інформацію для клініцистів щодо існуючої фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно висвітлить існуючі загадки, поліпшить поточні рекомендації та, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для тих, хто пережив інсульт.

Європейська академія неврології (European Academy of Neurology, EAN) — це некомерційна організація, яка об'єднує та підтримує неврологів з усієї Європи. На сьогодні 47 європейських національних неврологічних товариств, а також 2300 осіб зареєстровані як члени EAN. Таким чином, EAN представляє понад 45 000 європейських неврологів. ГО «Асоціація неврологів, психіатрів та наркологів України» є офіційним членом EAN та має брати до уваги у своїй роботі її рекомендації.

Європейська федерація нейрореабілітаційних товариств (European Federation of Neurorehabilitation Societies, EFNS) — це міжнародна, позапартійна, некомерційна організація, яка займається дослідженнями, освітою, інтелектуальним та науковим обміном, адвокацією та благодійною діяльністю в галузі нейрореабілітаційної медицини та суміжних галузях. ГО «Всеукраїнське товариство нейрореабілітації» є офіційним членом EFNS та має брати до уваги у своїй роботі її рекомендації.

Таким чином, висновки таких авторитетних європейських організацій про те, що Церебролізин® рекомендується для клінічного застосування у ранній нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, ґрунтуються на найновіших дослідженнях 2021 року у цій сфері.

Крім того, в останньому огляді досліджень у галузі нейрореабілітації, опублікованому в найбільш відомому у світі науковому журналі з доказової медицини Lancet у 2020 році, лікарський засіб Церебролізин® (за результатами міжнародного дослідження CARS, у якому взяли участь 3 українські клінічні центри) визнаний єдиним препаратом, який продемонстрував ефективність у поліпшенні відновлення стану хворого після інсульту та його ускладнень [33].

Висновки

— Черепно-мозкова травма є одним з найбільш поширених видів пошкоджень головного мозку, що посідає одне з перших місць серед причин смерті та інвалідизації населення. У більшості постраждалих з ЧМТ спостерігаються наслідки різного ступеня вираженості — від функціональних до грубих неврологічних розладів, що потребує медикаментозної корекції.

— При ЧМТ вторинні пошкодження являють собою каскад біохімічних запальних та імунологічних стресових реакцій, які розвиваються у відповідь на первинне пошкодження. При цьому відбувається необоротне ішемічне ураження і загибель клітин, розташованих у безпосередній близькості від вогнища первинного пошкодження, а при подальшому розвитку — залучення в патологічний процес неушкоджених клітин мозку. Поряд з реакціями вторинних ушкоджень у момент травми відбувається ініціація процесів нейрорегенерації і нейрорепарації, основну роль у яких відіграють нейротрофічні фактори (специфічні внутрішньоклітинні нейрорегуляторні білки).

— Подібно до природних ендогенних НТФ біологічно активні амінокислоти та нейропептиди, що входять до складу Церебралізіну, активують процеси нейропротекції і нейрорегенерації в нервовій тканині: індують нейрональне диференціювання, активують процеси нейрональної пластичності, регенерації нейронів, мають антиапоптозну дію за рахунок інгібування кальпаїнів та інактивації каспаз, обмежують утворення вільних радикалів, стимулюють аеробний гліколіз та запобігають ексайтотоксичному каскаду шляхом активації ГАМК- та аденозинових A1-рецепторів.

— Результати багатьох клінічних досліджень (метааналіз CAPTAIN, дослідження Lucena et al. та В.В. Білошицького) демонструють позитивні ефекти та безпеку Церебралізіну в лікуванні черепно-мозкової травми. Церебралізин® поліпшує когнітивні функції, забезпечує функціональне відновлення в період реабілітації, скорочення терміну госпіталізації і поліпшення довгострокових результатів у пацієнтів із середньою та тяжкою ЧМТ.

— Церебралізин був включений до клінічних рекомендацій з лікування черепно-мозкової травми провідних західних країн, які є референтними для України, як препарат, що може поліпшити раннє відновлення та відновлення когнітивної функції й уваги у пацієнтів після черепно-мозкової травми.

Список літератури

1. Bullock R., Chesnut R., Clifton G. *Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury*. Brain Trauma Foundation. Washington, 2000. 116.
2. *Epidemiology of traumatic brain injury in Europe*. *Acta Neurochir*. 2015. 157. 1683-96.
3. Деменко В.Д., Базарний Н.Ф., Борисенко В.В. Клініко-параклінічні взаємини у віддаленому періоді закритої черепно-мозкової травми. *Український вісник психоневрології*. 2001. Т. 9. Вип. 1 (26). С. 41.
4. *Neurosurg J*. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29701556/?i=5&from=/26269030/related>
5. Christianson J., Phelps J. *Assessment and treatment of the pediatric traumatic brain injury patient*. *Nurs. Spectr. Wash-D-S*. 1998. 30. 24. 12-14.
6. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. *A systematic review of brain injury epidemiology in Europe*. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006. 148. 255-68.

7. Полшук М.Э., Марков О.В., Гайдаев Ю.О. Порівняльна оцінка частоти виявлення черепно-мозкової травми у великих містах України. *Укр. нейрохірург. журн*. 2002. 4. 44-48.

8. Ruiland-Brown W., Langlois J.A., Thomas K.E. et al. *Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003*. *J. Head Trauma Rehabil*. 2006. 21. 5448.

9. Thornhill S., Teasdale G.M., Murray G.D. et al. *Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study*. *BMJ*. 2000. 320. 1631-1635.

10. Педаченко Г., Шлапак П., Гук А.П., Пилипенко М.Н. *Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги*. Київ: ЗАТ «Віпол», 2009. 216 с.

11. *Результат черепно-мозкової травми. Інвалідність*. https://meduniver.com/Medical/travmi/isxod_cherepno-mozgovoi_travmi.html MedUniver

12. Thurman D.J. *Epidemiology and economics of head trauma*. *Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Direction*. 2001. 1193-1202.

13. Reed A.R., Welsh D.G. *Secondary injury in traumatic brain injury patients — a prospective study*. *S. Afr. Med. J*. 2002. 92. 221-224.

14. Sánchez-Arroyos R., Gaztelu J.M., Zaplana J., Dajas F., García-Aust E. *Hippocampal and entorhinal glucose metabolism in relation to cholinergic theta rhythm*. *Brain Res. Bull*. 1993. 32(2). 171-8.

15. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Novoa L. et al. *Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection*. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2000. 59. 281-292.

16. *Інструкція із застосування Церебралізіну*. https://www.vidal.ru/drugs/cerebrolysin_41806?ysclid=lgqz77rv6z578617468.

17. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I. et al. *Towards a roadmap in brain protection and recovery*. *J. Cell Mol. Med*. 2012. 16. 2861-2871.

18. Poon W., Vos P., Muresanu D., Vester J., von Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Matula C. *Cerebrolysin Asian Pacific trial in acute brain injury and neurorecovery: design and methods*. *J. Neurotrauma*. 2015. 32. 571-580.

19. Poon W., Matula C., Vos P.F., Muresanu D.F., von Steinbüchel N., von Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strlicuc S., Vester J.C. *Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neurorecovery: CAPTAIN I — a randomized, placebo-controlled, double-blind. Asian-Pacific trial*. *Neurol. Sci*. 2020. 41(2). 281-293.

20. Muresanu D.F., Florian S., Homberg V., Matula C., von Steinbüchel N., Vos P.E. et al. *Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial*. *Neurol. Set*. 2020.

21. Muresanu D.F., Vester J.C. *Prospective meta-analysis (PMA) of the Cerebrolysin trials in Neuroprotection and Neurorecovery after traumatic brain injury (CAPTAIN I and CAPTAIN II)*. *Foundation for the Study of Neuroprotection and neuroplasticity*. 2016. Available from: https://ssnn.ro/iniages/Images/Research/PM_A15062016.pdf. Accessed 01 Oct 2020.

22. Білошицький В.В., Гук А.П., Бондар Т.С., Степаненко І.В., Солонович А.С. Оптимізація когнітивної нейрореабілітації пацієнтів із бойовими травматичними ураженнями головного мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. 5. 83. 77-82.

23. Lucena L.L.N., Briones M.V.A. *Effect of Cerebrolysin in severe traumatic brain injury: A multi-center, retrospective cohort study*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022. 216.

24. https://erabi.b-cdn.net/wp-content/uploads/2021/09/ERA-BI-Module-6_-V15-July-25-2022.pdf
25. http://www.ms.ro/wp-content/uploads/2021/04/Anexa-1_protocoale-terapeutice_25.03.2021.pdf
26. https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf
27. https://journals.viamedica.pl/polski_przeglاد_neurologiczny/issue/view/4583
28. <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>
29. [http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR %20Handbook %20Chapter %204_ Upper %20Extremity %20Post %20Stroke _ML.pdf](http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke_ML.pdf)
30. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>
31. <https://www.sgnr.ch/deutsch/leitlinien/>
32. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14936>
33. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219304156>

Отримано/Received 28.03.2023

Рецензовано/Revised 10.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2023 ■

A. Huk¹, K. Miziakina², K. Zinovieva³, A. Pavlov¹

¹State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

³Uzhhorod Medical University, Uzhhorod, Ukraine

The effectiveness of Cerebrolysin in the treatment of traumatic brain injuries

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common types of brain damage, which is one of the leading causes of death and disability in the population. Most patients with TBI have consequences of varying degrees of severity — from functional to severe neurological disorders that require medical correction. International protocols for the treatment of TBI recommend the administration of Cerebrolysin, which signifi-

cantly improves cognitive functions, provides functional recovery during the rehabilitation period, reduces the period of hospitalization and improves long-term outcomes. The results of many clinical studies demonstrate the effectiveness and safety of Cerebrolysin in TBI.

Keywords: traumatic brain injury; effectiveness of treatment; Cerebrolysin

УДК 616.89-008.48

Орос М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна
Центральна районна лікарня, м. Мукачєво, Україна

Тривога та бажання сексу, або Всі про одне

Резюме. У кожної людини є певна обмежена кількість енергії, яка живить психічну активність; мета будь-якої форми поведінки індивідуума полягає в зменшенні напруження, що викликається неприємним для нього скупченням цієї енергії. Незадоволеність інстинктів породжує тривогу. Гіпоактивний розлад сексуального потягу спричиняє помітне виснаження й міжособистісні труднощі. У лікуванні психоемоційних розладів та інсомній важливе місце відводиться рослинним засобам, що мають високу ефективність і не викликають розладу статевої функції. Рослинний засіб комплексної дії Сонріза Про Салют («САЛЮТАРИС») містить компоненти, які сприяють підвищенню працездатності та нормалізації функції і нервової, і серцево-судинної системи, що доведено в експериментальних і клінічних дослідженнях.

Ключові слова: гіпоактивний розлад сексуального потягу; тривога; депресія; інсомнія; кіспептин; Сонріза Про Салют

Теорія функціонування психіки в термінах її структурної організації була сформульована Зигмундом Фрейдом у 1923 році. Психічні функції було згруповано згідно з тією роллю, яку вони відігравали у внутрішньому психічному конфлікті. Фрейд виділив три основні структури психіки: Воно (Ід), Я (Его) і Над-Я (Супер-Его).

Слово «Ід» походить від латинського «воно» і означає виключно примітивні, інстинктивні та вроджені аспекти особистості. Ід функціонує цілком у несвідомому і тісно пов'язане з інстинктивними біологічними спонуками (сон, їжа, дефекація, копуляція), які наповнюють нашу поведінку енергією. Ід керується принципом задоволення, прагне до негайної розрядки психічної енергії. За визначенням Фрейда, «Ід — щось темне, біологічне, хаотичне, що не знає законів, не підкоряється правилам». Ід зберігає своє центральне значення для індивідуума протягом усього його життя.

Его (Я) — це компонент психічного апарату, відповідальний за прийняття рішень. З метою перетворення і реалізації потреб у соціально прийнятному контексті Его черпає з Ід частину енергії, забезпечуючи безпеку й самозбереження організму. Воно використовує стра-

тегії осмислення і сприйняття у своєму прагненні задовольняти бажання й потреби Ід. Его у своїх проявах керується принципом реальності, мета якого — збереження цілісності організму шляхом відстрочення в часі задоволення до виникнення можливості його розрядки і/або відповідних умов зовнішнього середовища.

Супер-Его (Над-Я) — останній компонент особистості, що розвивається, функціонально визначаючи систему цінностей, норм і етики, розумно сумісних з тим, що прийнято в оточенні індивідуума. Будучи морально-етичною силою особистості, Супер-Его є наслідком тривалої залежності від батьків. Супер-Его поділяється на дві підсистеми: сумління і Его-ідеал. Сумління — це поведінка, за яку карають батьки, Его-ідеал — заохочувальна поведінка.

Інстинкти — рушійна сила поведінки. У кожної людини є певна обмежена кількість енергії, яка живить психічну активність; мета будь-якої форми поведінки індивідуума полягає в зменшенні напруги, що викликається неприємним для нього скупченням цієї енергії. Найбільш істотними для розвитку особистості Фрейд вважав сексуальні інстинкти. Енергія сексуальних інстинктів отримала назву «лібідо» (від лат. «хотіти» або

«бажати»), енергія лібідо — термін, що вживається в значенні енергії життєвих інстинктів у цілому. Лібідо — це певна кількість психічної енергії, яка знаходить розрядку виключно в сексуальній поведінці.

Незадоволеність інстинктів, створюючи загрозу для Его, породжує тривогу. Тривога є функцією Его, і призначення її полягає в тому, щоб попереджати про загрозу, що насувається, яку треба зустріти або якої слід уникнути. Тривога дає можливість особистості реагувати в загрозованих ситуаціях адаптивним способом.

Залежно від того, звідки надходить загроза для Его (із зовнішнього оточення чи від Супер-Его), виокремлюють три види тривоги:

— невротична тривога — емоційна відповідь на небезпеку того, що неприйнятні імпульси з боку Ід стануть усвідомленими;

— реалістична тривога — емоційна відповідь на загрозу і/або розуміння реальних небезпек зовнішнього світу (наприклад, небезпечні тварини або державний іспит). Вона в основному є синонімом страху і може послаблювати здатність людини ефективно справлятися з джерелом небезпеки. Реалістична тривога стихає, як тільки зникає сама загроза. У цілому реалістична тривога допомагає забезпечити самозбереження;

— моральна тривога виникає, коли Его відчуває загрозу покарання з боку Супер-Его. Вона з'являється завжди, коли Ід прагне до активного вираження аморальних думок або дій, і Супер-Его відповідає на це почуттям провини, сорому або самозвинуваченням.

Тривога може бути мотивом захисту. Малюк, який не може отримувати задоволення власними зусиллями, опиняється в травмуючій ситуації, у результаті вперше формується уявлення, що інстинкти можуть бути небезпечні. Це викликає максимальне збудження й напруження, тобто тривогу.

Его використовує тривогу як сигнал для початку захисних дій («сигнальна тривога»). Згідно з психоаналітичним визначенням, «тривога — це страх перед травмою та руйнацією вже складеної структури, збудженнями, які контролює Его». Якщо Его добре розвинене, то інстинктивні збудження не тривожать.

Гедонія — відчуття блаженства, задоволення, що може виникати при сексі. Ангедонія — зниження або втрата здатності отримувати задоволення, що супроводжується втратою активності щодо його досягнення і тривогию.

Гіпоактивний розлад сексуального потягу — стійкий або періодичний дефіцит сексуальних фантазій і бажань сексуальної активності, що спричиняє помітне виснаження й міжособистісні труднощі. Від цієї патології страждають до 10 % жінок і 8 % чоловіків, при цьому відсутні сучасні варіанти лікування.

За гіперактивацію відповідають вищі зони кори, пов'язані із самоконтролем. Примітивні лімбічні ділянки мозку, що опосередковують сексуальні бажання в пацієнтів з гіпоактивним розладом сексуального потягу, знаходяться в гіпоактивації. Також відбувається низхідне гальмування сексуальної реакції та переміщення фокусу уваги із сексуальних сигналів на самоконтроль.

Гормон кісептин — ендогенний пептид, що виробляється під час поцілунку. Він синтезується передньою часткою гіпофіза і знаходиться на верхівці репродуктивної осі, породжуючи всі наші подальші бажання. Кісептин відіграє вирішальну роль у контролі секреції репродуктивного гормону, впливає на рівень естрогену й тестостерону. Кісептин порівняно з віагрою набагато сильніше впливає на оксид азоту і за силою відповідає ендорфінам і енкефалінам.

Кісептин посилює лімбічні реакції до сексуальних і романтичних образів, а також реакції мозку на привабливі жіночі обличчя.

При оцінці психометричних параметрів було встановлено, що кісептин робив чоловіків значно щасливішими від сексу.

Застосування кісептину чоловіками з гіпоактивним розладом сексуального потягу модулює мозкову активність у ключових структурах мережі обробки сексуальності та може переключати увагу чоловіків із себе на сексуальні сигнали, сприяючи здоровій сексуальній реакції. Кісептин має потенціал стати першим ефективним препаратом для поліпшення статевої функції в чоловіків з гіпоактивним розладом сексуального потягу.

Інсомнії асоційовані з підвищеним ризиком депресії. У 40–50 % пацієнтів з інсомніями спостерігають симптоми депресії, клінічно виражену депресію діагностують у 10–15 % хворих. У свою чергу, до 80 % пацієнтів з депресією страждають від інсомнії. При цьому успішне лікування інсомнії позитивно впливає на настрій пацієнтів з депресією.

У лікуванні психоемоційних розладів та інсомнії важливе місце відводиться рослинним засобам, що мають високу ефективність і не викликають розладу статевої функції. До складу однієї капсули СОНРІЗА ПРО САЛЮТ входять: глід звичайний (*Crataegus laevigata*), екстракт плодів 75 мг, пасифлора інкарнатна (*Passiflora incarnata*), екстракт трави 70 мг, хміль звичайний (*Humulus lupulus*), екстракт шишок 60 мг, валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*), екстракт кореня 40 мг, пустирник серцевий (*Leonurus cardiaca*), екстракт трави 30 мг, меліса лікарська (*Melissa officinalis*), екстракт трави 30 мг.

Crataegus laevigata — «традиційна» кардіотонічна рослина з антиоксидантними властивостями. Вона дає позитивний інотропний, негативний хронотропний ефекти, викликає посилення коронарного кровообігу, підвищення толерантності до фізичного навантаження, інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту і фосфодіестерази, має протизапальну, антигіперліпідемічну, антиоксидантну дію.

У дослідженні D.L. Zhang (2004) було виявлено, що флавоноїди глоду чинять антиоксидантну дію. За рахунок поглинання супероксид-аніону вони впливають на біохімічні маркери: збільшують кількість біодоступного NO, знижують концентрацію нітритів/нітратів, рівень фактора некрозу пухлини альфа і ядерного фактора каппа-В (NF-κB), підвищують рівень мРНК NOS. Крім того, флавоноїди глоду зменшують апоптоз клітин мозку.

Глід також має антихолінестеразну активність, яка в поєднанні з антиоксидантним впливом може бути корисною для лікування хвороби Альцгеймера. В одному з досліджень виявлено, що 9 сполук, які були виділені з *Crataegus laevigata*, демонструють здатність інгібувати холінестеразу й бутирилхолінестеразу.

У дослідженні І. Кугоу (2017) було доведено, що сухий екстракт хмелю може бути корисним для подолання тривоги. При його використанні спостерігалось значне зниження показників тривоги, депресії і стресу після 4 тижнів лікування. При цьому його призначення не викликало жодних істотних змін у масі тіла і ранковому циркулюючому кортизолі, як і при використанні плацебо.

У метааналізі (Shinjiyo N. et al., 2020) було показано, що оптимальним засобом для поліпшення якості сну є *Valeriana officinalis*. У другому метааналізі продемонстровано, що найкращий заспокійливий ефект мають також рослинні засоби валеріани.

У систематичному огляді (Savage K. et al., 2017) вивчалась ефективність і безпека ГАМК-модуючих фітопрепаратів для лікування тривоги. Було визначено, що серед 10 фітопрепаратів, які пройшли доклінічні дослідження і демонструють взаємодію із системою ГАМК (кава, валеріана, копійка, хміль, ромашка, гінкго білоба, пасифлора, ашваганда, шлемник, меліса), найбільша кількість доказів модуляції ГАМК-А і поліпшення сну пов'язана з коренем валеріани. Це обумовлено тим, що екстракт кореня валеріани може опосередковувати інгібування ферментативного руйнування ГАМК і підвищувати її доступність.

Екстракт трави пасифлори інкарнатної (*Passiflora incarnata*) має заспокійливі властивості, сприяє поліпшенню сну, нормалізації артеріального тиску, допомагає розрідженню крові, нормалізації роботи серця і судин, поліпшує пам'ять, чинить антидепресивну дію. Екстракт трави пустирника серцевого (*Leonurus cardiaca*) стабілізує серцевий ритм і зміцнює міокард, виявляє спазмолітичну дію, знижує артеріальний тиск, сприяє нормалізації рівня холестерину в крові. Меліса лікарська справляє гіпотензивну, заспокійливу дію, сприяє сповільненню серцевих скорочень, має помірні сечогінні властивості.

Комбінований засіб Сонріза Про Салют («САЛЮТАРИС») призначається при розладах сну і підвищеному психоемоційному навантаженні. Він збільшує працездатність і нормалізує функції нервової і серцево-судинної системи.

Сонріза Про Салют призначається дорослим пацієнтам по 1–2 капсули двічі на день після їжі, з метою поліпшення засинання і сну — по 1–2 капсули за 1 годину до сну. Тривалість споживання — 1–4 тижні, у подальшому тривалість споживання узгоджується з лікарем.

Протипоказаннями для використання Сонрізи Про Салют є період вагітності та лактації, індивідуальна непереносимість компонентів, дитячий вік, знижений тиск.

Отримано/Received 02.03.2023

Рецензовано/Revised 15.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2023 ■

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Central District Hospital, Mukachevo, Ukraine

Anxiety and the desire for sex, or All about one thing

Abstract. Each person has a certain limited amount of energy that feeds mental activity; the purpose of any form of behavior of an individual is to reduce the tension caused by the accumulation of this energy that is unpleasant for him. Dissatisfaction of instincts gives rise to anxiety. Hypoactive sexual desire disorder causes significant exhaustion and interpersonal difficulties. In the treatment of psychoemotional disorders and insomnia, an important place belongs to herbal remedies that are highly ef-

fective and do not cause sexual dysfunction. Sonriza Pro Salut (SALUTARIS), the plant remedy with combined action, contains components that contribute to an increase in efficiency and normalization of the function of both the nervous and cardiovascular systems, which has been proven in experimental and clinical studies.

Keywords: hypoactive sexual desire disorder; anxiety; depression; insomnia; kisspeptin; Sonriza Pro Salut

КОНТРОЛЮЙ СВІЙ СТРЕС



щоб він
не контролював тебе

СОНРІЗА ПРО САЛЮТ




ПРИ ПІДВИЩЕНОМУ ПСИХОЕМОЦІЙНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

- МАЄ ЗАСПОКІЙЛИВІ ВЛАСТИВОСТІ - СПРИЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ СНУ - ПІДВИЩЕННЮ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ -
НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Скорочені рекомендації щодо застосування СОНРІЗА ПРО САЛЮТ: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин при підвищеному психоемоційному навантаженні. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної системи, запобігає розвитку аритмії, сприяє помірному зниженню артеріального тиску, нормалізації сну, підвищенню працездатності. Має м'які заспокійливі властивості. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед вживанням рекомендовано отримати консультацію лікаря. **Протипоказання:** період вагітності і лактації, індивідуальна непереносимість компонентів, дитячий вік, знижений тиск. **Не є лікарським засобом.** **Виробник:** ТОВ «Нутрімед», 03150, Україна, м. Київ, вул. Предславинська, 43/2. **Адреса потужностей виробництва:** Україна, 20741, Черкаська обл., Черкаський район, с. Сунки, вул. Центральна, 1. **Заявник/Імпортер (прийняття претензій від споживачів):** ТОВ «БФК«САЛЮТАРИС». **Юридична адреса:** Україна, 01042, м. Київ, бульвар Дружби Народів, 9. **Поштова адреса:** 01032, м. Київ, а/с 57; тел. +38(044)290-77-99. З повним текстом рекомендацій щодо застосування СОНРІЗИ ПРО САЛЮТ можна ознайомитися в кожній упаковці продукту. Інформацію підготовлено: травень 2023 р.

SALUTARIS



-  Ефективна терапія знеболювання та тривожних розладів¹⁻³
-  Високий профіль безпеки^{4,5}
-  Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну⁶



ОГРАНІЯ

PREGABALIN

МАЙСТЕРНІСТЬ ЗНЕБОЛЮВАННЯ



Література: 1. Rowbotham M. APS, 2003. 2. Brasser M. et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain in real-life settings, poster EFNS, 2006. 3. Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraclavicular block a controlled, double-blind, dose-ranging trial / M.B. Cegin, I. Soyoral, N. Yuzkat et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences – 2016. – V. 20. – P. 568–574. 4. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. Journal of Pain Research (2014);7:439-477. 5. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. Journal of Pain Research (2015);8:487-497. 6. При доведенні еквівалентності ЛЗ Огранія та референтного ЛЗ Лірика було застосовано процедуру біоівейвер на підставі БСК. 7. Інструкція для медичного застосування препарату Огранія.

УДК 616.8-009.7-08:615.214

Бурчинський С.Г.

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

Нові можливості фармакотерапії хронічних психогенних больових синдромів

Резюме. У статті розглянуті сучасні погляди на проблему хронічного психогенного болю та його взаємозв'язок з тривожними розладами, а також основні механізми патогенезу зазначеної форми патології і розвитку системного нейромедіаторного дисбалансу, який лежить в основі клінічної картини хронічних психогенних больових синдромів і тривожних розладів. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимальних фармакологічних інструментів у рамках комплексної терапії психогенного болю й тривоги. Розглянуті переваги й недоліки основних лікарських засобів, що застосовуються у фармакотерапії соматоформних розладів. Основну увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату з групи антиконвульсантів — прегабаліну (Огеранія), що впливає на універсальні механізми клітинної іонної проникності при тривозі й психогенному болю і є на сьогодні єдиним патогенетично обґрунтованим засобом корекції хронічних психогенних больових синдромів і поєднаних з ними тривожних розладів. Детально розглянуті клінічна ефективність прегабаліну (Огеранія), його характеристики безпеки і рекомендації щодо практичного застосування.

Ключові слова: хронічні психогенні больові синдроми; тривожні розлади; антиконвульсанти; прегабалін

Різні види соматоформних розладів є однією з провідних проблем сучасної медицини. Їх значення особливо зросло у зв'язку з актуалізацією ролі хронічного стресу як однієї з головних причин розвитку так званих хвороб цивілізації (психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів) [2]. Найважливіше місце серед згаданих розладів посідають хронічні психогенні больові синдроми (ХПБС). Це пов'язано, з одного боку, із залученням до вирішення комплексу питань клініки, діагностики та лікування даних синдромів як неврологів і психіатрів, так і лікарів інших спеціальностей — кардіологів, гастроентерологів, ортопедів і насамперед терапевтів і сімейних лікарів, а з іншого боку — із суттєвими медико-соціальними наслідками згаданих форм патології, що призводять до зниження працездатності чи навіть інвалідизації хворих.

Біль є еволюційно виробленим процесом, він виникає при впливі на організм ноцицептивних стимулів або в результаті пригнічення природної протибольової системи і характеризується інтеграцією дискримінативно-сенситивного, мотиваційно-афективного, нейроендокринного і когнітивного компонентів адаптаційної

відповіді [7, 13, 14]. Рецепція, передача і аналіз ноцицептивної інформації, а також формування больового відчуття забезпечуються центральними й периферичними нейрональними утвореннями й складаються з ланцюга послідовних процесів: 1) *трансдукція* — процес сприйняття, трансформації та кодування ноцицептивної інформації рецепторним апаратом нервової системи за допомогою специфічних больових рецепторів (ноцицепторів); 2) *трансмисія* — передача ноцицептивної інформації з нервових провідників в інтегративні центри центральної нервової системи (ЦНС) за допомогою аферентних волокон. Залежно від активації аферентних волокон певного діаметра розрізняють різні типи больових відчуттів (гострі або дифузні та ін.). Ноцицептивна інформація, первинно інтегрована на сегментарному рівні спинного мозку, передається по спіноталамічному, спіноретиккулярному і спіномезенцефальному трактах у головний мозок; 3) *модуляція* — обробка отриманої інформації на рівні головного мозку за допомогою головного «комп'ютера» всієї соматосенсорної аферентної системи — вентробазального таламічного комплексу. У процесі центральної регуляції больової чутливості най-

важливішу роль відіграє також ретикулярна формація. Через зв'язки ретикулярної формації з гіпоталамусом, базальними ядрами та лімбічною системою реалізуються нейроендокринний і мотиваційно-афективний компоненти болю; 4) *перцепція* (формування больового відчуття) відбувається в корі головного мозку, у свою чергу визначаючи мотиваційно-афективну поведінку організму у відповідь на больовий вплив.

Отже, складність і багатокомпонентність природної ноцицептивної системи визначають різноманітність можливих клінічних форм порушень больової чутливості.

ХПБС можуть спостерігатися при різних формах патології ЦНС (нейродегенеративні захворювання, черепно-мозкова травма, різні форми психозів тощо), при яких виникають порушення 3-го і 4-го етапів формування больових відчуттів (обробка інформації та перцепція). Але саме розвиток соматоформних розладів у цілому обумовлений дисбалансом кіркових і підкіркових регуляторних центрів, особливо між такими регіонами, як кора і лімбіко-ретикулярний комплекс [3]. Виникаючий розлад інтегративних систем мозку є причиною не лише таких характерних для даної патології проявів, як астеничний, тривожно-фобічний, депресивний, obsесивний, іпохондричний синдроми, але і ХПБС [5].

При ХПБС формується застійне вогнище збудження на рівні підкіркового центру регуляції больової чутливості — вентробазального таламуса, що, у свою чергу, формує патологічний характер перцепції болю в корі і, відповідно, порушення мотиваційно-афективної регуляції, тобто психічної реакції на хибні больові відчуття. На відміну від нейропатичного болю при ХПБС страждають саме етапи модуляції та перцепції больових відчуттів, що визначає специфіку вибору лікарського засобу при даній формі патології, про що докладніше буде сказано нижче.

Тут також слід зазначити частоту ХПБС при різних формах тривожних розладів, і в першу чергу при генералізованому тривожному розладі (ГТР). Нерідко ХПБС є своєрідною «маскою» ГТР, що суттєво ускладнює діагностику даної патології і призводить до необґрунтованого застосування різних анагетиків, що сприяє подальшій хронізації процесу і формуванню стійкого іпохондричного синдрому [10, 14, 17]. Проте тривога при ХПБС може залишатися на синдромальному рівні, далеко не завжди корелюючи з вираженістю больових відчуттів, а більшою мірою визначаючись психологічними установками пацієнта. Проте ХПБС завжди значно погіршує психоемоційний стан хворих, ускладнює соціальну адаптацію і знижує якість життя, тобто в цій ситуації поєднання тривоги й больового синдрому набуває ролі самостійного патогенетичного фактора. У свою чергу, тривале існування ХПБС є одним з провідних чинників подальшого поглиблення тривоги, що формує своєрідне порочне коло, яке лежить в основі патогенетичного взаємозв'язку тривожного і больового синдромів. Згадане поєднання може сприяти формуванню або прогресуванню психосоматичної патології,

неврозів, погіршує перебіг і прогноз уже наявних різних соматичних захворювань [8, 11].

У клінічному плані портрет пацієнта з ХПБС характеризується скаргами на постійні або періодично виникаючі больові відчуття, переважно помірно виражені, що мають характер колючого, давлючого, ниючого або тягучого болю в різних частинах тіла. Найбільш часто відзначаються головний біль, болі в ділянці серця, живота, спини, кінцівок [10]. При цьому навіть найрешетельніші клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження не виявляють будь-якої органічної патології у відповідних органах і системах. Динаміка згаданого болю тісно пов'язана з психоемоційним станом хворого і посилюється при загостренні синдрому тривоги, посиленні іпохондричних думок, фобій тощо, при цьому, у свою чергу, збільшується тяжкість клінічних проявів.

Слід зазначити, що ХПБС незмінно супроводжуються розвитком хронічної стресорної реакції, у реалізації якої бере участь гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система, що призводить уже до порушень гуморальної регуляції. Результатом зазначених нейрогуморальних порушень може стати розвиток конкретної форми психосоматичної патології.

Отже, не викликає сумнівів необхідність своєчасного й адекватного лікування ХПБС, передусім з використанням фармакологічного підходу. Провідним принципом фармакотерапії в цьому випадку слід назвати вплив на механізми розвитку власне тривожного розладу. Оптимальним методом лікувальної стратегії при тривозі в рамках ХПБС слід назвати застосування відповідних лікарських засобів, що ефективно впливають як на тривожну, так і на больову симптоматику. Саме усунення тривоги є найбільш значущим з патогенетичного погляду чинником боротьби з ХПБС. При цьому слід застерегти від абсолютно невиправданого в даному випадку призначення анагетиків із групи нестероїдних протизапальних засобів, які не впливають на ключові механізми розвитку ХПБС і здатні призвести до розвитку побічних ефектів. З огляду на комплексність патогенетичних шляхів розвитку цих синдромів доцільне застосування лікарських засобів, що мають стабілізуючий, нормалізуючий вплив на всі ланки (або їх більшість) нейромедіаторного дисбалансу, що лежить в основі формування ХПБС.

При ХПБС спостерігається гіперактивація катехоламінінергічних процесів, характерна і для стресорних реакцій у цілому, а також ослаблення ГАМКергічної передачі, що тягне за собою вторинні (але не менш важливі) зрушення в інших нейромедіаторних системах (холін-, гістамін-, серотонінергічна тощо). Тому мультимодальність фармакологічного ефекту, спрямованого на стабілізацію виникаючого нейромедіаторного дисбалансу, є не просто бажаною, але й необхідною умовою успішної реалізації психофармакотерапії при ХПБС у рамках ГТР.

Саме тому багато лікарських засобів, що широко застосовуються в лікуванні ГТР і синдрому тривоги, не є оптимальними інструментами фармакотерапії ХПБС:

1) антидепресанти забезпечують нормалізацію активності лише моноамінергічних систем мозку без клінічно значущого впливу на ГАМК- і глутаматергічну нейромедіацію, що нерідко визначає недостатню ефективність даних засобів саме при ХПБС [14];

2) анксиолітики ефективно впливають на ГАМКергічну систему і в низці випадків — на серотонінергічну, не впливаючи або діючи незначною мірою на активність інших нейротрансмітерів, і не забезпечують стабілізацію нейромедіаторного балансу в цілому;

3) малі нейролептики, як і антидепресанти, переважно реалізують свої ефекти через моноамінергічні системи мозку, тому не можуть розглядатися як ефективні регулятори формування патологічних больових відчуттів у ЦНС, що реалізуються значною мірою через інші механізми.

І в цьому плані особливу увагу фармакологів і клініцистів привертають можливості принципово іншого препарату з групи антиконвульсантів — **прегабаліну**.

Які ж унікальні характеристики даного засобу дозволяють розглядати його як інструмент вибору в лікуванні ХПБС?

На відміну від інших засобів, що застосовуються в лікуванні цієї патології, прегабалін не має спорідненості до жодного відомого типу нейромедіаторних рецепторів. Його єдина точка дії в ЦНС — це альфа-2-сигма-рецептори потенціалзалежних кальцієвих каналів N-типу, з якими прегабалін зв'язується лише в умовах вираженої деполяризації нейрона. Така дія проявляється на рівні як кори, так і нижчих структур мозку (мигдалина, гіпокамп, гіпоталамус). Унікальність механізму дії прегабаліну найкраще характеризує поняття «ключ у замку» — блокада саме патологічної імпульсації нейронів («поворот ключа і замикання замка») за відсутності впливу на даний механізм за умов фізіологічної деполяризації нейронів, тобто при нормальному функціонуванні ЦНС («відкритий замок»). Дія прегабаліну проявляється насамперед щодо збуджувальних нейромедіаторів — глутамату, субстанції P, норадреналіну, блокуючи їх підвищений викид у синаптичну щілину [9], у результаті чого нормалізується нейромедіаторний дисбаланс між збуджуючими й гальмівними нейротрансмітерами, що лежить в основі патогенезу тривожних розладів, епілепсії, больових синдромів, тобто основних сфер клінічного застосування прегабаліну. При цьому прегабалін не зв'язується з жодним відомим типом нейромедіаторних рецепторів у ЦНС, локалізованих як пре-, так і постсинаптично, що підтверджує максимальну вибірковість його дії на ЦНС. Отже, на відміну від локального впливу на окремі ланки нейромедіаторного дисбалансу при ХПБС або ГТР ГАМК (бензодіазепіни) або серотоніну (буспірон), прегабалін діє за принципом «ключ у замку», впливаючи на **універсальний** механізм формування не тільки патологічної (хибної) перцепції больових відчуттів, але й тривожної симптоматики — гіперактивацію мембранних Ca^{2+} -каналів, тим самим сприяючи комплексній корекції нейромедіаторного дисбалан-

су за рахунок зниження активності згаданих основних «медіаторів болю і тривоги» [1]. Подібний диференційований вплив на один з фундаментальних параметрів функціонування ЦНС — кальцієвий трансмембранний струм — робить прегабалін унікальним інструментом нейрофармакотерапії в клінічній практиці, відкриваючи нові можливості лікувальної стратегії із застосуванням препаратів — модуляторів нейромедіаторного балансу як однієї з найбільш перспективних.

Крім того, за рахунок відсутності будь-якої перехресної фармакологічної взаємодії прегабалін може безпечно й ефективно поєднуватися з бензодіазепіновими анксиолітиками й антидепресантами в рамках комбінованої терапії — при формуванні на тлі ХПБС гострого нападу тривоги або приєднанні депресивного компонента в клінічній картині.

Ефективність прегабаліну в лікуванні ГТР переконливо доведена, і цей препарат в даний час включений до стандартів першої лінії терапії згаданої патології [6, 9]. Прегабалін сьогодні розглядається як препарат вибору (як монотерапія або в комбінації з антидепресантами з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)) у лікуванні больових синдромів у рамках ГТР [5, 10].

З вищезгаданою селективністю прегабаліну і збалансованістю його фармакологічних механізмів тісно пов'язані й вельми сприятливі характеристики безпеки — відсутність побічних ефектів, що визначаються односторонньою гіперактивацією ГАМКергічної (пригнічення ЦНС, мінімальний ризик розвитку звикання й залежності, характерних для класичних бензодіазепінів) або серотонінергічної системи (диспепсія, сексуальні розлади, холінолітичні ефекти, парадоксальне посилення тривоги на початкових етапах лікування, характерні для препаратів СІЗЗС). Найчастішими побічними ефектами, відзначеними при застосуванні прегабаліну, були сонливість, запаморочення, досить рідкісними (менше за 4 %) — незначне підвищення маси тіла, емоційна лабільність, диспептичні розлади, астенія. У масштабному дослідженні, присвяченому оцінці тривалої (1 рік) терапії прегабаліном (150–600 мг/добу), було підтверджено високий рівень безпеки препарату, відсутність серйозних побічних ефектів, змін лабораторних показників, електрокардіограми тощо [15], що дозволяє говорити про добру переносимість фармакотерапії прегабаліном.

Важливо також наголосити, що при прийомі прегабаліну ризик розвитку синдрому відміни суттєво нижчий, ніж у процесі фармакотерапії бензодіазепінами [4, 16].

До основних переваг прегабаліну в лікуванні ХПБС і ГТР загалом можна віднести:

- 1) виражений поєднаний аналгетичний та анксиолітичний ефект;
- 2) ефективний вплив як на психічний біль, так і на соматичний компонент супутніх тривожних розладів;
- 3) максимально ранній початок проявів аналгетичного та анксиолітичного ефектів (1–2 тижні терапії) порівняно з препаратами СІЗЗС;

4) високий рівень безпеки препарату, мінімальний ризик розвитку серйозних побічних ефектів;

5) мінімальний ризик розвитку звикання й залежності;

6) можливість досягнення високого ступеня компенсації в процесі терапії.

У зв'язку з цим необхідно відзначити вітчизняний препарат прегабаліну — **Огранія** виробництва заводу «Фармак». Як один з найбільш доступних прегабалінів в Україні, Огранія в даний час наявна в трьох дозових формах — капсули по 75, 150 і 300 мг, що є однією з головних переваг даного препарату, тому що забезпечує максимальну індивідуалізацію терапії при збереженні високих параметрів якості лікування відповідно до сучасних європейських стандартів. Згадана індивідуалізація є основою успішної терапії ХПБС з огляду на різноманіття локалізації і клінічних проявів даної патології та її часте поєднання з іншими психоневрологічними розладами (насамперед з ГТР, а також з депресіями) і соматичними захворюваннями.

Отже, у висновку необхідно підкреслити, що поняття психогенного больового синдрому стає все більш актуальним для широкого кола лікарів різних спеціальностей. Правильна діагностика й адекватна фармакотерапія даного синдрому є основою збереження соціальної адаптації таких пацієнтів і провідним фактором поліпшення якості їхнього життя.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Феномен «множественной селективности» в действии нейротропных средств и его роль в клинической неврологии. *НейроNews*. 2018. № 4–5. С. 40–42.
2. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. *Практикующий лікар*. 2020. Т. 9. № 1. С. 58–64.
3. Вейн А.М., Дюкова Г.М. Неврозы в практике невролога. *Международ. мед. журн.* 2000. Т. 6. № 4. С. 31–37.
4. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия. *Психич. расстройства в общ. мед.* 2011. № 1. С. 56–64.

5. Данилов А.Б., Исагулян Э.Д., Макашова Е.С. Психогенная боль. *Журн. неврол. психиат.* 2018. Т. 118. № 11. С. 103–108.

6. Особенности ведения взрослых и летних пациентов с генерализованным тревожным расстройством. *НейроNews*. 2018. № 3. С. 54–55.

7. Павленко А.Ю., Хижняк А.А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи. *Медицина неотложн. сост.* 2006. № 1. С. 29–39.

8. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги. *Consilium Med.* 2011. № 6. С. 82–89.

9. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders — 1st revision. *World J. Biol. Psychiat.* 2008. Vol. 9. P. 248–312.

10. Chhabria A. Psychogenic pain disorder — differential diagnosis and treatment. *J. Ass. Phys. India.* 2015. Vol. 63. P. 36–40.

11. Colden A.T. Anxiety Disorders. *Modern Aspects in Biological Psychiatry*. N.Y.: CRC Press, 2003. P. 184–198.

12. Di Guilmi M.N., Urbano F.J., Inchauspe C.G. et al. Pregabalin modulation of neurotransmitter release is mediated by change in intrinsic activation/inactivation properties of Ca²⁺-calcium channel blockers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 336. P. 973–982.

13. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain. *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. P. 1524–1534.

14. Letchard J.P. Psychogenic pain syndromes: new insights of pathophysiology and treatment. *Neurobehavioral Medicine: from theory — to practice*. N.Y.: Winfrid & Co, 2016. P. 164–183.

15. Montgomery S.A., Ernir B., Haswell H. et al. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. P. 1223–1230.

16. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E. et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Amer. J. Psychiat.* 2003. Vol. 160. P. 533–540.

17. Toda K. The terms neurogenic pain and psychogenic pain complicate clinical practice. *Clin. J. Pain.* 2007. Vol. 23. P. 380–381.

Отримано/Received 23.03.2023

Рецензовано/Revised 11.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.04.2023 ■

S.G. Burchynskyi

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

New options of pharmacotherapy for chronic psychogenic pain syndromes

Abstract. The article considers modern views on the problem of chronic psychogenic pain and its relationship with anxiety disorders, as well as the main mechanisms of the pathogenesis of a specified form of pathology and the development of systemic neurotransmitter imbalance, which is the basis of the clinical picture of chronic psychogenic pain syndromes and anxiety disorders. From this point of view, the requirements for the choice of optimal pharmacological tools as part of comprehensive therapy for psychogenic pain and anxiety are analyzed. The advantages and disadvantages of the main drugs used in the pharmacotherapy of somatoform disorders

are considered. The main attention is paid to the mechanisms of action and features of the clinical use of pregabalin (Ogrania), an anticonvulsant, which affects the universal mechanisms of cellular ion permeability in anxiety and psychogenic pain and is currently the only pathogenetically justified mean for correcting chronic psychogenic pain syndromes and associated anxiety disorders. The clinical effectiveness of pregabalin (Ogrania), its safety characteristics and recommendations for practical use are considered in detail.

Keywords: chronic psychogenic pain syndromes; anxiety disorders; anticonvulsants; pregabalin

Негрич Т.І.¹, Липовенко Л.Б.², Погорілий Д.П.², Мурончик Р.М.³, Гурмак О.М.⁴, Погоріла О.В.⁵, Лебець М.Г.⁶, Коткін Є.О.⁷, Недуха В.О.⁷, Ільницька М.М.⁸, Саваріна М.М.⁹, Семенюк В.В.¹⁰, Яремова С.О.¹¹

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

²КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 2», м. Біла Церква, Україна

³КНП «Центральна міська клінічна лікарня», м. Івано-Франківськ, Україна

⁴Київська міська клінічна лікарня № 9, м. Київ, Україна

⁵КНП «Мереф'янська ЦРЛ», м. Мерефа, Україна

⁶Міська центральна лікарня м. Новомосковська, м. Новомосковськ, Україна

⁷Київська міська клінічна лікарня № 7, м. Київ, Україна

⁸Берегівська центральна районна лікарня, м. Берегів, Україна

⁹КНП «Звенигородська центральна районна лікарня», м. Звенигород, Україна

¹⁰КНП «Хмельницька міська лікарня», м. Хмельницьк, Україна

¹¹Клінічна міська лікарня № 12, м. Київ, Україна

Доведена клінічна ефективність: досвід застосування патогенетичної схеми Brainy в Україні

Резюме. Протокольне лікування гострого ішемічного інсульту та канадські гайдлайни, які прийняті за джерело клінічних настанов, забезпечують базову терапію пацієнту. Водночас є необхідність пошуку новітніх підходів до лікування, які можуть бути ефективними завдяки застосуванню препаратів з унікальними механізмами фармакологічного впливу на усі ланки ішемічного каскаду при мозковому інсульті. До патогенетичної схеми Brainy входять саме такі препарати: Ксаврон — блокатор ішемічного каскаду, необхідний для захисту нейроваскулярної одиниці і зменшення набряку мозку; Тівортін — лівообертальний донатор NO з доведеною клінічною ефективністю для захисту судин від ушкоджуючого впливу ішемічного каскаду і поліпшення перфузії головного мозку; Нейроцитин — забезпечує подвійну модуляцію передачі нервового імпульсу. Опис клінічних випадків пацієнтів, які при гострому ішемічному інсульті отримували терапію препаратами Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин, свідчить про поліпшення стану свідомості, зменшення набряку мозку й відновлення рухових, когнітивних функцій, а також збільшення здатності до самообслуговування після перенесеної мозкової катастрофи. Згідно з оцінкою терапії клініцистами ця комбінація є перспективною для лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, оскільки дозволяє зменшити неврологічний дефіцит, інвалідизацію пацієнтів і повернути якість життя.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт; схема Brainy; Ксаврон; Тівортін; Нейроцитин; клінічні випадки

Гострий ішемічний інсульт (ГІІ) — одна з важливих медико-соціальних проблем людства. Щорічно трапляється понад 17 млн інсультів, і цей показник продовжує зростати. До 2030 року очікується збільшення кількості випадків інсультів у світі до 23 млн, що обумовлено старінням населення й поширеністю факторів ризику [1, 2].

За останні 25 років інсульт став світовою епідемією: захворюваність збільшилася на 70 %, поширеність — на 113 %, кількість інсультів в осіб віком від 20 до 64 років — на 25 %, інвалідизація внаслідок інсультів — на 79 %, смертність — на 36 % [3]. Така ж драматична ситуація характерна для України. Щороку в нашої

країні трапляється близько 100 тисяч інсультів, понад 1/3 з них виникає в людей працездатного віку, 30–40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % — упродовж одного року від початку захворювання, 20–40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги, і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [4, 5].

У зв'язку з цим пошук нових ефективних методів лікування цієї патології, шляхів оптимізації інтенсивної терапії в гострому періоді інсульту і подальшої реабілітації є надзвичайно важливим медичним завданням [6, 7].

Роль ішемічного каскаду в патогенезі гострого ішемічного інсульту

Для збереження життя і здоров'я пацієнтів з мозковим інсультом важливо застосовувати патогенетично обґрунтовану терапію, що потребує розуміння процесів, які відбуваються в ішемізованих тканинах, і їхнього впливу на гомеостаз організму. Ішемічний каскад, який послідовно розгортається навколо нейроваскулярного юніту (структурно-функціональної одиниці нервової системи, що включає нейрон, глію, олігодендроцити, астроцити), призводить до розвитку ішемії та перфузії головного мозку. Виникає порушення іонного балансу, пригнічення процесів енергопродукції, які сприяють надмірному утворенню глутамату та інших збуджувальних ексайтотоксинів і надлишковому вивільненню їх з аксональних терміналей, що спричиняє глутаматну ексайтотоксичність. Унаслідок зв'язування глутамату з інотропними NMDA-рецепторами відкриваються кальцієві канали, відбувається інфлюкс кальцію всередину нейронів [3, 9].

Кальцієвий інфлюкс через проблеми з мембранними насосами викликає пошкодження мітохондрій, що мають великий запас кальцію. Але щойно зовнішній кальцій надійшов до мітохондрій, мембран, вивільняються внутрішні запаси, і тоді вже розвивається каскад, який неможливо зупинити. Пошкоджуються мітохондрії, руйнуються білки, страждає ядро клітини. Саме в цей момент розпочинається некерований викид великої кількості різноманітних активних форм кисню (ROS) — жир- і водорозчинних кисневих радикалів.

Надлишкове накопичення в клітинах кальцію і різке посилення окиснювального процесу зумовлюють пригнічення синтезу оксиду азоту (NO), а порушення балансу між продукцією реактивних форм кисню (вільних радикалів) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх елімінувати призводить до розвитку оксидативного й нітритного стресу.

Взаємодія надлишкового кальцію з оксидом азоту та ензимною системою спричиняє активацію внутрішньоклітинних ферментів (фосфоліпаз, протеїнкаіназ), гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран до вільних жирних кислот — арахідонової кислоти. Каскад цих перетворень зумовлює надлишкове утворення високореактивного супероксидного радикал-аніону, пероксинітриту, продуктів метаболізму, що призводить до необоротного ураження нейронів.

Активована ішемією нейроваскулярна одиниця посилює секрецію нейротоксичних медіаторів запалення, що супроводжується пошкодженням ендотелію судин, збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра, набряком і розвитком стійкого або необоротного неврологічного дефіциту [3, 9].

Стандарти допомоги при гострому ішемічному інсульті або стратегія спільного прийняття рішення?

Протоколами в гострій стадії інсульту регламентується проведення тромболізу і механічної тромбекстракції, основною метою яких є відновлення перфузії мозку, зменшення зони інфаркту або зупинка його поширення.

Протокольне лікування гострого ішемічного інсульту та канадські гайдлайни, які прийняті за джерело клінічних настанов, забезпечують базову терапію пацієнту, а базова терапія не впливає на ішемічний каскад і не вирішує проблеми всієї глибини патогенезу гострого ішемічного інсульту.

Крім того, їх використання не означає, що всі, у кого застосовані ці революційні заходи, отримають очевидну користь у вигляді радикального зменшення симптомів захворювання, збереження життя й працездатності чи хоча б здатності до самообслуговування й незалежності [9].

Слід відзначити, що тільки 30 % пацієнтів отримують повну реканалізацію внаслідок процедури тромболізу [10], а близько 30 % пацієнтів з оклюзією великих судин не досягають успішної реперфузії після процедури ендovasкулярної тромбектомії [11].

При застосуванні тромболізу або тромбектомії можливе виникнення феномену ішемічного реперфузійного пошкодження головного мозку, при якому протягом двох хвилин після відновлення кровотоку розвивається гіперемія, що призводить до вазомоторного паралічу з подальшою гіперперфузією [3, 9, 13].

В останній американській настанові (2019) вказується, що керівництво для лікування ГП забезпечує загальні рекомендації, які ґрунтуються на поточних доступних доказах. Однак при прийнятті рішення про індивідуальну допомогу (догляд) пацієнтові слід брати до уваги такі додаткові фактори, як локальні ресурси і досвід, специфічні клінічні обставини й уподобання (вибір) хворого, а також докази, опубліковані після виходу даних рекомендацій [9, 13].

Цей висновок фактично означає вільний вибір лікаря, який можна обґрунтувати клінічною необхідністю, власним досвідом або патофізіологічною інтерпретацією подій, що відбуваються впродовж перебігу інсульту в конкретного хворого. Право на вибір місця лікування і на його склад також є в пацієнта або його родичів.

У світі розвивається й поширюється стратегія спільного прийняття рішення (sharing decision making), коли спеціальна модель спілкування з висвітленням імовірних переваг і ризиків застосування того чи іншого засобу приводить до прийняття консенсусного рішення і дає легітимну можливість відхилитись в окремих випадках від наявних рекомендацій, протоколів, настанов [13]. Пер-

спективними є дослідження в напрямку пошуку ефективних медикаментозних засобів, які б впливали також на різні патогенетичні ланки при ішемічному інсульті.

Єдиний патогенетичний підхід до здоров'я мозку — схема Brainy

До схеми Brainy входять препарати, що впливають на різні ланки ішемічного каскаду: Ксаврон — блокатор ішемічного каскаду, необхідний для захисту нейроваскулярної одиниці і зменшення набряку мозку; Тівортін — лівообертальний донатор оксиду азоту з доведеною клінічною ефективністю для захисту судин від ушкоджуючого впливу ішемічного каскаду і поліпшення перфузії головного мозку; Нейроцитин забезпечує подвійну модуляцію передачі нервового імпульсу.

Ксаврон (едаравон)

Препаратом, який продемонстрував здатність працювати в умовах ішемії та зниженого кровотоку зі швидким розвитком набрякових процесів, є едаравон. Його молекула достатньо мала й доволі легко проникає вглиб мозкової тканини у вогнищі ураження, пасивно дифундує, не потребує додаткових енерговитрат на процес.

Механізм дії едаравону полягає в зменшенні кількості активних переокисних (пероксильних) радикалів, що утворюються в зоні ішемії мозку, як всередині клітин, так і назовні, у міжклітинному просторі. Цей процес відбувається за рахунок донатії їм едаравоном вільного електрону, завдяки чому нейтралізуються шкідливі речовини. Найбільш злоякісним продуктом, який різко збільшує концентрацію в ішемізованому мозку, є пероксинітрил (ONOO^-), що утворюється завдяки підвищеній активності NO-синтез (нейрональної (nNOS) та індукцйбельної (iNOS)), у той час як корисна й необхідна ендотеліальна NO-синтезаза (eNOS), що забезпечує розширення капілярів і збільшує таким чином приплив крові до компонентів нейросудинної одиниці, пригнічується [14, 15].

Едаравон пригнічує активність nNOS та iNOS, блокує активність пероксинітрилу й водночас збільшує активність ендотеліальної NO-синтезази, підвищуючи вміст NO. Такий унікальний механізм дії, разом із пригніченням функції NMDA-рецепторних кальцієвих каналів і блокадою викиду прозапальних цитокінів, приводить до зменшення цитотоксичного інфлюксу кальцію до клітин (нейронів, глії, астроцитів, олігодендроцитів, ендотеліоцитів, перицитів), захисту ендотелію і зменшення проникності гематоенцефалічного бар'єра. А це, у свою чергу, клінічно проявляється зменшенням інтенсивності набряку в ураженій зоні та за її межами [14, 15].

Отже, діючи на ключові патогенетичні ланки ішемічного каскаду, донатор вільних електронів розриває ланцюг чи сповільнює його хід, надаючи іншим компенсаторним механізмам мозку можливість розгорнути свою дію. Едаравон (Ксаврон) опосередковано блокує нейрозапалення і сприяє активності репаративних процесів, прискорюючи відновлення. Методологія ви-

користання препарату в гострому періоді інсульту передбачає курс щонайменше 10–14 днів (двічі на добу), що дорівнює тривалості захисної дії на всі компоненти нейроваскулярної одиниці [14–16].

У жовтні 2022 року молекула едаравону здобула світове визнання, тому що японські протоколи лікування гострого ішемічного інсульту 2021 року, до яких входить едаравон (рівень доказовості В), були опубліковані в «Міжнародному журналі інсульту» [16].

З 2009 року методика лікування едаравоном увійшла в національні стандарти терапії ішемічного інсульту в Японії, а згодом — у такі ж керівництва в Китаї, Південній Кореї, Тайвані та інших країнах південно-східного регіону (рівень доказовості В), сягаючи 87–92 % випадків використання в загалу хворих. В останньому перегляді національного клінічного керівництва з менеджменту ішемічного інсульту Японії едаравон зберіг свою позицію (рівень доказовості В) [16].

У дослідженні PROTECT 4.5 було показано, що едаравон вірогідно знижує частоту внутрішньоцеребральних крововиливів унаслідок тромболізу при його паралельному застосуванні з альтеплазою за умови призначення в перші 3 години в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом — з 4,80 до 1,77 % ($p < 0,0001$) [17].

У роботі M. Enomoto et al. [18] продемонстровано, що поєднання едаравону з ендоваскулярною реперфузійною терапією є перспективною стратегією щодо гострого ішемічного інсульту, оскільки забезпечує кращу функціональну незалежність на момент виписки зі стаціонару, а також зменшує внутрішньогоспітальну смертність і частоту внутрішньочерепних крововиливів.

У національному дослідженні СТИКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) для лікування інсульту використовували генеричний препарат едаравону Ксаврон або тільки стандартну терапію [19]. Дослідження показало, що у вірогідно меншій кількості пацієнтів, які отримували Ксаврон, відбувалося погіршення стану свідомості й неврологічного дефіциту (на 3–5-й день захворювання), а тривалість такого погіршення була коротшою. Хворі раніше стабілізувались у соматичному й неврологічному сенсі, у них виникало менше соматичних ускладнень перебігу захворювання, а частота клінічно значущих геморагічних трансформацій була в понад два рази меншою.

Оцінка функціонального стану пацієнтів на 90-й день від початку захворювання за шкалою mRS також показала перевагу застосування додаткової терапії Ксавроном у діапазоні 0–1 бал (практичне одужання): 32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі. Більше того, такий самий результат досягнутий при аналізі діапазону 0–2 (одужання чи мінімальний дефіцит, що дозволяє повноцінно виконувати процедури самообслуговування, бути незалежним у повсякденному житті): 56,1 і 65,4 % відповідно.

Важливою особливістю цього дослідження, проведеного в умовах реальної клінічної практики із залученням 50 центрів надання допомоги при інсульті та

незалежною статистичною оцінкою результатів, було те, що отримані позитивні дані були приблизно в тих самих діапазонах, що й у відповідних спостереженнях інших авторів.

Тівортін — лівообертальний донатор NO з доведеною клінічною ефективністю для захисту судин від ушкоджуючого впливу ішемічного каскаду та поліпшення перфузії головного мозку. Діюча речовина Тівортину — амінокислота L-аргінін, яка є єдиним субстратом для синтезу NO в організмі людини. Тівортін активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає патологічному ремодельованню судинної стінки і прогресуванню атеросклерозу, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладких м'язів судинної стінки. Також він пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — ендогенного стимулятора оксидативного стресу [22, 23].

У роботі М. Okamoto et al. [25] було продемонстровано, що призначення L-аргініну пацієнтам з інсультом збільшує середню швидкість кровотоку на 28 % порівняно з 22 % у контрольній групі.

Дослідження М.М. Суничука та співавт. [24] показали, що включення L-аргініну в стандартизовану терапію осіб з ГП сприяє зменшенню або усуненню загально-мозкової та вогнищевої симптоматики, що веде до поліпшення динаміки хворих за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) і підвищення індексу активності й незалежності пацієнта в повсякденному житті (індексу Бартел).

Ще в одному дослідженні [26] застосування Тівортину в гострому періоді ішемічного інсульту сприяло більш швидкому регресу вогнищевої неврологічної симптоматики та відновленню функціональної активності пацієнта.

Нейроцитин — препарат, що забезпечує подвійну модуляцію передачі нервового імпульсу. Це обумовлено комплексним складом препарату: електроліти (калій, натрій, хлор) підвищують провідність нервового імпульсу вздовж волокна і створюють умови для виникнення мембранного потенціалу і м'язових скорочень; цитиколін є донором холіну, який використовується клітинами нервової системи для синтезу ацетилхоліну — медіатора нервового збудження.

Нейроцитин, діючи комплексно на передачу нервового імпульсу (за рахунок унікального складу — електролітів, у тому числі натрію лактату, який виявляє протизапальну дію, й цитиколіну), відновлює когнітивні, сенсорні й моторні функції центральної нервової системи і сприяє швидкій функціональній реабілітації пацієнтів.

Нейроцитин здійснює збалансовану волемічну підтримку і захист нейроваскулярного юніту, що обумовлено збереженням загального водно-електролітного балансу і кровотоку в головному мозку, своєчасним усуненням водно-електролітних порушень, швидким функціональним відновленням та енергозабезпеченням

тканин мозку, коригуванням метаболічного ацидозу в умовах ішемії [20].

У дослідженні ефективності Нейроцитину в гострому періоді інсульту [21] була показана позитивна динаміка неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS, індексом Бартел, а також збільшення частки пацієнтів у свідомості або з легким ступенем її порушення за шкалою коми Глазго (ШКГ) серед пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою пацієнтів, які отримували магнію сульфат або розчин Рінгера лактатний.

Випадки з практики

Клінічний випадок 1 (лікар Р.М. Мурончик, Івано-Франківська область)

Пацієнтка Т., 34 років, надійшла до лікарні 26.11.2022 о 10:33 з діагнозом ішемічного інсульту. Час від моменту судинної катастрофи становив 1 годину 30 хвилин. При надходженні рівень свідомості за ШКГ — 15 балів, тяжкість інсульту за NIHSS — 7 балів. Проводилась комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія (КТ/МРТ) голови.

Пацієнтці було виконано реканалізаційне втручання — внутрішньовенний тромболізис препаратом актилізе. На 3-тю добу призначалися Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин протягом 5 днів. Як супутню терапію використовували аспірин і фізіологічний розчин. Лікування добре переносилося, побічні ефекти були відсутні. Відзначалось поліпшення стану свідомості та неврологічних симптомів. Клінічна стабілізація фіксувалась на 4-ту добу.

На момент виписки з лікарні (02.12.2022) пацієнтка могла пройти 10 метрів без сторонньої допомоги, відновилося мовлення і зник перекіс обличчя. Оцінка за NIHSS становила 1 бал, за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS, універсальна шкала оцінки інвалідності, незалежності та результатів реабілітації) — 0 балів, за шкалою МОСА (оцінка когнітивних функцій) — 29 балів.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 9 із 10.

Клінічний випадок 2 (лікар-невролог О.М. Гурмак, Київська область)

Пацієнтка Л., 48 років, 20.11.2022 була госпіталізована до КМКЛ № 9 о 10:57 з діагнозом «Підозра на мозковий інсульт» через 1 годину після події. При надходженні до стаціонару була проведена оцінка рівня свідомості за ШКГ — 15 балів, оцінка за NIHSS — 20 балів. Також проводилася КТ/МРТ.

Призначався внутрішньовенний тромболізис; через 10 годин — Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин протягом 14 днів. Також пацієнтка отримувала еналаприл, метформін, цефтріаксон і фленокс.

Уже на 5-ту добу терапії відзначалось поліпшення стану свідомості та неврологічних симптомів, і перш за все мовлення. Клінічна стабілізація була досягнута на 2-гу добу. Побічні ефекти не виникали.

Була виписана з поліпшенням стану 01.12.2022, відновилося мовлення, активізувались рухи в кінцівках.

Однак пройти 10 метрів без сторонньої допомоги не змогла. На момент виписки оцінка за NIHSS становила 13 балів, за модифікованою шкалою Ренкіна — 3 бали, за шкалою МОСА — 30 балів.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 10 із 10.

Клінічний випадок 3 (лікар О.В. Погоріла, Харківська область)

Пацієнт П., 44 роки, надійшов у КНП «Мереф'янська ЦРЛ» 25.11.2022 о 13:40, через 1 годину 10 хвилин після події, з діагнозом ішемічного інсульту. На момент госпіталізації рівень свідомості за ШКГ становив 3 бали, тяжкість інсульту за NIHSS — 17 балів. На КТ — ознаки гострого порушення мозкового кровообігу в басейні правої СМА.

Реканалізаційне втручання не проводилось. З першого дня призначалися Ксаврон, Тівортін, Нейроцитин протягом 10 днів. Також отримував супутню терапію магnezією, еноксапарином, розчином Рінгера. Лікування було ефективним, добре переносилося, без побічних дій. Уже на 5-й день була досягнута клінічна стабілізація, відзначалося поліпшення стану: відновлення свідомості, збільшення обсягу рухів у паралізованих кінцівках.

Був виписаний 04.12.2022 з поліпшенням. На момент виписки з лікарні пацієнт міг пройти 10 метрів без сторонньої допомоги, нарости рухи в кінцівках. Оцінка за NIHSS становила 10 балів, за шкалою mRS — 3 бали.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 8 із 10.

Клінічний випадок 4 (лікар М.Г. Лебедь, Дніпропетровська область)

Пацієнт М., 73 роки, надійшов до МЦЛ м. Ново-московська 01.12.2022 об 11:40 з діагнозом: ішемічний інсульт в басейні лівої СМА за ішемічним типом. Правобічний геміпарез, гемігіпоанестезія. Час від судинної події становив 48 год. При госпіталізації в стаціонар рівень свідомості за ШКГ — 14 балів, тяжкість інсульту за NIHSS — 13 балів. Проводилась КТ/МРТ голови.

У зв'язку з пізнім надходженням до стаціонару реканалізаційне втручання не проводилось. З першого дня призначалися Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин протягом 10 днів. Крім того, пацієнт отримував антигіпертензивні препарати, фленокс, інфлуган. Побічні ефекти не фіксувались, лікування добре переносилося.

На 5-ту добу поліпшилися мовлення і рухова активність, стала ясною свідомість. Клінічна стабілізація була досягнута на 8-му добу лікування.

З поліпшенням м'язово-тонічного тону, когнітивних функцій, здатності до самообслуговування був виписаний 12.12.2022. При виписці не може пройти 10 метрів без сторонньої допомоги. Оцінка за NIHSS становила 10 балів, за шкалою mRS — 3–4 бали.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 8 із 10.

Клінічний випадок 5 (лікар Є.О. Коткін, Київська область)

Пацієнт Д., 60 років, 06.12.2022 госпіталізований у стаціонар КМКЛ № 7 о 09:45, через 2 години 30 хвилин від початку судинної події. При надходженні в лікарню встановлено діагноз: гострий інфаркт головного мозку в басейні лівої СМА. При обстеженні рівень свідомості за ШКГ — 13 балів, за NIHSS — 15 балів. Виконана КТ/МРТ голови.

Проводився внутрішньовенний тромболізис альтеплазою. Через 3 години після госпіталізації використовувалися Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин курсом 10 днів. Супутня терапія включала магнію сульфат у фізіологічному розчині, сорбілакт і ксарелто. Через 4 доби поліпшилися мовлення і рухова активність, відновила свідомість, була досягнута клінічна стабілізація. Терапія добре переносилась, побічні реакції були відсутні.

Виписаний з поліпшенням стану 16.12.2022. На момент виписки хворий у стабільному стані, здатний пересуватися без сторонньої допомоги. Оцінка за NIHSS — 6 балів, за шкалою mRS — 2 бали, за шкалою МОСА — 25 балів.

Загальне враження клініциста від застосування схеми Brainy отримало найвищу оцінку 10.

Клінічний випадок 6 (лікар В.О. Недуха, Київська область)

Пацієнтка С., 68 років, 08.12.2022 була госпіталізована в КМКЛ № 7 о 14:40 з діагнозом: гострий інфаркт у басейні лівої СМА. Від початку судинної події до надходження в стаціонар минуло 5 годин 40 хвилин. На момент огляду: рівень свідомості за ШКГ — 12 балів, тяжкість інсульту за NIHSS — 16 балів. Виконано КТ/МРТ голови.

Реканалізаційне втручання не проводилось. Через 2 години після госпіталізації призначалися Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин курсом 10 днів. Також використовувалися фленокс, інфулган, маніт, проксіум, цефтріаксон, ацетилсаліцилова кислота.

На фоні лікування через 4 доби спостерігалось швидке зменшення пригнічення рівня свідомості до помірного оглушення, хвора стала доступна для елементарного вербального контакту і здатна вибірково виконувати команди, досягнута клінічна стабілізація стану. При цьому, що важливо, побічні ефекти терапії були відсутні.

Виписана з поліпшенням 20.12.2022. При виписці пацієнтка не може пройти 10 метрів без сторонньої допомоги. Оцінка за NIHSS становила 10 балів, за шкалою mRS — 2 бали, за шкалою МОСА — 31 бал. Клінічно — яскраво виражене зниження неврологічного дефіциту, хвора здатна самостійно виконувати прості команди, повернулася можливість самообслуговування.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 10 із 10.

Клінічний випадок 7 (лікар М.М. Ільницька, Закарпатська область)

Пацієнтка Л., 69 років, надійшла в Берегівську ЦРЛ 18.11.2022 об 11:00 з діагнозом: ішемічний інсульт у басейні лівої СМА з правобічним геміпарезом.

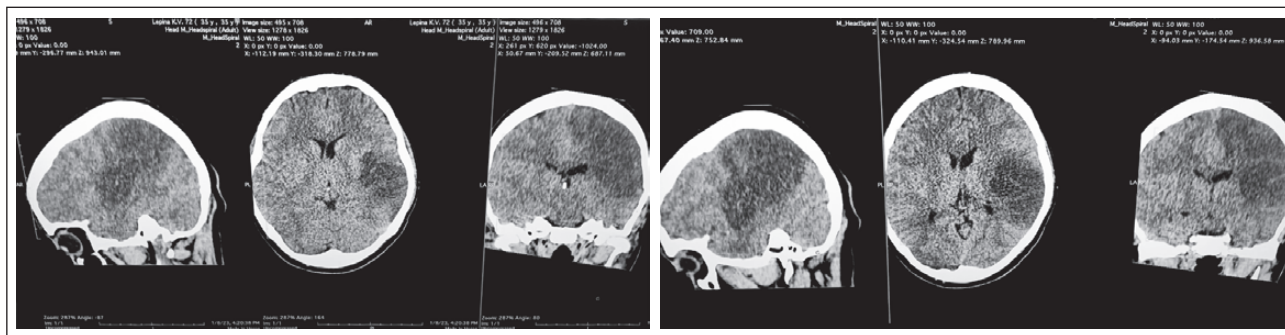


Рисунок 1

зом, елементами моторної афазії, судомним синдромом. Госпіталізована через 15 годин після події. При огляді в стаціонарі рівень свідомості за ШКГ — 15 балів, за шкалою NIHSS — 10 балів. Виконано КТ/МРТ голови.

Реканалізаційне втручання не проводилося. Через 1 годину після госпіталізації призначалися Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин тривалістю 13 днів. Як супутнє лікування використовували маніт, беталок, фрелсі, реосорбілакт, корвітин, сибазон. Уже на 2-гу добу відзначалося поліпшення стану у вигляді регресу геміпарезу і клінічна стабілізація. Лікування переносилося добре, побічні ефекти не фіксувалися.

Виписана із стаціонару з поліпшенням стану 01.12.2022. Здатна пересуватися без сторонньої допомоги 10 метрів. Оцінка за NIHSS — 5 балів, за шкалою mRS — 2 бали, за шкалою МОСА — 23 бали. Досягнуто регрес геміпарезу і поліпшення мовлення.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 9 із 10.

Клінічний випадок 8 (лікар М.М. Саваріна, Черкаська область)

Пацієнтка Л., 60 років, була госпіталізована 28.12.2022 о 07:00, через 10 годин від події. При надходженні в стаціонар був встановлений діагноз лакунарного інсульту. Оцінка свідомості за ШКГ становила 14 балів, за шкалою тяжкості інсульту NIHSS — 12 балів. Проведена КТ/МРТ голови.

Через 2 години після госпіталізації були призначені Ксаврон, Тівортін, Нейроцитин протягом 7 днів. Також використовували сорбілакт, магнію сульфат, ноліпрел, магнікор. Завдяки ефективному лікуванню на 3-тю добу відзначалася позитивна динаміка — регрес неврологічних симптомів. Клінічна стабілізація досягнута на 5-ту добу.

Була виписана з поліпшенням 13.01.2022. На момент виписки хвора може пройти 10 метрів без сторонньої допомоги, оцінка за NIHSS — 8 балів, за шкалою mRS — 1 бал, за шкалою МОСА — 24 бали. Клінічно — значний регрес неврологічної симптоматики.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 9 із 10.

Клінічний випадок 9 (лікар В.В. Семенюк, Хмельницька область)

Пацієнт Ф., 60 років, надійшов у стаціонар 06.01.2023 о 14:05 з діагнозом: гостре ішемічне ураження в лівій гемісфері мозку. Після події минуло 8 годин. При огляді пацієнта порушення свідомості за ШКГ становило 13 балів, тяжкість інсульту за NIHSS — 8 балів.

Була виконана безконтрастна магнітно-резонансна ангіографія артерій головного мозку, за допомогою якої виявлено, що прохідність магістрального інтракраніального кровотоку по лівій внутрішній сонній артерії практично відсутня, по лівих СМА і хребтовій артерії — істотно знижена.

На МРТ — ознаки гострого ішемічного ураження в лівій гемісфері мозку (церебральна мікроангіопатія, стадія Fazekas 1).

Реканалізаційне втручання не проводилось. Ксаврон, Тівортін, Нейроцитин призначалися через 4 години з моменту надходження пацієнта в лікарню. Крім того, хворий отримував антиагреганти, статини і магнію сульфат у фізіологічному розчині. Терапія добре переносилася, побічних ефектів не було. На 3-тю добу лікування в пацієнта поліпшилось мовлення, зменшилися когнітивні порушення, досягнута клінічна стабілізація.

З поліпшенням виписаний з лікарні 15.01.2023. Пацієнт здатен пройти 10 метрів без сторонньої допомоги, оцінка за NIHSS — 5 балів, за шкалою mRS — 2 бали, за шкалою МОСА — 24 бали. Клінічно — значний регрес неврологічної симптоматики у вигляді збільшення рухових функцій, поліпшення мовлення, психічних і соматичних функцій.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 9 із 10.

Клінічний випадок 10 (лікар С.О. Яремова, Київська область)

Пацієнт Л., 35 років, 08.01.2023 був госпіталізований у стаціонар Клінічної міської лікарні № 12 через 48 годин після судинної події з діагнозом: ішемічний інсульт у лівому каротидному басейні з правобічним геміпарезом, тотальною афазією. При огляді пацієнта рівень свідомості ШКГ — 15 балів, тяжкість інсульту за NIHSS — 18 балів. Виконано КТ/МРТ голови (рис. 1).

Реканалізаційне втручання не проводилось. З першої доби госпіталізації призначалися Ксаврон, Тівортін, Нейроцитин протягом 14 днів. Супутня терапія включала меропенем, магнію сульфат, фленокс, цефтріаксон. Побічні реакції на лікування не виявлені.

Поліпшення стану пацієнта відзначалось на 15-ту добу: почав видавати нечленороздільні звуки, поліпшилась рухова функція, знизилась слабкість у кінцівках. Клінічна стабілізація досягнута на 14-й день.

При виписці 26.01.2023 пацієнт не може самостійно рухатися, оцінка за NIHSS — 16 балів, за шкалою mRS — 4 бали, за шкалою МОСА — 24 бали. Клінічно — поліпшення свідомості й мовленнєвої функції, зниження слабкості уражених кінцівок.

Загальне враження клініциста від застосування схеми лікування — оцінка 10 із 10.

Висновки

— Ішемічний каскад при ГП уражає нейроваскулярний блок і призводить до його загибелі. Виникає енергодефіцит, глутаматна ексайтотоксичність, кальцієвий інфлюкс у клітину і лізис її органел, утворюються активні кисневі радикали, активуються ферменти, пошкоджується ендотелій судин, збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єра, що закінчується набряком головного мозку та нейрогенним запаленням.

— Джерелом клінічних настанов є протоколи та канадські гайдлайни, у яких рекомендовано призначення базисної терапії. Протоколи та канадські гайдлайни при гострому ішемічному інсульті рекомендують використання базисної терапії, яка спрямована на корекцію життєво важливих функцій організму, але не впливає на каскад ішемічних реакцій і його патогенез.

— У світі розвивається й поширюється стратегія спільного прийняття рішення (sharing decision making), коли спеціальна модель спілкування з висвітленням імовірних переваг і ризиків застосування того чи іншого засобу приводить до прийняття консенсусного рішення і дає легітимну можливість відхилитись в окремих випадках від наявних рекомендацій, протоколів, настанов.

— До схеми Brainy входять препарати, що впливають на різні ланки ішемічного каскаду: Ксаврон — блокатор ішемічного каскаду, необхідний для захисту нейроваскулярного юніту і зменшення набряку мозку; Тівортін — лівообертальний донатор NO з доведеною клінічною ефективністю для захисту судин від ушкоджуючого впливу ішемічного каскаду і поліпшення перфузії головного мозку; Нейроцитин забезпечує подвійну модуляцію передачі нервового імпульсу.

— Опис клінічних випадків пацієнтів, які при гострому ішемічному інсульті отримували терапію препаратами Ксаврон, Тівортін і Нейроцитин, свідчить про клінічну стабілізацію пацієнтів, поліпшення свідомості, зменшення рухових і когнітивних дисфункцій, а також збільшення здатності до самообслуговування. За оцінкою лікарів-неврологів, комбінація препаратів у схемі Brainy є обґрунтованим і перспективним вирішенням

проблеми ГП вже на патогенетичному рівні, здатна впливати на ланки ішемічного каскаду і зменшити наслідки інсульту.

Список літератури

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014. 284.
2. Chen R.L. Ischemic stroke in the older: an overview of evidence. *Nat. Rev. Neurol*. 2010. Vol. 6. 256–265.
3. Сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту. <https://health-ua.com/article/42474-suchasnopoglyadi-nalkuvannya-schemchnogo-nsultu>.
4. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. Судинні захворювання головного мозку. 2010. № 4. С. 2–6.
5. Галушко О.А. Особенности возникновения та перебігу електrolітних порушень у гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 1(80). С. 87–92.
6. Feuerstein G.Z., Chavez J. Translational Medicine for Stroke Drug Discovery: The Pharmaceutical Industry Perspective. *Stroke*. 2009. 40. S121–S125.
7. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2009. 40. S111–S114.
8. Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. *Acta Neurochir*. 1999. 73. Suppl. 7–13.
9. Московко С.П. Едаравон: доведена ефективність і безпека, міжнародне визнання в лікуванні гострого ішемічного інсульту. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2022. Т. 18. № 8.
10. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002. 59(6). 862–867.
11. Goyal M., Menton B.R., van Zwam W.H. et al. HERMES collaborators Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet*. 2016. 387(10029). 1723–1731.
12. Saqqur M., Molina C.A., Salam A. et al. CLOTBUST Investigators. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke*. 2007. 38(1). 69–74.
13. Московко С.П. Догляд та лікування в гострому періоді інсульту: необхідне, достатнє та межі дозволеного. <https://health-ua.com/article/60782-doglyad-talkuvannya-v-gostromu-perod-nsultu-neobhdne-dostatn-tamezh-dozvolen>.
14. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Насколько эффективен эдаравон при лечении острого ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза? *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 6(100). С. 46–58.
15. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (edaravon) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного амиотрофічного склерозу. *Аптека*. 2018. № 31(1152). С. 2.
16. Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S., Itabashi R., Toyoda K. et al. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. *International Journal of Stroke*. 2022. 17(9). 1039–1041.

17. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H., Tanahashi T. Edaravone with and without .6 Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2017. 1-10.
18. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019. 50(3). 652-658.
19. Остаточна оцінка результатів дослідження СТИКс (Супутня Терapia Інсульту Ксавроном). <https://xavron.com.ua/publications/ostatochna-ocinka-rezultativ-doslidzhennya-stiks-suputnyaterapiya-insultu-ksavronom>.
20. Нейроцитин. <https://www.uf.ua/product/nejrotsytyn-sup-sup>.
21. Добровольский В.В., Карташов А.А., Хубетова И.В. Выбор оптимальной нейропротективной инфузионной терапии при ишемии/реперфузии в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 7(101).
22. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 2001. № 86(10). P. 228-234.
23. Lin C.C., Tsai W.C., Chen J.Y. et al. Supplements of L-arginine attenuate the effects of high-fat meal on endothelial function and oxidative stress. *Int. J. Cardiol.* 2012. № 127(3). P. 337-341.
24. Защита головного мозга при острой ишемии. <https://www.health-ua.com/article/44694-zashita-golovnogo-mozga-pri-ostroji-ischemii>.
25. Okamoto M., Etani H., Yagita Y. et al. Diminished reserve for cerebral vasomotor response to L-arginine in the elderly: evaluation by transcranial Doppler sonography. *Gerontology*. 2001. 47(3). 131-135.
26. Жумагулова К.Г., Сабырдида Ж., Кайшибаева Г.С., Кузина А.А., Жиенбаева Б.С., Хасенова Г.П. Опыт применения незаменимых аминокислот в комплексной терапии пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. 5(83). ■

T.I. Nehrych¹, L.B. Lypovenko², D.P. Pohorily², R.M. Muronchik³, O.M. Hurmak⁴, O.V. Pohorila⁵, M.H. Lebed⁶, Ye.O. Kotkin⁷, V.O. Nedukha⁷, M.M. Ilnytska⁸, M.M. Savarina⁹, V.V. Semeniuk¹⁰, S.O. Yareмова¹¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Bila Tserkva City Hospital 2, Bila Tserkva, Ukraine

³Central City Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁴Kyiv City Clinical Hospital 9, Kyiv, Ukraine

⁵Merefa Central District Hospital, Merefa, Ukraine

⁶Novomoskovsk City Central Hospital, Novomoskovsk, Ukraine

⁷Kyiv City Clinical Hospital 7, Kyiv, Ukraine

⁸Berehiv Central District Hospital, Berehiv, Ukraine

⁹Zvenyhorod Central District Hospital, Zvenyhorod, Ukraine

¹⁰Khmelnitskyi City Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine

¹¹Kyiv City Clinical City Hospital 12, Kyiv, Ukraine

Proven clinical effectiveness: the experience of using Brainy pathogenetic scheme in Ukraine

Abstract. Protocol treatment of acute ischemic stroke and the Canadian guidelines, which are accepted as a source of clinical guidelines, provide basic therapy to the patient, but basic therapy does not affect the ischemic cascade and does not address the full depth of the pathogenesis of acute ischemic stroke. This dictates the need to find new approaches to treatment that can be effective due to the use of drugs with unique mechanisms of pharmacological impact on all links of ischemic stroke. Brainy scheme includes drugs that affect various links of the ischemic cascade: Xavron is a blocker of the ischemic cascade, necessary to protect the neurovascular unit and reduce brain swelling; Tivortin is a levorotatory nitric oxide donor with proven clinical effectiveness for protecting blood vessels from the damaging effects of

the ischemic cascade and improving brain perfusion; Neurocitin provides double modulation of nerve impulse transmission. The description of clinical cases in patients who received therapy with Xavron, Tivortin and Neurocitin during an acute ischemic stroke indicates an improvement in consciousness, a decrease in brain swelling, and an improvement in motor and cognitive functions, as well as the ability to self-care after a stroke. According to the assessment of therapy by clinicians, this combination is promising for the treatment of patients with acute ischemic stroke, as it allows reducing neurological deficits, disability of patients and restoring quality of life.

Keywords: acute ischemic stroke; Brainy scheme; Xavron; Tivortin; Neurocitin; clinical cases

УДК 616-08:616-009[616-03+616-07+616-08]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.3.2023.1001>Зозуля І.С.¹, Волосовець А.О.¹, Волосовець Т.М.¹, Тростянський Я.В.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Головні болі і больові синдроми обличчя

Резюме. Головні болі (цефалгії) є однією із частих скарг, з якими хворі звертаються до лікаря, і причиною 10–20 % усіх звернень. Спеціальні епідеміологічні дослідження показали, що в Німеччині головні болі зустрічаються в 71 % населення, у США вони виникають хоча б один раз на рік у 99 % молодих жінок і 91 % молодих чоловіків. Практично кожна людина хоча б раз у житті відчувала головний біль. Інколи він буває провідним, а в інших випадках — єдиним симптомом. Головний біль — це не окреме захворювання, а симптом, який інколи буває суттєвим і порушує якість життя. Головний біль — одна з трьох найбільш частих причин тимчасової непрацездатності. Головний біль буває двох основних видів: первинний і вторинний (симптоматичний). Головний біль і больові синдроми обличчя є поліетіологічними. Біль виникає при подразненні рецепторів шкіри, підшкірної клітковини, сухожилків, судин, надкісничі черепа, оболонок мозку, внутрішньочерепних судин, вен і венозних синусів. Чутливі до болю і черепні нерви, у які входять сенсорні волокна. Больові синдроми обличчя виникають при ураженні нервів (трійчастий), патології зубів, придаткових пазух носа, нервів ротової порожнини. У проведенні больових імпульсів від рецепторів у головний мозок беруть участь внутрішньокраніально розміщені чутливі нерви (V, VII, IX, X) і перші три шийних корінці спинного мозку. Метою нашої лекції є висвітлення патогенетичних механізмів головного болю і больових синдромів обличчя, їх диференціальна діагностика, клініка, надання невідкладної допомоги і лікування.

Ключові слова: головний біль; патогенетичні механізми; клініка; діагностика; лікування

Вступ

Поширеність головного болю (ГБ) становить від 5 до 200 випадків на 1000 населення. Він зустрічається в 73 % чоловіків і 85 % жінок. Головний біль посідає 12-те місце серед скарг хворих [1, 3].

Класифікація головного болю. Згідно з класифікацією Міжнародної асоціації з головного болю 1988 року виділяють головні болі первинні і вторинні. Первинний головний біль — це самостійна нозологічна форма: мігрень, головний біль напруги, кластерні головні болі (КГБ), хронічна пароксизмальна гемікранія. Вторинний головний біль — симптоматичний, його причинами є: запальні захворювання, судинні захворювання центральної нервової системи, токсичні ураження, метаболічні порушення тощо [3, 4].

Розрізняють краніальні невралгії, невротії і недиференційовані ГБ, некласифікований ГБ.

Згідно з міжнародною класифікацією (2004 р.) ГБ розподіляються на 14 основних груп. Перші 4 групи становлять первинні ГБ, наступні 7 — симптоматичні ГБ, 12-та група — ГБ, пов'язаний із психічними захворюваннями, 13-та — краніальні невралгії і центральні причини болю обличчя, 14-та — інші ГБ [6]:

1. Мігрень.
2. Головний біль напруги.
3. Пучковий (кластерний) головний біль та інші тригемінальні вегетативні (автономні) цефалгії.
4. Інші первинні ГБ.
5. Головні болі, пов'язані з травмою голови і/або шиї.
6. Головні болі, пов'язані з ураженням судин головного мозку і шиї.
7. Головні болі, пов'язані з несудинними внутрішньочерепними ураженнями.

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

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

Для кореспонденції: Зозуля Іван Савович, доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com

For correspondence: I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com

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

8. Головні болі, пов'язані із застосуванням різних речовин або їх відміною.

9. Головні болі, пов'язані з інфекціями.

10. Головні болі, пов'язані з порушенням гомеостазу.

11. Головні болі і болі обличчя, пов'язані з патологією черепа, шиї, очей, вух, носа, придаткових пазух, зубів, ротової порожнини, інших структур обличчя і черепа.

12. Головні болі, пов'язані з психічними захворюваннями.

13. Краніальні невралгії і центральні причини болю обличчя.

14. Інші головні болі, краніальні невралгії, центральні або первинні болі обличчя.

Міжнародною спільнотою головного болю (International Headache Society) запропонована класифікація головного болю і болю обличчя з діагностичними критеріями. Категорії 1–5 призначені для класифікації первинних (ідіопатичних) синдромів. Категорії 6–9 — головні болі, що мають структурні або інші симптоматичні причини [2].

1. Мігрень.

2. Кластерний головний біль.

3. Хронічна пароксизмальна гемікранія.

4. Головний біль напруги.

5. Післятравматичний головний біль.

6. Головні болі внаслідок дії лікарських середників або їх відміни.

7. Післяпункційний головний біль.

8. Невралгія трійчастого нерва та інші краніальні невралгії.

9. Атипові болі обличчя [2].

Т.С. Міщенко, В.М. Міщенко (2018) [2] виділяють: абюзусний головний біль, головний біль напруги, кластерний головний біль, мігрень, цервікогенний головний біль.

Деякі автори також класифікують головний біль за етіологічними факторами [3]. Однією з найбільш поширених причин симптоматичного головного болю є цереброваскулярні захворювання: субарахноїдальні крововиливи, артеріальна гіпертензія, скроневі артерії, підвищення внутрішньочерепного тиску, спонтанне зниження внутрішньочерепного тиску в результаті просочування спинномозкової рідини через дефект у мозкових оболонках. Головний біль виникає при фізичному навантаженні, натужуванні, кашлі, нахилі голови, викликаний об'ємними процесами (пухлини, передусім у задній черепній ямці). Головні болі, пов'язані з гіпоксією, виникають при захворюванні легень або в умовах високогір'я, при різкому зниженні рівня гемоглобіну. Головний біль розвивається при запальних або дегенеративних процесах у шийному відділі хребта (цервікогенний головний біль, або цервікокраніалгія). У частини хворих реєструється задній шийний симпатичний синдром, який характеризується поєднанням мігреноподібного головного болю з вегетативними розладами. Головні болі виникають у періорбітальній і лобній ділянках або ділянці щоки.

Також виділяють гострий і хронічний головний біль. Гострий біль — це сигнал про неблагополуччя, викли-

каний травмою, інфекцією, запальним процесом. Хронічний біль триває понад 3–6 місяців [4].

Ноцицептивний біль зумовлений ураженням кістково-м'язової системи або внутрішніх органів і пов'язаний з активацією больових рецепторів (ноцицепторів). Біль може виникати на відстані від його причини. Виникає він при ураженні як внутрішніх органів, так і скелетно-м'язових структур, що іннервуються тими ж сегментами. М'язові болі (міалгії) зумовлені спазмом, стисненням, ішемією. Виникають при ураженні корінців або периферичних нервів. Міофасціальний синдром — один із найбільш частих больових синдромів. У його основі лежить формування в м'язах тригерних точок, подразнення яких викликає не тільки локальний, але і віддалений біль. Причиною виникнення тригерних точок можуть бути травми, перенавантаження м'язів, метаболічні розлади, ревматичні захворювання. Існує також фіброміалгія — хронічне поширення больового синдрому, що симетрично вражає різні зони у верхній і нижній половині тіла. На відміну від міофасціального синдрому при фіброміалгії стимуляція больових точок не викликає локальних м'язових скорочень або іррадіації болю. При ураженні периферичних нервів розвивається невропатичний біль. Невропатичний біль часто супроводжується чутливими розладами (гіперпатії, дизестезії, алодинії), вегетативною дисфункцією, він може бути пов'язаний з ураженням провідникових шляхів (діаферентаційний біль) [5].

Виділяють психогенний біль (психалгія), при якому відсутні органічні захворювання. Психогенний біль завжди має хронічний перебіг і виникає на тлі психічних розладів (депресія, тривога, іпохондрія, істерія, фобії). Важливу роль відіграють психосоціальні фактори. У діагностиці важливо враховувати невідповідність скарг хворого стандартним больовим синдромам, відсутність об'єктивних ознак болю.

Діагностика. Проводиться фізикальне обстеження, скрупульозне збирання скарг, з'ясовується давність захворювання, спадковість, анамнез життя, застосування лікарських засобів, алергологічний анамнез. Огляд і пальпація голови, точок виходу трійчастого нерва, потиличного нерва, м'язово-сухожильних потовщень, місця пульсації скроневої артерії. Далі обстеження за нозологією захворювання. Слід провести обстеження черепа, очного дна, порожнини рота, скронево-нижньощелепного суглоба, визначити симетричність і об'єм рухів. Провести консультацію мультидисциплінарної бригади: невролога, стоматолога, отоларинголога, офтальмолога, алерголога, функціоналіста (ультразвукова доплерографія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)).

Провести пальпацію шийних вузлів, щитоподібної залози, сонних артерій. Повне обстеження центральної нервової системи, периферичної нервової системи (черепні нерви, сухожильні й періостальні рефлексії, чутливість, координаторні проби, сила в кінцівках, проба Барре). Провести дослідження пози, осанки, скелетної симетрії. Реєструються вік і стать пацієнта, професія.

Визначити поєднання з іншими захворюваннями (коморбідність, свідомість, порушення пам'яті, атаксія, парези, асиметрія зіниць, судомні напади).

Протипоказаннями до нейровізуалізації є відсутність головного болю без застосування анальгетиків, ерготаміну, суматриптану, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Розглянемо головні болі і больові синдроми обличчя при деяких захворюваннях.

Мігрень — пароксизми пульсуючого головного болю в одній половині голови, заочний, скроневій ділянці. Перебіг нападу триває 4–72 години і супроводжується нудотою, блюванням, фотопсіями. Можуть спостерігатися аури (нюхові, зорові, слухові). У патогенезі відіграє роль генетично детермінована лімбічно-стовбурова дисфункція, циклічність, зумовлена церебральними механізмами. Головний біль при мігрені є наслідком збудження аферентних волокон трійчастого нерва в результаті виділення низки біологічно активних речовин (ноцицептивних), які беруть участь у формуванні нейрогенного запалення. У периваскулярних закінченнях трійчастого нерва при його активації виділяються субстанція Р і кальцитонін, що викликають розширення судин, збільшення проникності їх стінки і набряк.

У першій фазі йде активація тромбоцитів, з яких вивільняється серотонін, що призводить до звуження судин крупних артерій (спазм) з одночасним розширенням капілярів.

У другій фазі в результаті підсиленого виділення нирками серотоніну вміст його в крові зменшується, що призводить до розширення (дилатації) судин.

Критерії діагностики мігрені

По-перше, це напад однобічного головного болю в скроневій, заочній ділянці або по черзі. Головний біль підсилюється при фізичному навантаженні. Може бути наявність одного або декількох симптомів: нудота, блювання, світлобоязнь, шум у вухах. Інтенсивний ГБ погіршує якість життя пацієнта.

Виділяють дві основні форми мігрені: мігрень без аури (проста мігрень), частка якої сягає 80 % випадків, і мігрень з аурую (асоційована).

Аура — це комплекс вогнищевих неврологічних симптомів, які передують нападу головного болю або виникають на його висоті.

Аура визначає форму мігрені:

- офтальмічна (класична);
- ретинальна;
- офтальмоплегічна;
- геміпаретична;
- базиллярна;
- синкопальна.

При базиллярному й синкопальному ГБ (у дівчат пубертатного періоду) спостерігаються симптоми вертебробазиллярної недостатності: шум у вухах, запаморочення, парестезії в кінцівках, фотопсії в біназальних чи бітемпоральних полях.

Для синкопальної мігрені характерна повна оборотність симптомів, жоден симптом не зберігається понад 60 хв.

Описана панічна мігрень — до 10 % [3]. Напад починається зі страху (паніки), тахікардії, гіпервентиляції, підвищення артеріального тиску (АТ), ознобу, слабкості. Можуть бути гіперкінези. Напад закінчується поліурією.

Для мігрені також характерна фазність перебігу. 1-ша фаза — продромальна (при всіх формах), у ній спостерігається зміна психічної сфери, зниження працездатності, аури. 2-га фаза — головний біль супроводжується всіма його проявами і супутніми симптомами. 3-тя фаза — зменшення головного болю, розбитість, млявість, сонливість, іноді ейфорія.

Надання невідкладної допомоги та лікування

Лікування мігренозного нападу: протиблювотні середники (метаклопрамід 10–20 мг внутрішньо, домперидон 10–20 мг внутрішньо), ацетилсаліцилова кислота (АСК) 300, 500 мг/д, парацетамол 500 мг 2 р/д, ібупрофен 400 мг 2 р/д, напроксен 1000 мг/д.

Призначають специфічні протимігренозні середники: ерготаміну тартрат 2–4 мг внутрішньо, триптани (суматриптан 25–100 мг внутрішньо або 6 мл підшкірно, золмітриптан 2,5–5 мг внутрішньо, паратриптан 2,5–5 мг внутрішньо).

Для зняття нападу мігрені використовують: метаклопрамід 10 мг в/в, суматриптан 6 мг п/шкірно (не поєднувати з ерготаміном), метамізол 500 мг в/в. У міжнападний період призначають блокатори β-адренорецепторів 50–200 мг/д або пропраналол 40–240 мг/д, вальпроати 300–900 мг/д.

При легкому й середньої тяжкості перебігу мігрені доречно застосовувати парацетамол 500 мг 1–2 р/д, АСК — 75 мг, НПЗП. Вони зменшують нейрогенне запалення. Препарати дигідроерготаміну діють на серотонінові рецептори, сприяють судинозвужуючому ефекту й купірують мігренозну атаку. Дигідроерготамін має допамінергічну й адренергічну дію. Селективні агоністи серотоніну (золмітриптан, суматриптан) зменшують виділення субстанції Р нерва (нейрогенне запалення). Використовують немедикаментозні методи, такі як дієта з вилученням продуктів з тираміном (тверді й витримані сири, маринований оселедець, куряча печінка, боби, квасоля). Проводиться гімнастика для шиї, водні процедури. При міофасціальному синдромі використовують міорелаксанти (тизанідин, толперизон).

Головний біль напруги виникає як відповідь на психічні перевантаження, гострий чи хронічний стрес. Це супроводжується підвищенням тону лобних, скроневих, потиличних м'язів. Виникає в будь-якому віці, частіше в жінок. Перебіг не менше за 30 хв до 7 днів.

До діагностичних критеріїв належать:

- перебіг не менше за 30 хв до 7 днів;
- характер головного болю специфічний: стискаючий, стягуючий, тиснучий, головні болі монотонні;
- ГБ обов'язково двобічний, як «шлем», «каска», «лещата»;
- на висоті ГБ можуть спостерігатися світлобоязнь, гіперестезія.

Клінічна картина поліморфна. Окрім ГБ — болі в м'язах, суглобах, психалгії, психовегеталгії. У жінок у

передменструальному періоді ГБ можуть турбувати до 15 днів на місяць. ГБ напруги часто пов'язані з депресією, тривогою, подразливістю, втомлюваністю, порушенням сну й апетиту. Причиною ГБ напруги також може бути тривала вимушена поза, що призводить до напруги м'язів, зокрема м'язів очей. ГБ можуть бути зумовлені передозуванням анальгетиків, АСК, транквілізаторами, алкоголем, зміною погоди: сильним вітром, магнітними коливаннями. Інколи в одного пацієнта є декілька причинних факторів ГБ.

Невідкладна допомога, лікування головного болю напруги

Якнайшвидше призначаються НПЗП, анальгетики, АСК, парацетамол, ібупрофен, транквілізатори (діазепам), м'язові релаксанти (тизанідин 2 мг, циклобензаприну гідрохлорид 3 мг). Показано лікування бензодіазепінами з поступовими нарощуванням дози до позитивного ефекту, антидепресантами, з них трициклічні антидепресанти (амітриптилін 75 мг/д) починати з 1 табл., а потім збільшувати дозу на 1 табл. до отримання ефекту). Добре зарекомендували себе флуоксетин, міансерин 15 мг 2 р/д. Дозу нарощувати поступово. Рекомендується масаж комірцевої зони, автогенні тренування. Лікування хворих із хронічними головним болем вимагає від лікаря не тільки знань, але і терпіння.

Кластерний головний біль. Це рідкісна, але тяжка форма ГБ. Синоніми КГБ: періодична мігренозна невралгія Харісса (описав у 1926 році), циліарна невралгія, еритромералгія, мігрень Хортина, гістамінова мігрень, невралгія Гарднера.

Частіше зустрічається в чоловіків (4 : 1) віком 30–40 років. Напади «пучкового» головного болю з'являються частіше зліва, у лівому оці, біль має свердлий, пекучий, розпираючий характер, виникає відчуття «видавлювання ока» в лобно-очній або скронево-очній ділянці, біль віддає в щок, зуби, вухо, шию, лопатку, плече.

На стороні ГБ розвиваються вегетативні розлади у вигляді гіперемії кон'юнктиви, слезотечі, закладеності носа або ринореї. Розвивається п'ялівість обличчя на стороні болю, набряк повік, іпсилатеральний птоз, міоз, хворі неспокійні, кричать від болю. Кластерний ГБ ще називають «суїцидальним», нудота й блювання бувають рідко (20–30 %). Напад тягнеться від 15 хв до 3 год, частіше 45 хв. Головні болі можуть бути до 10 разів на день, починаються о третій-четвертій годині ранку (в той самий час). Можуть бути під час сну.

Атаки тривають 2–6 тижнів, зникають на декілька місяців і знову повертаються, перебіг циклічний. Кластерний головний біль має 2 фази: епізодична (7–10 днів на 1 міс.) і хронічна, при якій ремісія відсутня або дуже коротка (до 14 днів). Від кластерних головних болів страждають чоловіки з певним складом тіла — високі, з розвиненою мускулатурою; жінки — чоловікоподібні. Для них характерна амбіційність, високий рівень нав'язливості. Провокують атаки гістамін, нітрогліцерин, алкоголь. Проте вживання великої кількості алкоголю запобігає нападам. Існує «симптоматичний кластер» при пухлині гіпофіза, аневризмі сполучної артерії, симптомі Толоса — Ханта, етмоїдитах. Патогенез

невідомий. Проте вважають, що кластерні головні болі зумовлені:

- 1) неповноцінністю регіонарної іннервації судин на цій стороні;
- 2) вазодилатацією офтальмічної артерії;
- 3) збільшенням виділення тестостерону, пролактину, мелатоніну, кортизолу, ендорфінів.

Надання екстреної медичної допомоги. Лікування

Для лікування нападу КГБ у зв'язку з тим, що головний біль дуже інтенсивний, призначають інгаляцію чистого кисню в дозі 7 л/хв, суматриптан 6 мг підшкірно, дигідроерготамін 1 мг підшкірно.

Призначають суматриптан 100 мг (1 таблетку, ефект настає уже через 15–30 хв), можна ввести 1 мл (6 мг) в/м, дигідроерготамін мезилат — назальний спрей (у кожному половині носа). При хронічному кластерному головному болі призначать преднізолон 40–60 мг/д 7–14 днів + підтримуюча доза 2 тижні. Метилсергид 4–8 мг для купування атаки, але не більше ніж 1–2 місяці. З профілактичною метою призначають верапаміл 120/240 мг/д. Можна поєднувати кортикостероїди, верапаміл, дигідроерготамін, суматриптан.

При епізодичному або хронічному кластерному головному болі призначають верапаміл 80–100 мг 2–3 р/д, преднізолон з початковою дозою 80 мг, 5 днів, прийом ерготаміну тартрату в дозі 2 мг внутрішньо на ніч. Можна призначати солі вальпроєвої кислоти 500–1000 мг у 2 прийоми на добу, метасергид 4–8 мг 1–2 місяці.

Головний біль при пухлинах головного мозку, як правило, супроводжується органічною неврологічною симптоматикою.

Головний біль при зловживанні лікарськими препаратами називається **абузусним** (abuse — зловживання). Виникає при регулярному прийомі анальгетиків, препаратів ерготамінового ряду, АСК, барбітуратів, бензодіазепінів.

Абузусний фактор — це неспецифічний фактор. Тут має значення доза і час (як довго) прийому лікарського засобу, а також їх комбінація. Як правило, абузусні фактори формуються поступово.

Критерії абузусних головних болів:

- 1) розвиваються через 3 місяці від початку прийому ліків;
- 2) встановлення мінімальної обов'язкової дози;
- 3) перебіг має хронічний характер;
- 4) різко погіршується після відміни препарату;
- 5) часто минає через 1 місяць після відміни препарату.

Приблизні дози препаратів, які викликають абузусний головний біль: ерготамін — 2 мг, АСК — 50 мг, комбінація препаратів не менше за 100 табл./міс, барбітурати — 1 табл./д, бензодіазепіни — 300 мг/міс. Як правило, абузусний головний біль з'являється не у хворих з головним болем, а при застосуванні препаратів для лікування інших захворювань (анальгетики — при поліартиті, АСК — після інсульту або інфаркту міокарда).

Механізми розвитку абузусного головного болю дуже складні. Насамперед мають значення психологічні фактори, особливості особистості. Має значення пси-

хотропна дія анальгетиків і антимигренозних препаратів (седативний або стримуючий ефект), що призводить до звикання. Відміна цих препаратів викликає посилення головного болю.

Невідкладна допомога і лікування

Насамперед — повна відміна цих препаратів, краще в амбулаторних умовах. Підтримка сім'ї, друзів. Відміна повинна бути різкою і швидкою. При довготривалому прийомі цих препаратів (понад 5 років) відміну препаратів потрібно проводити в стаціонарі, особливо коли залежність викликана транквілізаторами, барбітуратами, опіоїдами, а також при неефективності амбулаторної відміни. За наявності високої тривоги і депресії показана поступова відміна цих препаратів (протягом 2–3 тижнів). У перші дні відміни пацієнтів можуть турбувати нудота і блювання, артеріальна гіпотензія, тахікардія, галюцинації (рідко).

Показана корекція симптомів абuzuсного головного болю при відміні й купіруванні головного болю іншими препаратами (наприклад, антидепресантами).

Травматичний головний біль (ТГБ). Виділяють гострий і хронічний ТГБ. Гострий головний біль розвивається в перші 14 днів після черепно-мозкової травми (ЧМТ) і триває не більше ніж 8 тижнів після травми. Хронічний ГБ виникає в перші дні і тягнеться понад 8 тижнів. Може і значно довше, маючи ремітуючий характер [4, 5].

Головний біль після ЧМТ може вказувати на розвиток внутрішньочерепної гіпертензії, наявність гематоми, травматичного субарахноїдального крововиливу, забою головного мозку. Головний біль при гематомі розвивається в перші години, дні й поєднується з блюванням, психічними розладами, органічною неврологічною симптоматикою. Травматичний головний біль стійкий, розпираючий, дифузного характеру або локальний (на стороні гематоми, забою), часто супроводжується епілептичними нападами. Головний травматичний біль підсилюється на фоні погіршення загального стану і наростання органічної неврологічної симптоматики, особливо при симптомах втрати свідомості.

Головний біль при субарахноїдальному крововиливі надто інтенсивний (подразнення мозкових оболонок) і супроводжується нудотою, блюванням (багаторазовим), турбує світлобоязнь, подразливість, запаморочення, може бути підвищення температури, позитивні менінгеальні симптоми, епілептичні напади.

Головний біль при забої головного мозку з'являється відразу після ЧМТ, після відновлення свідомості. Перкусія черепа підсилює головний біль. Гострий ГБ з'являється відразу після травми і в найближчий час і поступово зменшується. Якщо він не зменшується, то слід виключити гематому.

Хронічний післятравматичний ГБ. ГБ може зберігатися місяці й роки і не залежить від зовнішніх факторів, має прогресуючий характер. Інколи цей головний біль розвивається через 8 тижнів після легкої ЧМТ і має тупий, свердлийчий, пульсуючий характер. Напади головного болю можуть тривати годинами або днями, бу-

ває строго локалізована гемікранія, у тяжких випадках ГБ щоденний. Розвивається емоційна лабільність, подразливість, швидка втомлюваність, інсомнія, запаморочення.

Діагностика: виконання КТ, МРТ головного мозку, консультація окуліста, нейрохірурга.

Післятравматичний ГБ характеризується метеозалежністю, підсилюється при фізичному навантаженні, психопатіях. Виділяють: післятравматичний ГБ напруги, мігреноподібний ГБ, кластерний головний біль.

Невідкладна допомога і лікування

Залежать від виду травми (забій, гематома, субарахноїдальний крововилив). Показані в гострому періоді анальгетики, НПЗП (кетамін, кетолонг, парацетамол). Міорелаксанти, антидепресанти, протинабрякові препарати (сірчанокисла магnezія 25%, 10 мл в/в на ізотонічному розчині, манітол 0,5–1,0 г/кг на ізотонічному розчині в/в, фуросемід 1 мл в/м). Консультація невролога, нейрохірурга, отоларинголога, офтальмолога.

При внутрішньочерепних гематомах — оперативне лікування в нейрохірургічному відділенні, надалі — палата інтенсивної терапії, симптоматичне лікування, соціальна реабілітація, рання і віддалена реабілітація.

Травма щелеп і обличчя [5]. Виділяють відкриті й закриті ураження обличчя. Для відкритих характерні виступи кісткових відламків щелеп у рану. До закритих належать: забої, крововиливи, розриви м'язів, сухожилків і нервів. Закриті переломи кісток і вивихи нижньої щелепи.

Такі ураження є результатом механічної дії тупого вражаючого предмета.

Найбільш частими видами травм є побутові (62 %), транспортні (17 %), виробничі (12 %), спортивні (4 %), а сьогодні — воєнні.

Особливістю обличчя і щелеп є виражена судинна мережа і рихла підшкірна клітковина, що зумовлює кровотечі, крововиливи, набряк обличчя. Частина ран обличчя поєднуються з ураженням гілок лицевого, трійчастого нервів, що викликає парези, паралічі й різкий біль в обличчі, у тому числі головний біль. Часто в процес залучаються слинні залози, крупні артерії та нерви гортані й глотки.

У клініці характерний біль, відкриті рани з кровотечами, порушення функції відкривання рота. Можливі такі ускладнення, як шок, синкопальні стани, ураження головного мозку. Турбує нудота, блювання, може бути порушення дихання. З метою запобігання асфіксії пораненого укладають обличчям вниз і повертають голову набік. Виконують санацію ротової порожнини, за необхідності вставляють S-подібну дихальну трубку. Дають анальгетики (кеторолак, декскетопрофен, анальгін, баралгін). Зупиняють кровотечу за допомогою тиснучої пов'язки, виконують тугу тампонаду рани, накладають кровоспинні затискачі. На рану накладають асептичну пов'язку. Госпіталізують у спеціалізоване відділення.

При травмі обличчя й щелеп можливе травматичне ураження зубів у вигляді переломів коронки або вивиху зуба, перелому кореня зуба. У клінічній картині буде виражений головний біль і біль у ділянці травмовано-

го зуба, можливі кровотечі з ясен і пульпи. Хворий не може добре закрити рот.

Невідкладна допомога полягає в інфільтраційній анестезії 2% розчином новокаїну, введенні анальгетиків, на уражений зуб накладається ватна кулька з камфорофенолом на кукусу пульпи.

При травмі обличчя може бути перелом тіла верхньої або нижньої щелепи. Перелом тіла нижньої щелепи відбувається частіше по середній лінії, на рівні ікл і підборідних отворів. Пацієнтів турбує сильний біль при розмові, відкриванні рота. Спостерігається порушення прикусу, відзначається кровотеча. Відламки нижньої щелепи рухливі. При множинних переломах можлива навіть асфіксія через западання язика.

Переломи верхньої щелепи бувають трьох типів:

— 1-й тип — перелом тіла верхньої щелепи над альвеолярним відростком від основи грушоподібного до крилоподібного відростка;

— 2-й тип — спостерігається повний відрив верхньої щелепи;

— 3-й тип — повний відрив кісток черепа обличчя.

У клініці: кровотечі зі слизової порожнини рота, носа, крововиливи в кон'юнктиву, повіки, порушено змикання зубів. Можуть бути симптоми «окулярів», вся верхня щелепа з коренем носа рухлива. Може бути поєднання перелому верхньої щелепи з основою черепа. Найтяжчий стан — при переломі 3-го типу через крововиливи в ретробульбарну клітковину.

Може спостерігатися перелом виличної кістки і її дуги. У клініці буде виражений біль і оніміння в ділянці крила носа і верхньої губи. Спостерігаються симптоми «окулярів», порушення рухів нижньої щелепи, носові кровотечі.

Невідкладна допомога. Лікування. Огляд порожнини рота, при необхідності вставляють S-образний повітровід. Анестезія анальгетиками в/в або в/м. При неефективності — наркотичні анальгетики (промедол 1 мл 2% п/ш або в/м). Тимчасова транспортна іммобілізація. Стерильні пов'язки на рани, зупинка кровотечі. Транспортування лежачи на боку в спеціалізовані лікувальні заклади.

Цервікогенний головний біль — це головний біль на відстані, пов'язаний з патологією шийного відділу хребта. Конвергенція шийних і трійчастого аферентних волокон у трійчато-шийному ядрі, конвергенція шийних аферентних волокон робить можливою іррадіацію болю з верхніх шийних відділів у ті зони голови, які іннервуються шийними нервами (в тім'яну, лобну, заочну ділянку), у першу чергу нервами трьох (C2-C3) сегментів.

У клініці характерні односторонній головний біль без зміни сторони, симптоми залучення шийних відділів (рухи в шії, невдала поза голови і шії, біль у плечі, руці з того самого боку). Біль має помірний характер і не має пульсуючого характеру. Біль починається в шії, поширюється на ділянку ока, лоб, скроню.

При обстеженні знаходять зміни в структурах шийного відділу хребта. Біль зникає протягом 3 міс. після проведення успішного лікування.

Невідкладна допомога та лікування

Використовують НПЗП, АСК, парацетамол, декс-кетопрофен, кеторолак. Деякі автори використовують блокади великого потиличного нерва, мануальну терапію, масаж комірцевої зони, електростимуляцію нервів. Деякі лікарі використовують дексаметазон 4 мг (1 мл), метилпреднізолон, діуретики.

Післяпункційний головний біль характеризується двобічним головним болем, що розвивається протягом 1–7 днів після люмбальної пункції. Як правило, з'являється через 15 хв після вставання з положення лежачи. Може зникнути через 30 хв у положенні лежачи. Повністю зникає через 14 днів.

Частота появи післяпункційного головного болю залежить від об'єму взятого ліквору і корелює з віком пацієнта. Повторне введення мандрена перед видаленням голки знижує імовірність післяпункційного головного болю. До головного болю часто приєднуються нудота, загальмованість, порушення зору, відчуття шуму в вухах. Може з'явитись ригідність потиличних м'язів, що інколи потрібно диференціювати із субарахноїдальним крововиливом.

Надання невідкладної допомоги

Після виконання люмбальної пункції рекомендується лежаче положення без подушки 1–1,5 год. У разі вставання і появи головного болю призначати анальгетики (анальгін, баралгін), парацетамол, кеторолак. Також необхідно виміряти АТ, визначити неврологічний статус. Виключити наявність головного болю з причини інших захворювань (травма, пухлини головного мозку).

Атиповий біль обличчя характеризується щоденним болем обличчя і головним болем протягом більшої частини дня. Біль локалізується спочатку в одній половині обличчя, потім може поширюватися на верхню й нижню щелепу, інші відділи обличчя і ший. Біль тупий, неприємний. Порушення чутливості та інших неврологічних симптомів немає. Відсутні зміни при інструментальних дослідженнях, включно з рентгенографією скелета обличчя, КТ, МРТ.

Атиповий біль обличчя є діагнозом виключення і потребує скрупульозного діагностичного пошуку і консультації стоматолога, отоларинголога, офтальмолога, невролога.

Надання невідкладної допомоги та лікування

Частіше за все застосовують трициклічні антидепресанти (амітриптилін до 150 мг/д), дезипрамін (до 150 мг/д) і доксемін (до 150 мг/д). До середників другого порядку відносять карбамазепін і баклофен, прегабалін і габапентин.

Висновки

Головний біль може розвиватися при захворюваннях і травмах черепа, психоемоційних розладах, патології черепно-мозкових нервів і шийного відділу хребта, також може зустрічатись атиповий головний біль. В усіх випадках слід проводити скрупульозне неврологічне обстеження, консультацію суміжних спеціалістів, інструментальне обстеження. У разі встановлення діагнозу проводиться лікування і надається невідкладна медична допомога згідно з нозологічною формою.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Волосовець Т.М., Тростянський Я.В. Головні болі. Український медичний часопис. 2023. № 2. С. 13-17.
2. Міщенко Т.С., Міщенко В.М. Неврологія в запитаннях і відповідях. 5-те видання, доповнене. Київ: Бібліотека «Здоров'я України», 2018. 340 с.
3. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога: підручник. І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, О.Г. Шеке-

ра та ін. 5-те вид. Київ: Медицина, 2023. 560 с. ISBN: 978-617-505-917-3.

4. Медицина невідкладних станів. Вибрані клінічні лекції. Т. 9. За ред. проф. В.В. Ніконова. Харків, 2020. 400 с.

5. Елсон Р.Л., Ган К.Г., Кемпбелл Д.Е. Догоспітальна допомога при травмах. 9-те видання. Переклад з англ., наук. ред. пер. д.м.н. А.О. Волосовець. Київ: Медицина, 2022. 560 с.

6. Невідкладні стани: діагностика та лікування: Навч. посібник. Київ, 2018. 320 с.

Отримано/Received 06.04.2023

Рецензовано/Revised 21.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2023 ■

Information about authors

A.O. Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: healermaster@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>; Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200612076>; ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/V-9923-2019>.

I.S. Zozulya, MD, PhD, Professor at the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8496-9876>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200612268&eid=2-s2.0-85041903357>

T.M. Volosovets, PhD, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Dentistry of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3961-2456>
Y.V. Trostiansky, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, 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.

I.S. Zozulya¹, A.O. Volosovets¹, T.M. Volosovets¹, Y.V. Trostiansky²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Headaches and facial pain syndromes

Abstract. Headaches (cephalgia) are one of the most frequent complaints with which patients visit a doctor and are the cause of 10–20 % of all visits. Special epidemiological studies have shown that in Germany headaches occur in 71 % of the population, in the United States headaches occur at least once a year in 99 % of young women, and 91 % of young men. Almost everyone has experienced a headache at least once in their life. Sometimes it is the leading one, and in other cases it is the only symptom. Headache is not a separate disease, but a symptom that can sometimes be significant and impairs quality of life. Headache is one of the 3 most common causes of temporary disability. Headaches are divided into 2 main groups: primary and secondary (symptomatic). Headache and facial pain syndromes are multifactorial. Pain occurs when receptors in

the skin, subcutaneous tissue, tendons, blood vessels, periosteum, brain membranes, intracranial vessels, veins and venous sinuses are irritated. Cranial nerves, which include sensory fibers, are also sensitive to pain. Facial pain syndromes occur in case of nerve (trigeminal) damage, pathology of teeth, paranasal sinuses, nerves of the oral cavity. The intracranially located sensory nerves (V, VII, IX, X) and the first three cervical roots of the spinal cord are involved in the conduction of pain impulses from receptors to the brain. The purpose of our lecture is to highlight the pathogenetic mechanisms of headache and facial pain syndromes, their differential diagnosis, clinical picture, emergency care and treatment.

Keywords: headache; pathogenetic mechanisms; clinical picture; diagnosis; treatment

УДК 616-053.9:616

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.3.2023.1002>

Сіделковський О., Гасюк Т.

Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Геронтологічні аспекти здорового харчування

Резюме. Збалансоване та раціональне харчування є невід'ємною складовою багатогранного поняття про здоров'я та довголіття. У першій половині життя вплив нераціонального харчування зазвичай компенсується функціональною активністю всіх органів та систем, які підтримують ефективну діяльність організму, але з роками, і особливо у людей старшої вікової групи, резервні можливості шлунково-кишкового тракту, ендокринної, серцево-судинної та метаболічної систем мають обмежену здатність забезпечувати необхідний баланс гомеостазу. Питанням здорового харчування та рецептурі формування індивідуальних дієт при різноманітних межових та патологічних станах завжди приділялось багато уваги як у наукових роботах, так і в популярних освітніх виданнях. Харчовий компонент у сфері здорового способу життя, особливо після 60 років, пов'язаний з важливими геронтологічними аспектами функціонування організму в умовах сповільненого самооновлення тканин та зміненого процесу обміну речовин. При цьому важливого значення набувають механізми інтенсифікації вільнорадикальних реакцій та оксидантного стресу — реакції клітин на збільшення рівня активних форм кисню і, як наслідок, порушення рівноваги між процесами генерації та детоксикації. Нерегулярне харчування призводить до порушення ліпідного та вуглеводного обміну, прискорює процеси старіння через транспортування жирних кислот з тканин для забезпечення енергетичних потреб організму, підвищує кількість катехоламінів у крові та змінює гормональний гомеостаз, провокуючи передчасний розвиток атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету та ожиріння. Останнім десятиліттям набула популярності середземноморська дієта, яка складається з продуктів морського походження та великої кількості різноманітних овочів і фруктів. Перевагою запропонованої дієти вважається легкість її засвоєння, насиченість мікроелементами та вітамінами, а вміст жирів і білків має найбільш раціональне співвідношення.

Ключові слова: збалансоване харчування; довголіття; серцево-судинні захворювання; метаболічний синдром; гомеостаз; оксидантний стрес; процеси старіння; гіпертонічна хвороба; здорове харчування; середземноморська дієта

Науково підтверджено, що збалансоване та раціональне харчування є невід'ємною складовою багатогранного поняття про здоров'я та довголіття.

Якщо в першій половині життя вплив нераціонального харчування зазвичай компенсується функціональною активністю всіх органів та систем, які підтримують ефективну діяльність організму, то з роками, і особливо у людей старшої вікової групи, резервні можливості шлунково-кишкового тракту, ендокринної, серцево-судинної та метаболічної систем мають обмежену здатність забезпечувати необхідний баланс гомеостазу.

Зауважимо, що питанням здорового харчування та рецептурі формування індивідуальних дієт при різно-

манітних межових та патологічних станах завжди приділялось багато уваги як у наукових роботах, так і в популярних освітніх виданнях.

Під раціональним харчуванням розуміють повноцінне, збалансоване енергетично, за складом та органолептичними властивостями харчування, що відповідає фізіологічним потребам людини, а у разі виникнення патологічних процесів сприяє відновленню організму шляхом застосування індивідуальних лікувальних дієт.

Слід підкреслити, що старіння організму — це незворотний генетично детермінований, закономірний і фізіологічно обумовлений процес персоніфікованого онтогенезу, що супроводжується підвищенням ризику

виникнення коморбідних патологічних станів, серед яких переважають серцево-судинні та неопластичні захворювання та хвороби органів дихання.

Відомо, що харчовий компонент у сфері здорового способу життя, особливо після 60 років, пов'язаний з важливими геронтологічними аспектами функціонування організму в умовах сповільненого самооновлення тканин та зміненого процесу обміну речовин.

При цьому важливого значення набувають механізми інтенсифікації вільнорадикальних реакцій та оксидантного стресу — реакції клітин на збільшення рівня активних форм кисню і, як наслідок, порушення рівноваги між процесами генерації та детоксикації.

Основними тригерами нездорового харчування вважаються:

- перевищення загальної калорійності добового раціону над енергозатратами організму;
- вживання жирної їжі, переважно тваринного походження;
- уміст загальної кількості жирів тваринного походження в харчовому раціоні перебільшує 30 %;
- збільшення частки рафінованих простих вуглеводів понад 100 г/добу;
- зниження споживання комплексних складних вуглеводів у вигляді харчових волокон менше ніж 10 г/добу;
- зростання загального споживання білка більше ніж 1,2 г на 1 кг маси тіла;
- дисбаланс між споживанням білків тваринного та рослинного походження;
- невітамінізоване харчування;
- зниження вмісту у харчовому раціоні мікроелементів (кальцію, магнію, заліза, цинку, селену);
- нечасті, значні за обсягом, з великими перервами прийоми їжі.

Зазначимо, що нерегулярним харчуванням прийнято вважати прийом їжі, кратність якого менше ніж 3 рази на день.

Нерегулярне харчування призводить до порушення ліпідного та вуглеводного обміну, прискорює процеси старіння через транспортування жирних кислот з тканин для забезпечення енергетичних потреб організму, підвищує кількість катехоламінів у крові та змінює гормональний гомеостаз, провокуючи передчасний розвиток атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету та ожиріння.

Доведено, що загальний вміст жирів у харчовому раціоні осіб старшої вікової групи не повинен перевищувати 0,8–1,0 г на 1 кг маси тіла. Водночас рекомендовано збалансувати добовий раціон у бік збільшення вживання білків рослинного походження, риби та морепродуктів.

Також слід зазначити, що частка простих вуглеводів у раціоні людей похилого віку, зокрема цукру, обмежена 30 г на добу.

Збільшення вмісту харчових волокон за рахунок споживання овочів, фруктів, кисломолочних продуктів суттєво покращує метаболічні процеси, зміцнюючи імунну систему та поліпшуючи роботу шлунково-кишкового тракту.

Аналіз профільних джерел інформації дозволяє сформулювати найбільш оптимальний перелік корисних продуктів, які містять необхідний комплекс біологічно активних речовин з відносно низькою калорійністю та дозволяють компенсувати витрачені енергетичні резерви організму.

Найбільш корисними для вживання вважаються такі продукти: хліб житній, пшеничний вчорашньої випічки; перші блюда готуються на вегетаріанській основі та рекомендовані для щоденного раціону; перевагу слід віддавати нежирним сортам м'яса, риби та птиці, які вживають у відвареному або запеченому вигляді; каші готують з гречаної, перлової або вівсяної крупи з додаванням горіхів, сухофруктів або ягід.

Вважається, що корисніше вживати каші в першій половині дня, а такі страви, як запіканки, пудинги та суфле, можна споживати без часових обмежень.

Останнім десятиліттям набула популярності середземноморська дієта, яка складається з продуктів морського походження та великої кількості різноманітних овочів і фруктів. Перевагою запропонованої дієти вважається легкість її засвоєння, насиченість мікроелементами та вітамінами, а вміст жирів і білків має найбільш раціональне співвідношення.

Овочі вживають переважно відвареними, рекомендовано широке застосування їх у вигляді салатів та гарнірів. Щавель та шпинат необхідно обмежити, а зелений горошок замінюють на квасолю. Протекторні властивості мають цибуля та часник, які бажано застосовувати щоденно в невеликій кількості. Яйця готують некруто або у вигляді молочно-білкового омлету. Фрукти та ягоди входять до таких блюд, як пюре, суфле, киселі, желе, компоти.

Солодощі, особливо у вигляді випічки, необхідно обмежити. Цукор бажано замінити на мед, але споживати його в невеликій кількості — 2–3 чайні ложки на день.

Перевагу віддають кисломолочним продуктам, нежирним сирам, вершкове масло слід вживати не більше ніж 20 г/день. Алкогольні напої заборонені, у виняткових випадках, за відсутності протипоказань, дозволяється вживання сухих виноградних вин, об'єм яких не перевищує 50–100 г.

Загальні поради щодо здорового харчування:

- контролюйте свою масу тіла щодня;
- харчуйтеся різноманітно та приймайте їжу із задоволенням;
- їсти треба в один і той же час;
- не зловживайте їжею після 18:00;
- харчуйтеся обдуманно;
- обмежуйте тваринні жири;
- віддавайте перевагу білкам рослинного походження;
- щодня включайте в раціон морепродукти, дотримуйтесь середземноморської дієти;
- обмежуйте споживання цукру та солодощів на користь меду і фруктів;
- щодня вживайте кисломолочні продукти;
- зменшуйте прийом солі до однієї чайної ложки на день;
- дотримуйтесь 4-разового режиму харчування.

Сподіваємось, що запропонований матеріал стане корисним як для фахівців у галузі медичних дисциплін, так і для широкої аудиторії читачів, віддзеркалюючись у здоровому способі життя, а практичні рекомендації підтвердять відому геронтологічну максиму: «Не роки до життя, а життя до років».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Григоров Ю., Козловська С. *Питание после шестидесяти. Київ, 1985. 48 с.*

2. Deierlein A., Morland K., Wong S., et al. *Diet quality of urban older adults age 60 to 99 years: the Cardiovascular Health of Seniors and Built Environment Study. J. Acad. Nutr. Diet. 2014 Feb. 114(2). 279-287. DOI: 10.1016/j.jand.2013.09.002.*

3. Kehoe L., Walton J., Flynn A. *Nutritional challenges for older adults in Europe: current status and future directions. Proc. Nutr. Soc. 2019 May. 78(2). 221-233. doi: 10.1017/S0029665118002744. Epub 2019 Jan 30.*

4. Drewnowski A., Warren-Mears V.A. *Does aging change nutrition requirements? J. Nutr. Health Aging. 2001. 5(2). 70-4. PMID: 11426285.*

Отримано/Received 03.03.2023

Рецензовано/Revised 16.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.03.2023 ■

Information about authors

Aleksey Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; https://orcid.org/0000-0002-4139-4478

O. Gasiyk, Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Author declares 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.

A. Sidelkovskiy, O. Gasiyk

Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Gerontological aspects of healthy nutrition

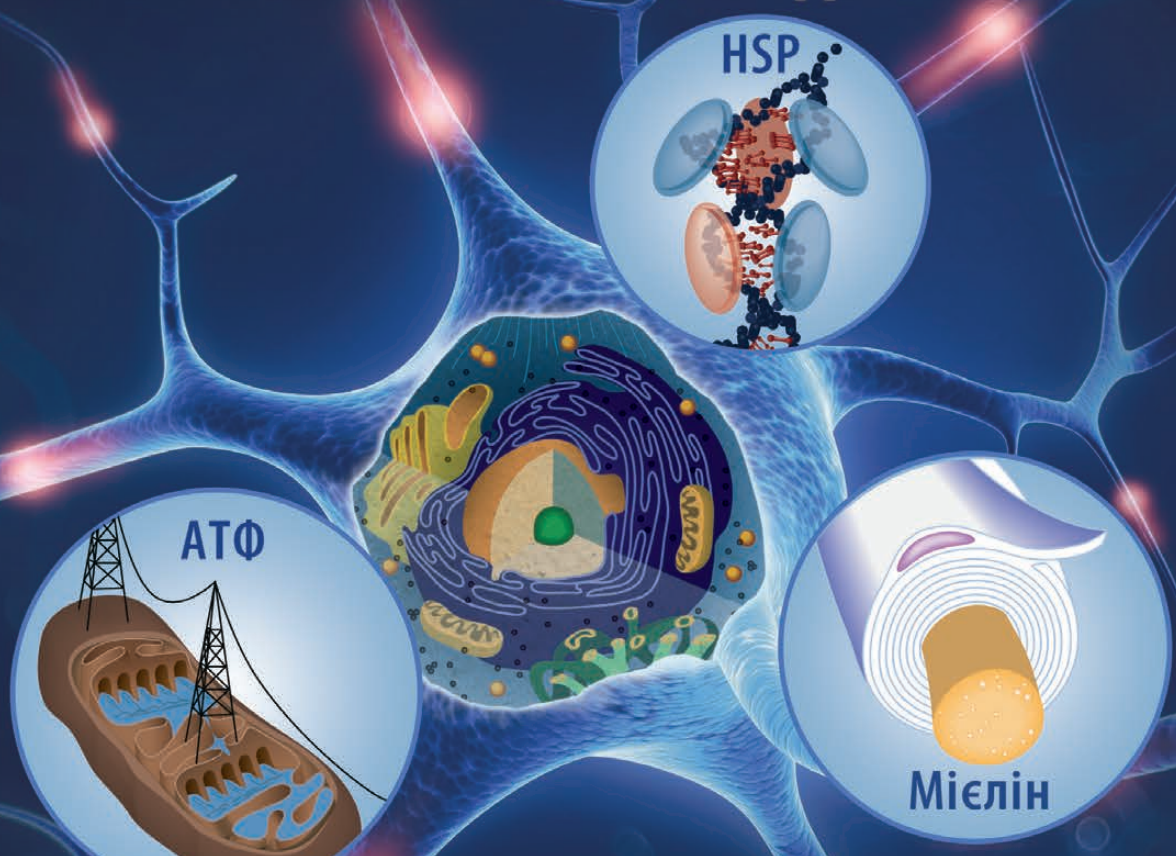
Abstract. Balanced and rational nutrition is an integral part of the multifaceted concept of health and longevity. In the first half of life, the impact of irrational nutrition is usually compensated by the functional activity of all organs and systems that support the effective activity of the body, but over the years, and especially in people of the older age group, the reserve capacity of the gastrointestinal tract, endocrine, cardiovascular and metabolic systems have limited ability to provide the necessary balance of homeostasis. A lot of attention has always been paid to the issues of healthy nutrition and the formulation of individual diets in various borderline and pathological conditions, both in scientific works and in popular educational publications. The nutritional component in the field of a healthy lifestyle, especially after 60 years, is associated with important gerontological aspects of the body's functioning in conditions of slowed self-renewal of tissues and altered metabolic processes. At the same time, the mechanisms of intensification of free radical reactions and oxidant stress become

important, namely the response of cells to an increased level of reactive oxygen species and, as a result, an imbalance between the production and detoxification processes. Irregular nutrition leads to lipid and carbohydrate metabolism disorders, accelerates aging processes due to the transport of fatty acids from tissues to meet the body's energy needs, increases the amount of catecholamines in the blood and changes hormonal homeostasis, provoking the premature development of atherosclerosis, hypertension, diabetes and obesity. In recent decades, the Mediterranean diet, which consists of products of sea origin and various vegetables and fruits, has gained popularity. The advantage of the proposed diet is its ease of digestion, it is rich in trace elements and vitamins, and the content of fats and proteins is most balanced.

Keywords: balanced nutrition; longevity; cardiovascular diseases; metabolic syndrome; homeostasis; oxidant stress; aging processes; hypertensive disease; healthy eating; Mediterranean diet

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 церебральной репарации в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змброніе великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.

Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, модифікує руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біохімічну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічним ураженням 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 Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, 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 алалії та дислексії, наслідках інсульту з адрезією, церебральному паралічі з психоомовою затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, 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 хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія 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, повтори 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 Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифубально, 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. Пона інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UK75160101 від 17.01.2018



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