



НЕЙРО NEWS

№ 7 (143)
2023

психоневрологія та нейропсихіатрія

Подарувати надію
завдяки дії
..... 6

Призначення
атипових
антипсихотиків
поза показаннями
при лікуванні
психічних розладів:
сучасний погляд
на проблему
..... 20

Когнітивні
та психологічні
розлади після
інсульту
Стандарт медичної
допомоги
..... 39

Роберт Шуман:
музика, наспівана
янголами
..... 52



Колодязь,
Марфа Тимченко, 1998

Чи можливо досягти полегшення
вже протягом **ОДНОГО ТИЖНЯ**
ЛІКУВАННЯ **ОДИМ ПРЕПАРАТОМ**
ПРИ **ЗАПАМОРОЧЕННІ**
РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ?



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,3}

Цинаризин · Дименгідринат
АРЛЕВЕРТ® продемонстрував більш швидке зменшення симп-
томів запаморочення порівняно з бетастигмину дигідрохлоридом,
цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним
або периферичним запамороченням.^{1,2}

Скорочена інструкція АРЛЕВЕРТ®.

1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які діють на нервову систему. Код АТХ N07C A52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-яку допоміжну речовину. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмБХ & Ко КГ. Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022. РП №UA/14331/01/01

1. А. В. Шольц та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2019;39 (11):1045–1056.

2. А. Гон та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2011;31(6):371–83.

3. Інструкція для медичного застосування Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022.

UA_ARL-14-2023_V1_print останнє оновлення 21.08.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз цинаризину й дименгідринату в лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням

Вестибулярне запаморочення (вертиго), окрім клінічних проявів, пов'язане з порушенням повсякденної та професійної діяльності, підвищеним ризиком падінь і загальної захворюваності (Neuhauser et al., 2008; Agrawal et al., 2009). Найчастіше вертиго є наслідком комбінованої дисфункції периферичних і центральних компонентів нервової системи, що зумовлює важливість симптоматичного лікування.

A.W. Scholtz et al. (2022) виконали метааналіз даних досліджень ефективності різних схем фармакотерапії пацієнтів із цим розладом: застосування в монотерапії селективного антагоністу кальцієвих каналів зі слабкими антигістамінними властивостями — цинаризину; антигістамінного засобу з антихолінергічними властивостями — дименгідринату; аналога гістаміну, який, імовірно, діє як слабкий агоніст H1- і потужний антагоніст H3-рецепторів — бетагістину; а також комбінації фіксованих низьких доз цинаризину (20 мг) та дименгідринату (40 мг). Критеріями прийнятності досліджень були: оцінка ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз і принаймні одного препарату порівняння з використанням дизайну рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах і стандартизованою тривалістю лікування (приймання однієї таблетки тричі на добу протягом 4 тижнів). Цим критеріям відповідали чотири дослідження, у яких порівнювали ефективність і безпеку застосування комбінації фіксованих доз (20 мг цинаризину / 40 мг дименгідринату) та цинаризину (50 мг), дименгідринату (100 мг) або плацебо (Pytel et al., 2007); цинаризину (20 мг) або дименгідринату (40 мг) (Hahn et al., 2011); бетагістину димезилату (12 мг) (Cirek et al., 2005); бетагістину дигідрохлориду (16 мг) (Scholtz et al., 2019). Необхідною умовою було також використання середнього значення бальної оцінки запаморочення за валідованою комбінованою шкалою (Mean Vertigo Score, MVS) як основної кінцевої точки ефективності (Rahlf, 2021).

Метааналіз загалом охоплював дані 795 пацієнтів, що мали намір лікуватися (популяція ІТТ-аналізу), які використовували для оцінювання безпеки комбінації фіксованих доз. Популяція пацієнтів, що отримували лікування згідно з протоколом (PP-популяція),

становила 723 особи. Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна валідованого показника MVS, за яким оцінювали шість неспровокованих (спонтанних) симптомів запаморочення та шість симптомів, спровокованих різними рухами тіла, від вихідного рівня до 4-го тижня. Інтенсивність кожного симптому пацієнти оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у діапазоні від 0 (немає симптому) до 4 балів (дуже інтенсивна виразність симптому).

Вторинні кінцеві точки ефективності — середня зміна MVS від базового рівня до кінця 1-го тижня, частота відповіді на основі трьох різних критеріїв, яким відповідав стан пацієнта після 4 тижнів лікування ($MVS = 0$, $MVS \leq 0,5$ і зниження MVS на $\geq 50\%$), а також загальна ефективність за вербальною оцінною шкалою (стан поліпшився дуже, значно, трохи, не поліпшився, погіршився). До того ж чотири вегетативні супутні симптоми (нудота, блювання, пітливість, тахікардія, об'єднані в середню оцінку) та інші супутні симптоми (шум у вухах, погіршення слуху, погіршення зору, відчуття закладеності вух, головний біль) пацієнти оцінювали за 5-бальною ВАШ, як і симптоми запаморочення.

Аналіз у підгрупах виконували для первинної кінцевої точки ефективності (зміна MVS через 4 тижні) щодо категорій віку (< 65 років / ≥ 65 років) і статі (чоловіки / жінки).

Загальне зменшення симптомів запаморочення через 4 тижні коливалося від 73 % (фіксована комбінація) до 31 % (бетагістину димезилат 12 мг). Комбінація фіксованих доз була значуще ефективнішою, ніж кожен із препаратів порівняння, як через один, так і через чотири тижні. Середнє зниження MVS від початкового рівня до 4-го тижня у групі комбінації фіксованих доз цинаризину / дименгідринату було значно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Відмінності MVS (за методом найменших квадратів) коливалися від 0,16 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,03–0,30; $p = 0,017$) для цинаризину (20 мг) до 0,60 (95 % ДІ 0,42–0,78; $p < 0,001$) для бетагістину димезилату (12 мг) на користь застосування комбінації. Після 4 тижнів лікування у групі комбінації фіксованих доз повністю звільнилися від симптомів ($MVS = 0$)

74 пацієнти (24,7 %), що є значно більшою часткою, ніж у будь-якій групі порівняння. До 70 % осіб, які отримували комбінацію фіксованих доз, наприкінці терапії не мали ознак запаморочення (або вони були незначущими) ($MVS \leq 0,5$), порівняно з лише 24,1 % у групі приймання плацебо та 29–55 % в інших групах лікування ($p < 0,05$ у всіх випадках). Частка пацієнтів зі значущою редукцією симптомів запаморочення (щонайменше на 50 %) також була вищою для комбінації фіксованих доз (до 79 %) проти інших методів лікування (за винятком застосування цинаризину 20 мг, $p = 0,132$). Аналіз у підгрупах за віком (< 65 / ≥ 65 років) і статтю не виявив суттєвих відмінностей щодо ефективності в жодній із груп лікування. Середня оцінка вегетативних супутніх симптомів поліпшилася в групі застосування комбінації фіксованих доз порівняно з іншими варіантами терапії (окрім дименгідринату 40 мг і бетагістину дигідрохлориду 16 мг). Загальні оцінки щодо ефективності лікування через 4 тижні переважно відповідали результатам для первинної кінцевої точки. У групі застосування комбінації фіксованих доз 71,0 % пацієнтів мали оцінку «стан дуже поліпшився» або «стан значно поліпшився», тоді як в інших групах цей показник становив від 65,4 % (для цинаризину 20 мг) до 31,0 % (для бетагістину димезилату 12 мг). Оцінювання безпеки ґрунтувалося на частці пацієнтів, які мали побічні реакції.

Із 795 пацієнтів лише 55 (6,9 %) повідомили про 75 несерйозних побічних ефектів, найпоширенішими серед яких були сонливість, погіршення пам'яті, головний біль, біль у животі, сухість у роті. Загалом близько 95 % пацієнтів (у групі застосування цинаризину / дименгідринату — 97,9 %) оцінили переносимість досліджуваних препаратів як «хорошу» або «дуже хорошу».

Отже, лікування комбінацією фіксованих доз цинаризину та дименгідринату сприяло ефективному та клінічно значущому поліпшенню стану пацієнтів із вестибулярним запамороченням. Завдяки хорошій переносимості таку тактику можна розглядати як корисну терапевтичну альтернативу іншим препаратам проти запаморочення.

Повну версію статті читайте на с. 26

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

редакційна колегія

Берадзе Т.І.

Міжнародний центр «Психічне здоров'я», м. Київ

Долішня Н.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Дубенко А.Є.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків

Карабань І.М.

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

Каспер З.

Президент Всесвітньої федерації біологічної психіатрії, Віденський медичний університет, Австрія

Левада О.А.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя

Маляров С.О.

«Центр психосоматики та депресій» Універсальної клініки «Оберіг», м. Київ

Мартинюк В.Ю.

ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», м. Київ

Марценковський І.А.

ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Міщенко Т.С.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

Московко С.П.

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

Пінчук І.Я.

Інститут психіатрії Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Сердюк А.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Слободін Т.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Засновник

Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець

ТОВ «Медичний журнал «Нейроньюс»
код ЄДРПОУ 38391828

Видання

Журнал «НейроNews:
психоневрологія
та нейропсихіатрія»

Реєстраційне свідоцтво

код ЄДРПОУ 38391828

Передплатний індекс — 96489

Генеральний директор

Артюніна Тетяна Анатоліївна

Шеф-редактор

Ільницька Тетяна Юріївна
ilnytska@health-ua.com

Відділ реклами

+38 (095) 940-47-55

Відділ передплати та розповсюдження

+38 (095) 476-72-79
peredplata.zu@gmail.com

Підписано до друку 30.10.2023

Друк — ФОП Ленко Ігор Валерійович
вул. Симиренка, 5-В, кв. 32, м. Київ, 03134

Загальний наклад — 8 500 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою © публікують на правах реклами. Позначка © використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також про лікарські засоби, які не внесені до переліку заборонених для рекламування. Публікації з позначкою Ⓢ містять інформацію про лікарські засоби та призначені для медичних і фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, насамперед визначається Законом України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні.

Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

вул. Світлицького, 35, офіс 23,
м. Київ, 04123
www.neuronews.com.ua

Шановні колеги!

На сторінках журналу
«НейроNEWS»
представлена рубрика
«Клінічний випадок».

Пропонуємо вам надсилати
найцікавіші, на ваш погляд,
випадки з практики, що
будуть розміщені у наступних
випусках видання.
Авторів опублікованих робіт
заноситимуть до бази
безкоштовного
розповсюдження журналу.

Звертаємо вашу увагу на правила оформлення рукописів статей:

- обсяг статті –
від 10 до 20 тис. знаків;
- дані про автора (прізвище,
ім'я, по батькові;
місце роботи, посада;
контактний номер телефону
та електронна адреса);
- стаття має бути
структурована за такими
розділами: анамнез;
діагноз та його
обґрунтування; лікування;
обговорення; висновки;
- ілюстративний матеріал
подавати окремим файлом
бажано у форматах
JPG, TIFF, EPS.

Матеріали надсилайте
за адресою:
ilnytska@health-ua.com

Дякуємо за співпрацю!

НЕЙРО NEWS®

ЗМІСТ

Актуально

- 6 Подарувати надію
завдяки дії

- 30 Травматична спадщина
поколінь
Яель Данієлі,
Ірина Майдан

Огляд

- 7 Медикаментозне
лікування пацієнтів
із генералізованим
тривожним розладом:
сучасна практика
і перспективи

Зарубіжний досвід

- 35 Рекомендації
щодо припинення
лікування опіоїдними
аналгетиками

- 14 Оланзапін:
від індивідуалізації терапії
до фармакогенетики,
від шизофренії до ПТСР
В.О. Мангубі

Рекомендації

- 39 Когнітивні та психологічні
розлади після
інсульту
Стандарт медичної
допомоги

Погляд на проблему

- 20 Призначення атипичних
антипсихотиків поза
показаннями
при лікуванні психічних
розладів: сучасний погляд
на проблему
Є.М. Денисов

Дайджест

- 50 Системний
біорегуляційний підхід
до лікування
черепно-мозкової
травми

Клінічні дослідження

- 26 Ефективність і безпека
комбінації фіксованих доз
у лікуванні пацієнтів
із вестибулярним
запамороченням

Цікаво дізнатися

- 52 Роберт Шуман:
музика, наспівана
янгалами



Чи знаєте ви когось, хто, можливо, думає про самогубство?



Думки про те, щоб покінчити з життям, виникають нерідко. Якщо ви переживаєте за когось, читайте далі...

Що ви маєте знати:

- Говорити про самогубство — це важливо
- Якщо запитати когось, чи думає він про самогубство, це не змусить його діяти відповідно до своїх почуттів. Насправді це часто зменшує рівень тривожності та допомагає відчути, що людину розуміють

Попереджувальні знаки:

- Різкі зміни настрою
- Соціальна ізоляція
- Висловлення думок, почуттів або планів щодо завершення власного життя
- Фрази на кшталт «Ніхто не сумуватиме за мною, коли мене не стане» або «У мене немає причин жити»
- Пошук способів укоротити собі віку
- Прощання з близькими родичами та друзями
- Роздавання своїх цінних речей

Хто перебуває в зоні ризику?

- Ті, хто раніше намагався покінчити життя самогубством
- Особи з гострим емоційним дистресом або депресією
- Соціально ізольовані особи
- Ті, у кого є проблеми з вживанням алкоголю або наркотичних речовин
- Ті, хто страждає від хронічного болю або тяжкої довготривалої хвороби
- Особи, які зазнали насильства, жорстокого поводження чи іншої травми
- Представники маргіналізованих або дискримінованих груп суспільства

Що ви можете зробити?

- Знайдіть відповідний час і спокійне місце, щоб поговорити з людиною, стан якої вас турбує. Дайте їй знати, що ви тут задля того, щоб вислухати її
- Заохочуйте таких осіб звертатися по допомогу до медичного працівника, наприклад до лікаря, фахівця з психічного здоров'я, консультанта або соціального працівника. Запропонуйте супроводжувати їх на зустріч
- Якщо ви вважаєте, що комусь загрожує безпосередня небезпека, не залишайте таку людину на самоті. Зв'яжіться зі службою екстреної допомоги, телефонною лінією для надзвичайних ситуацій, медичним працівником або членом родини цієї особи
- Якщо людина, про яку ви турбуєтеся, живе з вами, переконайтеся, що вона не має доступу до засобів самоушкодження вдома
- Регулярно перевіряйте, як почувається така особа, як у неї справи

ПАМ'ЯТАЙТЕ:

Якщо ви знаєте когось, хто, можливо, думає про самогубство, поговоріть із ним про це. Вислухайте з відкритою душею та запропонуйте свою підтримку



ПОДАРУВАТИ НАДІЮ

завдяки дії



Всесвітній день запобігання самогубствам засновано 2003 р. за ініціативи Міжнародної асоціації із запобігання самогубствам спільно із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Щороку цей день спрямований на привернення уваги суспільства до проблеми самогубств, на протидію стигматизації та підвищення поінформованості організацій, урядів і громадськості, даючи можливість зробити єдино правильний висновок про те, що самогубству можна запобігти. Тема створення надії діями продовжує спонукати нас бути світлом для інших.

Самогубство — це серйозна проблема системи охорони здоров'я, яка має далекосяжні соціальні, емоційні та економічні наслідки. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щорічно понад 700 тис. осіб позбавляють себе життя, і кожне самогубство має глибокий вплив на багатьох інших людей. На кожне самогубство, імовірно, припадає ще щонайменше 20 спроб вкоротити собі віку. Крім того, багато хто має серйозні думки про самогубство. Мільйони осіб відчувають негативні емоції, пов'язані із суїцидальною поведінкою.

Чинниками ризику, які підвищують рівень ризику самогубства, є складнощі у вибудовуванні близьких стосунків, тотальне відчуття самотності, необумовлене почуття провини, схильність до співзалежних стосунків, занижена самооцінка, екзистенційні та духовні кризи тощо. Упродовж трирічного періоду 2021–2023 рр. Всесвітній день запобігання самогубствам відбувається під гаслом «Подарувати надію завдяки дії». Цей девіз є потужним закликком для вжиття заходів та нагадуванням про те, що існує альтернатива самогубству і що своїми діями ми здатні вселити надію та активізувати відповідну профілактику.

До захисних чинників, що знижують ризик самогубства, належать: підтримка сім'ї, друзів, інших важливих у житті людини осіб; релігійні, культурні та етнічні цінності; участь у житті суспільства, яка приносить задоволення; соціальна інтеграція, наприклад через робочу діяльність, конструктивне використання дозвілля; наявність доступу до послуг з охорони психічного здоров'я. Хоча ці чинники не знімають ризик самогубства, вони можуть нейтралізувати сильні стресові ситуації, що виникають у житті людини. Зокрема, слід звертати увагу на таку поведінку чи слова дитини / підлітка:

- Часто розмовляє про смерть і самогубства.
- Усамітнюється частіше, ніж зазвичай.
- Розмірковує на тему «Я нікому не потрібен» чи «Ніхто не сумуватиме за мною» та под.
- Фрази на кшталт «Без мене нічого не зміниться».

- Робить спроби «попрощатися» — дарує свої речі й улюблені предмети друзям, упорядковує справи, мириться з ворогами.
- Висловлює прямі / непрямі погрози — «Краще повіситися, ніж жити з вами», «Більше ви мене не побачите»; «Ситий по горло», «Пожив — і годі», «Ненавиджу себе / тебе», «Ми більше з вами не побачимося».
- Перестає стежити за собою, відстає в школі або не відвідує освітній заклад.

Важливо пам'ятати, що самогубству можливо запобігти. Кожен з нас може цьому допомогти. Навіть хвилина спілкування з кимось зі свого оточення (член родини, друг, колега, або, навіть, незнайомець) може змінити його життя. Щире співчуття, переживання, емпатія, чуйність, бажання допомогти — ці риси і почуття відіграють головну роль і можуть запобігти трагедії. Надана підтримка та вміння вислухати можуть зменшити страждання людини. Співчуття та відсутність засудження можуть відновити надію та допомогти врятувати найдорожче — життя!

Відроджуючи надію завдяки діям, які ми робимо, ми можемо довести до схильних до самогубства осіб думку про те, що надія є, що ми не байдужі до їхньої долі та хочемо їх усіляко підтримувати. Цей девіз також означає, що наші дії — незалежно від того, великі вони чи малі, — можуть подарувати надію тим, хто зазнає труднощів. Під гаслом «Створення надії через дії» ми продовжуємо прагнути заохочувати розуміння та співчуття, простягаючи руку допомоги та слухаючи тих, хто поруч.

Зрештою, 10 вересня є нагадуванням про те, що запобігання самогубствам — пріоритетний напрям системи охорони здоров'я і що для зниження рівня смертності від самогубств необхідні термінові заходи. ВООЗ продовжуватиме взаємодію зі своїми партнерами, щоб підтримувати країни у запровадженні конкретних заходів для досягнення цієї мети.

Підготувала Лариса Мартинова

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ пацієнтів із генералізованим тривожним розладом: сучасна практика і перспективи

Генералізований тривожний розлад (ГТР) є поширеним психіатричним станом, пов'язаним зі значною інвалідизацією та великою кількістю супутніх захворювань. Для його лікування застосовують як фармакологічні, так і психологічні методи. Проте багато пацієнтів нині не реагують на терапію першої лінії, що спонукає до розробки нових анксиолітиків. До вашої уваги представлено огляд публікації Н.А. Fagan і D.S. Baldwin «Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: current practice and future directions» видання *Expert Review of Neurotherapeutics* (2023; 6: 535–548), присвяченої обговоренню діагностики та епідеміології ГТР, ефективних медикаментозних методів лікування та їх переносимості, поточних узгоджених рекомендацій щодо терапії ГТР та низки інших актуальних питань.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) — поширений психіатричний стан, який уперше був доданий як окремий тривожний розлад до 10-го видання Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) і є в оновлених версіях цих систем класифікації (DSM-5 і МКХ-11). Обидві системи класифікації описують подібний діапазон симптомів. Так, у DSM-5 ідеться про наявність надмірної тривожності та занепокоєння, яке важко контролювати. Серед додаткових супутніх симптомів — неспокій, м'язова напруга, труднощі з концентрацією, суб'єктивне відчуття «пустоти в голові», дратівливість і порушення сну.

У МКХ-11 наголошується на наявності загального відчуття страху (недетермінованої тривожності) або надмірного занепокоєння через негативні події, що стосуються різних аспектів повсякденного життя. Додаткові супутні симптоми — неспокій, м'язова напруга, гіперактивність симпатичної вегетативної нервової системи, труднощі з концентрацією, дратівливість і порушення сну. Згідно з вимогами обох систем, вказані симптоми мають бути наявними впродовж щонайменше шести (DSM-5) або кількох місяців (МКБ-11) і призводити до функціональних порушень певного ступеня.

Поширеність ГТР вивчали в низці епідеміологічних досліджень, здебільшого у США та країнах Європи. Так, за даними загальноамериканського національного дослідження NCS-R, річна й пожиттєва поширеність ГТР становила 2,9 і 6,2 % відповідно (Kessler et al., 2005). У систематичному огляді даних 12 європейських досліджень медіана річної поширеності ГТР становила 1,7 %

(діапазон 0,2–4,3 %) (Wittchen et al., 2005). Дані перехресного дослідження, проведеного в 26 країнах із різним рівнем доходу, підтвердили аналогічні показники річної поширеності ГТР (1,8 %), хоча пожиттєва сягала 3,7 %. Власне, значні відмінності виявлено щодо річної поширеності ГТР у країнах із високим, середнім і низьким рівнями доходу: 2,3; 1,6 і 0,9 % відповідно (Ruscio et al., 2017). Глобальна поширеність тривожних розладів помітно зросла під час пандемії COVID-19. Зокрема, 2020 року було зафіксовано 76,2 млн додаткових випадків тривожних розладів, проте невідомо, яка саме частка припадала на ГТР (Santomauro et al., 2021).

Переважаю у США та Західній Європі встановлено низку потенційних етіологічних чинників, пов'язаних із розвитком ГТР, як-от: наявність цього захворювання в анамнезі батьків, депресія чи будь-який психічний розлад, жіноча стать, особистісний ступінь «невротизму», стресові життєві події в дитинстві та обмежені економічні ресурси (Moreno-Peral et al., 2014). ГТР (порівняно з іншими психічними розладами) виникає відносно пізніше, зазвичай у ранньому дорослому або середньому віці; середній вік дебюту захворювання становить 32 роки, а в 25 % випадків — після 42 років (Solmi et al., 2022). Деякі дані свідчать про більш ранній вік початку захворювання в країнах із високим рівнем доходу (Ruscio et al., 2017). Тривалість ГТР є значною та пов'язана з більш раннім віком розвитку хвороби, нижчим рівнем освіти і доходу сім'ї та браком роботи (Ruscio et al., 2017).

Результати дослідження нейробіологічних основ ГТР, зокрема щодо ролі нейромедіаторів, завдяки вимірюванню

концентрації продуктів метаболічного розпаду продемонстрували, що порівняно зі здоровими особами контрольної групи в пацієнтів із ГТР збільшений сироватковий рівень метаболіту норadreналіну 3-метокси-4-гідроксифенілгіколу, а послаблена відповідь на лікування клонідином свідчить про підвищену чутливість α_2 -адренорецепторів (Munjack et al., 1990; Abelson et al., 1991).

Концентрація метаболіту серотоніну 5-гідроксиіндолової кислоти в сечі позитивно корелює із симптомами соматичної тривоги у пацієнтів із ГТР (Garvey et al., 1995).

За даними нейровізуалізаційних досліджень, пацієнти з ГТР порівняно зі здоровими особами групи контролю мали структурні та функціональні відмінності: збільшення мигдалеподібного тіла та зменшення об'єму сірої речовини гіпокампа, посилення зв'язку між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою головного мозку та посилення активації мигдалини у відповідь на загрозові подразники (Schienle and Wabnegger, 2020).

До того ж більшість пацієнтів із ГТР мають коморбідні психіатричні захворювання, найчастіше великий депресивний розлад (ВДР) — у 52,6 % упродовж життя, специфічну фобію — у 25,6 %, соціальну фобію — у 26,1 % та розлад зловживання психоактивними речовинами (ПАР) — у 22,5 % випадків. Серед усіх фізичних і психічних захворювань тривожні розлади є шостою провідною причиною інвалідності в усьому світі (її рівень еквівалентний такому за ВДР). Як зазначають дослідники, ГТР пов'язаний зі зниженням якості життя та загального функціонування, зі збільшенням кількості днів непрацездатності. Наявність коморбідного ВДР у пацієнтів із ГТР також корелює з вищим рівнем інвалідності (Revicki et al., 2012; Baxter et al., 2013; Ruscio et al., 2017).

Сучасні варіанти фармакотерапії генералізованого тривожного розладу

Н.А. Fagan і D.S. Baldwin (2023) проаналізували точні дані щодо класів лікарських засобів, для яких накопичено доказову базу ефективності лікування пацієнтів із ГТР. Аналіз виконували на основі результатів окремих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та метааналізів даних таких досліджень.

Так, за систематичного огляду (2019) та мережевого метааналізу виявлено 89 РКД за участю дорослих амбулаторних пацієнтів із ГТР з основними результатами, які стосуються зміни показників шкали Гамільтона для оцінювання виразності тривоги (НАМ-А) і переносимості (визначеної за часткою вибуття) (Slee et al., 2019). Дослідники проаналізували ефективність 22 препаратів, зокрема: селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, пароксетину й сертраліну; селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норadreналіну (СІЗЗСН) дулоксетину і венлафаксину; трициклічних антидепресантів (ТЦА) іміпраміну, мапротиліну й опіпрамоу; серотонін-модулювальних антидепресантів агомелатину, міртазапіну, вілазодону та вортіоксетину; інгібітору зворотного захоплення норadreналіну та дофаміну (ІЗЗНД) бупропіону; азапірону буспірону; габапентиноїду прегабаліну; антигістамінного засобу гідроксизину; протисудомного препарату

тіагабіну; антипсихотика другого покоління кветіапіну; бензодіазепінів алпразоламу, бромазепаму, діазепаму і лоразепаму; піразолопіримідину оцинаплону.

Більшість препаратів були ефективнішими за плацебо, лише для ТЦА (тіагабіну, вілазодону й вортіоксетину) не виявлено різниці за показниками НАМ-А. Найбільші відмінності цих показників проти плацебо встановлено для кветіапіну (3,60 бала), дулоксетину (3,13 бала), прегабаліну (2,79 бала), венлафаксину (2,69 бала) та есциталопраму (2,40 бала). Загальний показник за НАМ-А коливався в межах 0–56 балів. Бракує чіткого консенсусу щодо того, яку різницю в балах НАМ-А слід вважати «мінімальною клінічно важливою». Як відомо, більшість препаратів переносилися не гірше, ніж плацебо, за винятком бензодіазепінів, пароксетину, кветіапіну, тіагабіну та вілазодону. Останній асоціювався з найвищою кількістю вибухів із дослідження (відношення шансів [ВШ] проти плацебо 1,44). Доступні дані щодо багатьох препаратів були обмеженими та мали широкі довірчі інтервали, що погіршувало можливість визначати їхню переносимість порівняно з плацебо. Проте це не стосувалося дулоксетину, есциталопраму, прегабаліну, венлафаксину та вортіоксетину.

Наявні дані РКД щодо дорослих із ГТР підтверджують ефективність і переносимість дулоксетину, есциталопраму, прегабаліну та венлафаксину. Хоча для кветіапіну продемонстровано найвищу ефективність з усіх препаратів, він також найгірше переносився. Обмеженнями огляду автори вважають відносно коротку тривалість РКД (середній період спостереження 8 тижнів) і зосередження на частоті вибухів як проксі-результаті переносимості (без урахування побічних реакцій, які можуть виникнути без повного припинення лікування).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Дані РКД підтверджують ефективність циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, пароксетину та сертраліну порівняно з плацебо. СІЗЗС широко застосовують у психіатричній практиці як засіб фармакологічного лікування першої лінії за ВДР, панічного, соціального тривожного, посттравматичного стресового та обсесивно-компульсивного розладу (Baldwin et al., 2014; Cleare et al., 2015). Зокрема, СІЗЗС вибірково пригнічують транспортер серотоніну (SERT), підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну. Вони відносно безпечні в разі передозування та не потребують моніторингу, часто необхідного для інших психотропних препаратів. Поширені побічні ефекти СІЗЗС: порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, зміни в роботі кишківника), ймовірно, через стимуляцію 5-HT₃-рецепторів; седація; сексуальна дисфункція (через постсинаптичну стимуляцію 5-HT_{2A}-рецепторів); підвищений ризик кровотечі (результат порушення гемостазу, опосередкованого тромбоцитами) (Andrade et al., 2010; Carvalho et al., 2016; Rothmore, 2020).

Упродовж перших двох тижнів лікування можуть посилюватися симптоми тривоги. Циталопрам і есциталопрам також асоційовані з дозозалежним впливом на подовження інтервалу QT (Beach et al., 2018). Пароксетин чинить додаткову антихолінергічну дію (із відповідними побічними реакціями, чим можна пояснити вищі

показники вибуття з РКД) (Slee et al., 2019). Як і інші класи антидепресантів (АД), СИЗЗС пов'язані із симптомами припинення / відміни, більш поширеними і тяжчими за використання АД із коротшим періодом напіввиведення, як-от пароксетин (Harvey et al., 2014).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну

У психіатричній практиці широко застосовують два СИЗЗСН — венлафаксин і дулоксетин, які пригнічують як SERT, так і транспортер норадреналіну (NET), підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну та норадреналіну. Дані РКД підтверджують відносно добру ефективність обох препаратів і загальну хорошу їх переносимість (Slee et al., 2019). Профіль побічних ефектів обох препаратів загалом подібний до профілів СИЗЗС. Додаткові побічні ефекти (сухість у роті, підвищене потовиділення, затримка сечі, розмитість зору, закрепи) пов'язані з посиленням норадренергічної стимуляції. Обидва засоби також асоційовані з дозозалежним підвищенням артеріального тиску (особливо венлафаксин, який через відносно короткий період напіврозпаду зумовлює більш виразний синдром відміни) (Harvey and Slabbert, 2014; Carvalho et al., 2016).

Трициклічні антидепресанти

Є докази ефективності ТЦА за ВДР, інших тривожних розладів і обсесивно-компульсивного розладу, проте відносно мало даних на підтримку їх використання за ГТР. ТЦА діють переважно завдяки інгібуванню SERT і NET, підвищуючи позаклітинні концентрації серотоніну та норадреналіну, однак ступінь пригнічення цих транспортерів різниться за різних ТЦА. Багато ТЦА мають додатковий антагонізм щодо α_1 -адренорецепторів, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, H₁- і мускаринових ацетилхолінових рецепторів. У РКД із невеликим розміром вибірки не продемонстровано ефективності імipраміну, мапротиліну та опіпрамолу (агоністу σ -рецепторів) (Slee et al., 2019).

Антидепресанти, що модулюють серотонін

Підтверджено ефективність застосування агомелатину (два РКД) і міртазапіну (десять РКД) у лікуванні ГТР (Slee et al., 2019). Агомелатин є агоністом рецепторів 1 і 2 мелатоніну, антагоністично діє на рецептори 5-HT_{2C}. Він відносно добре переноситься, серед побічних ефектів — нудота, запаморочення, седація (ймовірно, вторинний ефект через агонізм щодо мелатоніну), шлунково-кишкові розлади та зрідка аномальні показники функції печінки та гепатотоксичність (що потребує регулярного моніторингу функції печінки під час лікування) (Buoli et al., 2017).

Міртазапін є антагоністом кількох типів рецепторів (зокрема, α_2 -адренергічні, 5-HT₂-, 5-HT₃- і H₁-рецептори); його основними побічними ефектами є збільшення маси тіла та седація, яка менш виразна при застосуванні вищих доз (Sloom et al., 2009). Даних щодо ефективності вілазодону та вортіоксетину не виявлено (Slee et al., 2019). Обидва пригнічують SERT із додатковим впливом на рецептори серотоніну (вілазодон — частковий агоніст 5-HT_{1A}-; вортіоксетин — повний агоніст 5-HT_{1A}-, частковий агоніст 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}- і 5-HT₃-, антагоніст 5-HT₇-рецепторів) (Dawson and Watson, 2009; Sanchez et al., 2015).

Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну

Єдиним ІЗЗНД, широко використовуваним у психіатричній практиці, є бупропіон (допоміжний засіб для відмови від куріння або терапії пацієнтів із резистентною до лікування депресією) (Cleare et al., 2015).

Бупропіон пригнічує як NET, так і транспортер дофаміну, збільшуючи позаклітинні концентрації обох нейромедіаторів. У двох невеликих РКД підтверджено ефективність бупропіону при ГТР (Slee et al., 2019). Основні несприятливі ефекти (сухість у роті, безсоння, підвищена тривожність, шлунково-кишкові розлади, пітливість, гіпертензія) загалом є наслідком посилення норадренергічної стимуляції. Вищі дози асоційовані зі зниженням судомного порогу (застосування пацієнтам з епілепсією протипоказано) і пригніченням апетиту (Dhillon et al., 2008).

Азапірони

Буспірон діє як анксиолітик через частковий агонізм щодо 5-HT_{1A}-рецепторів і має короткий період напіввиведення, що потребує багаторазового щоденного дозування. Відносно широко його застосовують у психіатричній практиці. Тандоспірон використовують у деяких країнах Азії (Huang et al., 2017; Slee et al., 2019). Серед побічних ефектів — нудота, запаморочення, головний біль, зрідка акатізія (Ortiz et al., 1987).

Габапентиноїди

Похідні γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) габапентин і прегабалін є високоспорідненими до $\alpha_2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів і порушують їхню функцію. Габапентиноїди широко застосовують у клінічній практиці завдяки їхньому анальгетичному, протисудомному та анксиолітичному ефектам. Власне, прегабалін сприяє збільшенню позаклітинного вмісту ГАМК і зниженню позаклітинної концентрації глутамату (Micó and Prieto, 2012). Декілька РКД підтвердили ефективність прегабаліну в лікуванні ГТР, він є єдиним препаратом, асоційованим зі зниженням кількості вибухливих пацієнтів порівняно з групою приймання плацебо (ВШ 0,8) (Slee et al., 2019).

Як правило, прегабалін добре переноситься; поширеними побічними ефектами є сонливість, запаморочення, вертиго та збільшення ваги, причини яких недостатньо вивчені. Симптоми відміни є менш виразними, ніж при застосуванні бензодіазепінів (Frampton, 2014).

Останніми роками все більше дослідників вважають, що габапентиноїди можуть зумовлювати звикання з ризиком неправильного використання (Evoy et al., 2021; Baldwin and Masdrakis, 2022). Застосування прегабаліну для лікування пацієнтів з епілепсією у 5–8 % випадків асоціювалося з ейфорією, частіше при застосуванні вищих доз (≥ 450 мг/добу) (Zaccara et al., 2011).

Через почастищення перевищень дозування та використання альтернативних способів введення прегабалін і габапентин класифіковано як підконтрольні препарати в кількох країнах, зокрема у Великій Британії та США. Серед ризиків застосування прегабаліну без призначення лікаря наявність в анамнезі розладів, пов'язаних зі зловживанням ПАР, зокрема опіатами (Bonnet and Scherbaum, 2017). Наприклад, за використання габапентиноїдів без рецепту

підвищувався ризик суїцидальної поведінки, ненавмисного передозування, дорожньо-транспортних пригод і насильницьких злочинів (Molero et al., 2019).

Антигістамінні засоби

За даними двох РКД, гідроксизин ефективніший, ніж плацебо, при застосуванні у пацієнтів із ГТР упродовж 4 або 12 тижнів. Основним механізмом дії є зворотний агонізм щодо H1-рецепторів; продемонстровано слабкий антагонізм щодо рецептора 5-HT_{2A}. Найпоширеніший несприятливий ефект — денна сонливість (через блокаду H1-рецепторів) — переважно зникає на 10-й день лікування (Snowman and Snyder, 1990; Lader and Scotto, 1998; Llorca et al., 2002).

Антиконвульсанти

Тіагабін діє через селективне інгібування транспортера ГАМК (GAT-1), збільшуючи позаклітинні концентрації ГАМК. За даними п'яти РКД не отримано доказів на підтримку його ефективності порівняно із застосуванням плацебо (Meldrum and Chapman, 1999; Slee et al., 2019).

Антипсихотики

Продemonстровано найвищу ефективність препарату другого покоління кветіапіну (форма пролонгованого вивільнення, 50–300 мг/добу) в лікуванні ГТР, проте й показники відмови були значними (Slee et al., 2019). Кветіапіну притаманний широкий спектр антагонізму щодо H1-, 5-HT_{2A}- і 5-HT_{2C}-рецепторів, α₁- і α₂-адренорецепторів, низька спорідненість до дофамінового рецептора D₂ (Nemeroff et al., 2002). Його широко застосовують у психіатричній практиці (за шизофренії, біполярного афективного розладу [БАР], уніполярної депресії). Поширені побічні ефекти — седация (внаслідок блокади H1-рецепторів), запаморочення (вторинний, у зв'язку з адренергічною блокадою) та збільшення ваги (вторинний, через блокаду H1- і 5-HT_{2C}-рецепторів). На відміну від більшості інших антипсихотиків, кветіапін був рідко пов'язаний з екстрапірамідними побічними ефектами або гіперпролактинемією (Garver, 2000).

Жоден інший антипсихотик не вивчали як засіб монотерапії за ГТР, хоча інші антипсихотики (найбільше оланзапін) досліджували як стратегію аугментації.

Бензодіазепіни та небензодіазепінові засоби

Бензодіазепіни є одними з найстаріших анксиолітичних засобів, які широко застосовують у клінічній практиці. Нині доступний широкий спектр препаратів із різними фармакокінетичними властивостями. Серед поширених показань — регуляція сну, релаксація м'язів і лікування епілептичних нападів (Baldwin et al., 2013). Різноманітні ефекти зумовлені позитивною алостеричною модуляцією рецепторів ГАМК-А. Широке використання бензодіазепінів у західному світі в 1960-х і на початку 1970-х років помітно зменшилося з визнанням розвитку залежності та синдрому відміни, пов'язаних із цими агентами (López-Muñoz et al., 2012).

Результати РКД продемонстрували ефективність бензодіазепінів при ГТР порівняно з плацебо, проте частка вибуття пацієнтів у середньому була вищою

в групах застосування бензодіазепінів (Slee et al., 2019). Препарати з відносно довгим періодом напіввиведення є кращими при лікуванні ГТР, оскільки немає потреби в багаторазовому щоденному дозуванні. Поширені побічні реакції на бензодіазепіни пов'язані із посиленням ГАМК-ергічної стимуляції, розвитком толерантності й залежності. Це когнітивні ефекти (седация, сонливість, уповільнення розумового розвитку) та психомоторні порушення (зокрема, під час керування автомобілем). Толерантність до бензодіазепінів може виникнути через протисудомну та седативну дію; однак менш зрозуміло, як це пов'язано з анксиолітичними ефектами (Baldwin et al., 2013).

Залежність від бензодіазепінів може виникати з асоційованим синдромом відміни, який зазвичай вирізняється фізичними та психологічними симптомами, пов'язаними з тривогою і порушеннями сприйняття (Soyka and Longo, 2017). Лікування бензодіазепіновою залежності потребує переходу з комбінованої на монотерапію з поступовим зниженням дозування в поєднанні з психологічною підтримкою (Baldwin, 2022).

Небензодіазепінові снодійні («Z-препарати») є позитивними алостеричними модуляторами рецептора ГАМК-А, які належать до кількох різних хімічних класів. Деякі з них мають специфічну спорідненість до певних субодиниць цього рецептора. Небензодіазепіни широко застосовують як снодійні засоби, але здебільшого вони не ввійшли до психіатричної практики лікування тривожних розладів.

Сучасні рекомендації щодо лікування генералізованого тривожного розладу

Поточні консенсусні рекомендації, як-от настанови Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2022) та Британської асоціації психофармакології (BAP, 2014), узагальнюють наявні докази та запропоновані стратегії лікування ГТР. Н.А. Fagan і D.S. Baldwin стисло підсумували рекомендації щодо початкового лікування, резистентності, місця психотерапії, лікування супутніх психічних захворювань, ведення пацієнтів специфічних груп, підтримувальної терапії.

Початкова фармакотерапія

За настановами WFSBP (2022), рекомендовано призначати СИЗЗС / СИЗЗСН як засоби першої лінії, якщо перевага віддається фармакотерапії. Через ризик зловживання прегабалін пропонується як препарат другої лінії. Бензодіазепіни рекомендовані лише як засоби лікування першої лінії, якщо СИЗЗС / СИЗЗСН не переносяться.

У настановах BAP (2014) СИЗЗС рекомендовано як засоби фармакотерапії першої лінії, причому і СИЗЗСН, і прегабалін — як альтернативні варіанти першої лінії, якщо СИЗЗС не переносяться.

Для лікування першої лінії рекомендовано пробний курс тривалістю щонайменше 12 тижнів. Проте брак будь-яких ознак відповіді впродовж перших чотирьох тижнів є прогностичною ознакою неефективності лікування багатьма препаратами першої лінії (Baldwin et al., 2014). Нині бракує переконливих доказів того, що збільшення дозування СИЗЗС / СИЗЗСН підвищує відповідь на лікування (Baldwin et al., 2011). Хоча описано, що прегабалін ефективніший у вищих дозах (Bech, 2007).

Резистентність до початкової фармакотерапії

За оцінками, загалом брак відповіді / ремісії за початкової фармакотерапії, виникає в 40–50 % випадків лікування тривожних розладів (Roy-Byrne, 2015). Поняття «резистентність до лікування» широко використовують в обговоренні психіатричних захворювань, зокрема шизофренії та ВДР, для яких воно чітко визначене (Howes et al., 2022).

У фаховій літературі резистентність до лікування тривожних розладів визначається неоднозначно і зазвичай стосується неефективності одного фармакологічного препарату першої лінії.

W.A. Bokma et al. (2019) у систематичному огляді запропонували встановлювати резистентність до лікування за тривожних розладів як неефективність принаймні однієї спроби фармако- та психотерапії першої лінії за достатньої тривалості (≥ 8 тижнів).

Відповідно до потенційних причин резистентність до лікування за тривожних розладів поділяють на справжню та псевдо-резистентність. Причини «псевдо-резистентності»: приймання неефективних фармакологічних препаратів або ефективних за неадекватних дозувань / тривалості лікування та найчастіше недостатня прихильність до лікування. «Справжня резистентність» може бути наслідком вживання ПАР (як-от алкоголь або кофеїн), депривації сну, недостовірного початкового діагнозу ГТР та/або недиагностованих супутніх психічних або зрідка соматичних захворювань (наприклад, гіпертиреозу) (Roy-Byrne, 2015).

Початкова резистентність до лікування має бути сигналом до подальшого оцінювання стану пацієнта та розгляду потенційних питань щодо його коригування.

За браком відповіді на початкове лікування пропонується перехід на інший СІЗЗС / СІЗЗСН, прегабалін, агомелатин, вілазодон, буспірон, іміпрамін, гідроксизин, кветіапін і тразодон. Бензодіазепіни (алпразолам, бромазепам, діазепам і лоразепам) рекомендовані в разі неефективності початкового лікування за умови, що в анамнезі пацієнта немає розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (Baldwin 2014; Bandelow et al., 2023). Також розглядається застосування комбінованої фармакотерапії з конкретними рекомендаціями щодо додавання оланзапіну до терапії флуоксетином або прегабаліну — до СІЗЗС / СІЗЗСН (Pollack et al., 2006; Rickels et al., 2012).

Роль психологічної терапії

У лікуванні ГТР також досліджували кілька форм психотерапії, зокрема когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) (індивідуальна, групова або через інтернет), прикладну релаксацію, психодинамічну психотерапію та психотерапію на основі усвідомленості (майндфулнес). Власне, КПТ є найкраще дослідженою, її ефективність доведено порівняно з рештою методів, застосовуваних за ГТР (але не з психологічним плацебо) (Chen et al., 2019; Newman et al., 2022).

Зокрема, КПТ рекомендовано застосовувати як засіб лікування першої лінії (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023). Проте в РКД рідко порівнювали фармако- та психотерапію, а дані мережевого метааналізу з таким порівнянням підтвердили кращий ефект медикаментозного лікування (Chen et al., 2019).

Ведення пацієнтів із психіатричними коморбідностями

Оскільки більшість пацієнтів із ГТР мають супутні психіатричні захворювання (як-от ВДР, додатковий тривожний розлад або розлад зловживання ПАР), одночасне лікування цих захворювань в ідеалі має відбуватися разом із лікуванням ГТР (Baldwin et al., 2014). Воно має залежати від характеру та тяжкості супутнього захворювання, може охоплювати фармакотерапію. Низка препаратів, як-от СІЗЗС / СІЗЗСН, ефективні за ВДР та інших тривожних розладів, тому вибір єдиного дієвого фармакологічного лікування ГТР і супутньої психіатричної патології є розумною стратегією. У пацієнтів із діагнозом БАР або підозрою на нього слід враховувати ризик розвитку манії / гіпоманії (ризик захворювання на тривожний розлад протягом життя у цій популяції сягає 60 %) (Ross and McLean, 2006).

Крім того, у пацієнтів із супутніми розладами зловживання ПАР слід брати до уваги ризики взаємодії препаратів (седативних агентів, як-от бензодіазепіни) і застосування таких засобів, як прегабалін.

Лікування пацієнок із ГТР під час вагітності та в післяпологовому періоді

Нині бракує даних епідеміологічних досліджень щодо ГТР під час вагітності та в післяпологовому періоді; деякі з них свідчать про підвищену поширеність розладу в післяпологовий період (Ross and McLean, 2006). Рішення про початок / продовження фармакотерапії ГТР упродовж згаданого періоду слід приймати, зважаючи на співвідношення ризиків потенційної шкоди для ненародженої дитини / немовляти, якого годують грудьми, і нелікованого ГТР. Застосування під час вагітності рекомендованих СІЗЗС (як засобів першої лінії) пов'язане з невеликим зменшенням гестаційного віку на момент пологів і ваги при народженні та підвищенням ризиком післяпологової кровотечі.

До того ж є підвищений ризик серцевих вад і стійкої легеневої гіпертензії новонароджених, особливо при застосуванні пароксетину. СІЗЗС також пов'язані з короточасним неонатальним синдромом (дратівливістю, збудженням, блюванням, проблемами з годуванням і сном). Як відомо, СІЗЗС проникають у грудне молоко; найнижчий рівень експозиції є при застосуванні сертраліну та пароксетину. Через вищий ризик розвитку симптомів відміни для пароксетину (як СІЗЗС вибору) пацієнткам-годувальницям рекомендований сертралін (McAllister-Williams et al., 2017).

Вибравши психотерапію як засіб лікування першої лінії, можливо уникнути цих потенційних ризиків для ненародженої дитини / немовляти, якого годують грудьми.

Лікування літніх осіб із ГТР

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ГТР серед осіб похилого віку становить 1,3–3,7 %, що загалом відповідає поширеності в загальній популяції (Bryant et al., 2008). В окремих РКД продемонстровано ефективність циталопраму, прегабаліну та кветіапіну (Lenze et al., 2005; Montgomery et al., 2008; Mezhebovsky et al., 2013).

Так, за поточними настановами, слід використовувати ці препарати незалежно від віку, зважаючи при цьому на підвищену чутливість до побічних реакцій у літніх пацієнтів (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023). Особливо важливим є підвищений ризик розвитку

синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) і подовження інтервалу QT, підвищена чутливість до екстрапірамідних симптомів і ортостатичної гіпотензії (наслідки — запаморочення й падіння). Зокрема, дані кількох РКД підтвердили ефективність КІПТ у літніх осіб із ГТР порівняно з контрольною групою списку очікування (Hall et al., 2016).

Лікування дітей і підлітків із ГТР

За даними перехресного дослідження, серед дітей віком 5–16 років у Великій Британії 0,7 % страждали на ГТР (Green, 2005). Серед пацієнтів цієї групи із ГТР особливо поширені коморбідні тривожні розлади (Gale and Millischamp, 2016). Як зазначають дослідники, загалом перевагу надавали психологічним методам лікування. У кількох РКД підтверджено ефективність СІЗЗС для осіб цієї групи, а згідно з поточними настановами рекомендовано застосовувати СІЗЗС як засоби першої лінії (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023; Strawn et al., 2018).

Підтримувальна терапія

Більшість РКД за участю дітей і підлітків із ГТР були відносно нетривалими (близько 8 тижнів). Ефективність і необхідність тривалої фармакотерапії, на думку Н.А. Fagan і D.S. Baldwin, можна оцінити за даними досліджень, контрольованих плацебо, які присвячені запобіганню рецидивам. Систематичний огляд (2017) та метааналіз ризику рецидиву після припинення приймання АД за тривожних розладів виявили шість досліджень із вивчення ефективності пароксетину, есциталопраму, дулоксетину, венлафаксину, агомелатину та вортиоксетину за ГТР (Stocchi et al., 2003; Allgulander et al., 2006; Davidson et al., 2008; Rickels et al., 2010; Stein et al., 2012; Baldwin et al., 2012; Batelaan et al., 2017). Дані подальших досліджень (тривалістю 16–72 тижні) щодо профілактики рецидивів підтвердили зниження їх частоти у пацієнтів, які продовжували приймати прегабалін або кветіапін пролонгованого вивільнення (Feltner et al., 2008; Katzman et al., 2011). За поточними настановами, фармакологічне лікування після рецидиву слід продовжувати впродовж щонайменше кількох (або ≥ 6) місяців (Baldwin et al., 2014; Bandelow et al., 2023).

Перспективи щодо фармакотерапії генералізованого тривожного розладу

Фармакотерапія ГТР передбачає модуляцію систем нейромедіаторів серотоніну або ГАМК як основу для найефективнішого лікування. Анкіолітичні форми серотонінергічної модуляції включають інгібування SERT, частковий агонізм щодо рецептора 5-HT_{1A} або антагонізм щодо рецепторів 5-HT₂ / 5-HT₃. Додаткова норадренергічна модуляція через інгібування NET або антагонізм α -адренорецепторів збільшує ефективність серотонінергічних агентів, проте обмежені клінічні дані свідчать про анкіолітичний ефект «чистих» норадренергічних модулювальних агентів. Анкіолітичні форми ГАМК-ергічної модуляції передбачають підвищення афінності ГАМК-А-рецепторів до ГАМК (бензодіазепіни), або опосередковане посилення передачі ГАМК через порушення потенціалзалежних кальцієвих каналів (при цьому зменшення глутаматергічної нейротрансмісії).

Роль модуляції нейромедіаторних систем мелатоніну (агомелатин), гістаміну (гідроксизин) і дофаміну (кветіапін) менш зрозуміла, оскільки ці препарати мають додаткові серотонінергічні ефекти. За даними, отриманими на основі тваринних моделей тривожних розладів, молекулярно-генетичних і доклінічних досліджень за участю добровольців, окрім зазначених нейромедіаторів, до нейробіології ГТР та інших тривожних розладів залучені агенти кількох додаткових нейромедіаторних систем. Це глутамат і різні нейропептиди, зокрема нейропептид Y (NPY), тахікініни, кортикотропін-релізінг-фактор (CRF), окситоцин, орексин і ендоканабіноїди (Martin et al., 2009; Garakani et al., 2020).

Імунна система та прозапальні механізми також задіяні у патофізіологічному процесі тривожних розладів, зокрема ГТР (Michopoulos et al., 2017).

На основі альтернативної серотонінергічної або ГАМК-ергічної модуляції із залученням глутамату або нейропептидів, а також компонентів імунної системи, здійснюється пошук і розроблення нових анкіолітиків:

- Серотонінергічні засоби — азапірони гепірон і тандоспірон; психоделіки псилоцибін і діетиламід лізергінової кислоти.
- ГАМК-ергічні агенти — позитивні алостеричні модулятори $\alpha 2/\alpha 3$ -ГАМК-А-рецепторів ТРА023, AZD7325, PF-06372865 (CVL-865).
- Глутаматергічні засоби — кетамін / ескетамін, агент LY544344 (проліки для селективного агоніста mGluR2/3).
- Нейропептиди — нейропептид Y, модулятори тахікініну (рецептор нейрокініну 1), антагоніст рецептора CRF 1 пексацерфонт, окситоцин, антагоністи рецепторів орексину, синтетичний канабіноїд набілон.
- Імунологічні методи — ад'ювантне лікування симвастатином.

Висновки

Підсумовуючи, Н.А. Fagan і D.S. Baldwin наголосили, що ГТР є поширеним психіатричним захворюванням, пов'язаним зі значною інвалідизацією та великою кількістю супутніх захворювань. Дані РКД і метааналізу підтверджують ефективність різних методів фармакотерапії у дорослих пацієнтів, зокрема застосування СІЗЗС, СІЗЗСН, агомелатину, міртазапіну, бупропіону, буспірону, прегабаліну, гідроксизину, кветіапіну та бензодіазепінів. Проте кветіапін, бензодіазепіни та пароксетин переносяться гірше, ніж плацебо (на основі показника вибуття з дослідження). Згідно з поточними настановами щодо лікування ГТР загалом підтримується застосування СІЗЗС як засобів фармакотерапії першої лінії, а за їх неефективності / непереносимості — СІЗЗСН і прегабаліну.

Нині вивчається широкий спектр різних нейромедіаторів і гормональних систем як потенційних мішеней для нових анкіолітиків, зокрема, триває розроблення і дослідження ефективності нових анкіолітиків, як-от модуляторів серотонінергічної, ГАМК-ергічної та глутаматергічної систем нейромедіаторів, кількох нейропептидних систем та імунної системи.

Підготувала **Наталія Кунко**

~ 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

~ 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу



Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

**Більш ефективний ніж СІОЗС
при лікуванні депресії³**

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин.
3. Bauer M, Tharmamathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноаміно-оксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01-03. **Виробник:** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, сим-позіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ОЛАНЗАПІН: ВІД ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ терапії до фармакогенетики, від шизофренії до ПТСР

В.О. Мангубі,

Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня № 3, м. Харків

Фармакокінетика антипсихотичних лікарських препаратів та індивідуальна реакція на них вирізняються широким різноманіттям. Це зумовлює постійний пошук можливостей індивідуального підходу до лікування, зважаючи на генетичні особливості пацієнта та фармакокінетичні параметри препарату, зокрема його концентрацію в плазмі крові.

Обґрунтування доцільності індивідуального підходу до лікування антипсихотиками

У нещодавньому дослідженні зв'язку між рівнем оланзапіну в крові та клінічним ефектом у пацієнтів із шизофренією, підтверджено, що підвищені рівні препарату в плазмі крові корелюють із поліпшенням результатів лікування [1]. З урахуванням цього пропонується застосовувати індивідуальні схеми лікування, основані на вимірюванні рівня оланзапіну в плазмі крові. На думку авторів, такий підхід може підвищити ефективність терапії, забезпечуючи водночас безпеку та зниження ризику побічних реакцій. Будуються моделі, що можуть спрогнозувати ефективність антипсихотичної терапії. Так, в останньому дослідженні взаємозв'язку концентрації та клінічного ефекту оланзапіну в пацієнтів із шизофренією було продемонстровано, що на концентрацію вказаного препарату в крові має вплив низка параметрів, зокрема вік, стать і тютюнокуріння [2].

Минулого року отримано обнадійливі результати у галузі фармакогенетичних досліджень, які дають змогу прогнозувати реакцію на психофармакотерапію. Зокрема, у дослідженні О. Płaza et al. (2022) зосередили увагу на трьох таких найчастіше використовуваних антипсихотичних препаратах другого покоління, як рисперидон, оланзапін та арипіпразол. Дослідження спрямоване на аналіз поточного стану та майбутніх перспектив щодо ідентифікації генетичних чинників, пов'язаних із відповіддю пацієнта на антипсихотичні засоби. Виявлено, що численні алелі генів, які мають вплив на фармакокінетику, зокрема ті, що кодують ізоферменти цитохрому P450, а також гени, які позначаються на нейротрансмісії дофаміну, серотоніну та глутамату, зумовлюють значущу реакцію на антипсихотичну терапію. Авторі наголошують на нагальній потребі в масштабних дослідженнях із великими групами пацієнтів та уніфікованими протоколами для стандартизації методів і визначення об'єктивної відповіді на антипсихотичну терапію. Отже, є надія, що результати таких досліджень сприятимуть

розробці клінічних рекомендацій і відповідних схем лікування антипсихотичними препаратами, що враховуватимуть генетичний поліморфізм кожного пацієнта, підвищуючи в такий спосіб ефективність терапії та зменшуючи ризик побічних реакцій [3].

Оскільки прототип настанов для лікування антидепресантами вже існує, автори вірять у можливість подальшого розвитку оновлених рекомендацій, зокрема, з акцентом на трьох найпопулярніших антипсихотиках, як-от оланзапін, рисперидон та арипіпразол. Деякі аспекти генетично зумовленої варіабельності ферментних систем CYP1A1 та RGS4, що безпосередньо позначаються на ефективності антипсихотичної терапії оланзапіном та рисперидоном у пацієнтів із шизофренією, розглянуто у статті R. Garg et al. (2023) [4]. У межах цього дослідження ідентифіковано конкретні генотипи, які підвищують ризик розвитку побічних реакцій, а також алелі, наявність яких допомагає передбачати неефективну відповідь на оланзапін або рисперидон.

Аналіз генетичних чинників, зокрема дослідження шести генів, пов'язаних із ризиком розвитку шизофренії, здійснене в межах випробування CAPOS (у якому вивчали ефективність оланзапіну, рисперидону, кветіапіну, арипіпразолу, зипразидону та галоперидолу / перфеназину), дає змогу прогнозувати реакцію на антипсихотичну терапію і в такий спосіб забезпечити індивідуальний підхід до антипсихотичної фармакотерапії [5].

Слід зауважити, що схильність до набору ваги під час приймання антипсихотиків може також бути спрогнозована, оскільки значною мірою залежить від генетичного поліморфізму системи rs17782313 [6].

Побічні ефекти терапії оланзапіном

У багатьох дослідженнях терапії оланзапіном увагу приділяють можливостям зменшення ознак небажаних побічних ефектів, які виникають внаслідок застосування вказаного препарату. Така активність свідчить про широке застосування оланзапіну в клінічній практиці, зокрема у згаданих вище категорій пацієнтів.

Важливо зазначити, що більшість побічних реакцій притаманні всьому класу антипсихотиків, і, відповідно, зусилля з їхньої корекції передусім спрямовані на найуживаніші препарати цього класу.

Одним із наукових трендів у цій галузі є застосування комбінованої терапії оланзапіном і самідорфаном. Результати ретроспективних аналізів даних клінічних

досліджень вселяють оптимізм. Зокрема, недавні дані 6-місячного спостереження C.U. Correll et al. (2023) підтвердили значне зниження ризику кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію оланзапіном і самідорфаном, порівняно з групою осіб, які приймали лише оланзапін [7].

Перспективним підходом вважається корекція метаболічних порушень (як-от ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія), що виникають внаслідок застосування атипичних антипсихотиків, завдяки використанню агоністів рецепторів GLP-1. Цей напрям базується на результатах декількох рандомізованих клінічних досліджень (РКД), огляд яких здійснив О. Vasiliu (2023). Він проаналізував ефективність корекції метаболічних порушень, а також акцентував на потребі в регулярному моніторингу низки параметрів (як-от маса тіла, рівень глікозильованого гемоглобіну [HbA1c], вміст глюкози в крові натще, ліпідний профіль) у пацієнтів, яким призначали атипичні антипсихотики [8].

Також є обнадійливі публікації, які свідчать про можливість корекції дисліпідемії, пов'язаної з прийманням оланзапіну, за допомогою вітаміну D [9].

Раніше було повідомлення про можливу роль вітаміну D у патогенезі ожиріння у пацієнтів із психіатричними захворюваннями [10].

Крім того, продемонстровано також ефективність застосування бетагістину в запобіганні розвитку дисліпідемії, асоційованої з прийманням оланзапіну; наразі вивчений механізм цього явища [11]. Результати досліджень уможливили докладніше вивчити механізми порушення обміну вуглеводів і ліпідів, пов'язаного із лікуванням атипичними антипсихотиками, зокрема роль глюкагоноподібного пептиду-1 [12].

Встановлено, що дисбіоз кишківника відіграє ключову роль у формуванні набору ваги, асоційованого з прийманням оланзапіну [13]. Це поглиблює можливості для розробки відповідних корекційних стратегій. До того ж триває систематизація даних досліджень, спрямованих на з'ясування причин ефекту набору ваги та метаболічних порушень, зумовлених застосуванням антипсихотиків, зокрема й оланзапіну.

За останніми метааналізами даних пацієнтів із першим епізодом психозу, застосування оланзапіну пов'язане зі збільшенням маси тіла в середньому на 7,53 кг (діапазон 6,42–8,63 кг). Так, збільшення ваги було виразнішим за тривалості лікування оланзапіном понад 13 тижнів порівняно з коротшими курсами: 11,35 кг (діапазон 10,05–12,65 кг) та 5,51 кг (діапазон 4,73–6,28 кг) відповідно. Попри варіабельність результатів досліджень, підвищення параметрів глікемії та обміну ліпідів загалом було незначним як у дослідженнях тривалістю ≤ 13 тижнів, так і за триваліших курсів лікування [14].

Важливо зазначити, що не виявлено кореляції між збільшенням ваги та змінами метаболічних параметрів при стратифікації за тривалістю дослідження. На підставі цих результатів акцентується необхідність розробки та впровадження стратегій, спрямованих на зменшення набору ваги, пов'язаного з прийманням антипсихотиків, зокрема в пацієнтів із першим епізодом психотичних розладів.

Переваги оланзапіну за невідкладної допомоги

У процесі пошуку атипичних антипсихотиків, найприйнятніших для потреб відділень реанімації та інтенсивної терапії, значна кількість авторів наукових публікацій розглядають застосування оланзапіну. Дані деяких із них свідчать, що терапія оланзапіном може ефективно сприяти редукції симптомів та зниженню рівня смертності у пацієнтів із делірієм, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Варто зауважити, що наразі бракує даних для повноцінного статистичного аналізу.

Проте результати метааналізу S.B. Liu et al. (2023) підтверджують, що оланзапін має вплив на артеріальний тиск дорослих пацієнтів ВІТ із делірієм менше, ніж будь-які інші антипсихотики, причому його клінічний ефект є принаймні так само позитивним [15].

Наявність форми для внутрішньом'язового введення та виразний седативний ефект роблять оланзапін привабливою альтернативою конвенційним антипсихотикам і дексметомідину для контролю ажитації у пацієнтів ВІТ і відділень невідкладної допомоги. Зокрема, у публікації A.P. Singh і N.T. Murali Mohan (2023) вказано, що внутрішньом'язове введення 10 мг оланзапіну є ефективним і безпечним методом швидкої седації за гострої недиференційованої ажитації в ситуаціях, коли потрібна невідкладна медична допомога та інтенсивна терапія. Хоча обсяг дослідження не дає змоги надавати широкі клінічні рекомендації на рівні стандартів, його результати допомагають оцінити можливості та переваги застосування у таких пацієнтів оланзапіну замість традиційних нейролептиків [16].

Е.М. Bourke et al. (2023) розробили протокол РКД PEACHY-M, мета якого — порівняти ефективність препаратів для внутрішньом'язового введення (оланзапіну та дроперидолу), застосовуваних для лікування пацієнтів з ажитацією в умовах надання невідкладної медичної допомоги [17].

Ефективність оланзапіну в довгостроковій перспективі

У масштабному дослідженні S. Leucht et al. (2023) проаналізували дані 45 клінічних випробувань за участю 11 тис. 238 дорослих пацієнтів із шизофренією. Метою було визначити довгострокову ефективність антипсихотичної терапії, ініційованої під час гострої фази захворювання.

Порівнявши вплив різноманітних антипсихотичних препаратів (як-от оланзапін, амисульприд, луразидон, клозапін, зипразидон, азеналпін, ілоперидон, паліперидон, галоперидол, кветіапін, арипіпразол, рисперидон), автори дійшли висновку, що оланзапін має більшу ефективність у довгостроковій перспективі порівняно з багатьма іншими антипсихотичними препаратами. Зокрема, перевага оланзапіну була статистично значущою порівняно із зипразидоном, азеналпіном, ілоперидоном, паліперидоном, галоперидолом, кветіапіном, арипіпразолом і рисперидоном (рис.).

Однак автори наголошують, що слід звертати увагу на профіль побічних ефектів оланзапіну, наприклад на збільшення маси тіла [18].

Терапевтичні ефекти в пацієнтів із розладами шизофренічного спектра

У публікації Y. Zhang et al. (2023) автори повідомляють про універсальний біомаркер ангедонії, спільний для великого депресивного розладу та шизофренії. Цікаво, що концентрація цього біомаркера корелювала з терапевтичним ефектом оланзапіну, який визначали за шкалою оцінювання ангедонії Снейта–Гамільтона (SHAPS) [19].

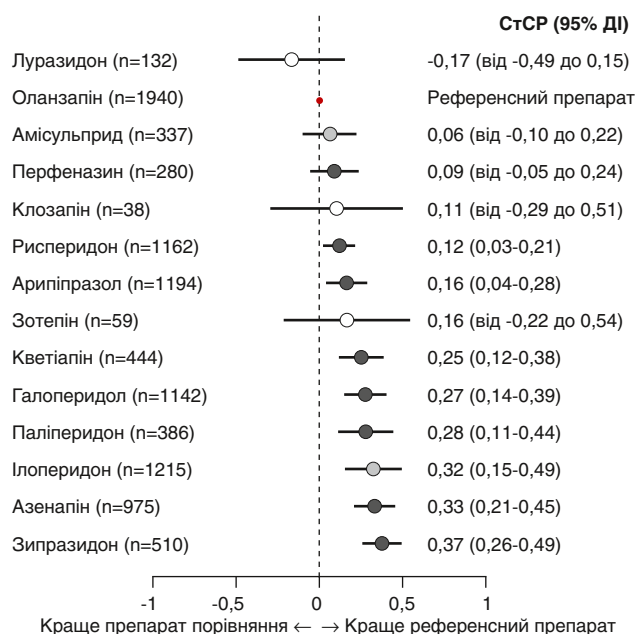
Метааналіз C. Sgaranzano et al. (2022), виконаний на основі огляду результатів багатьох РКД, присвячений аналізу даних щодо ефективності оланзапіну за симптомів тривоги при шизофренії. Автори дійшли висновку про однозначну перевагу оланзапіну в широкому діапазоні доз порівняно з конвенційними антипсихотиками, зокрема галоперидолом, щодо кластера симптомів тривоги, визначених за шкалою оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) та/або короткою психіатричною оцінювальною шкалою (BPRS) [20].

Крім того, у невеликому за обсягом дослідженні за участю пацієнтів із першим епізодом шизофренії встановлено суттєвий позитивний вплив оланзапіну на когнітивні функції, оцінювані за допомогою тестів на короткотривалу пам'ять, а також батареї багаторазових тестів для визначення нейропсихологічного статусу (RBANS). Було виявлено кореляцію між поліпшенням результатів когнітивних тестів і рівнем бутирилкарнітину, який є метаболітом L-карнітину. Це свідчить про можливість наявності маркера когнітивних порушень, який корелює з показниками за RBANS, а також про ефективність монотерапії оланзапіном для поліпшення когнітивних показників (за RBANS) і підвищенні рівня бутирилкарнітину у пацієнтів із першим епізодом шизофренії [21].

За даними дослідження I.E. Sommer et al. (2022) щодо ефективності антипсихотиків у жінок специфічної групи (із розладами шизофренічного спектра, зокрема шизофренією та шизоафективним розладом; віком від 45 років), ці пацієнтки мали гірший відгук на терапію та частіше потребували госпіталізації через психоз порівняно із чоловіками та молодшими жінками. Статевоспецифічний ефект щодо віку був особливо виразний для терапії клозапіном (усіх дозувань), кветіапіном і рисперидоном (в оптимальних дозах), але не оланзапіном (лише групи пацієнток, які отримували високі дози).

Важливо зважати також на те, що перименопауза є критичним періодом, під час якого симптоми загострюються, тоді як ефективність більшості антипсихотичних засобів знижується через дефіцит естрогену. Імовірно, що ці процеси взаємно підсилюються, збільшуючи ризик рецидиву. Збільшення дози препарату є логічною клінічною реакцією на погіршення симптомів, проте не завжди може бути найкращою стратегією, оскільки ефективність антипсихотичних засобів у жінок віком від 45 років є відносно низькою, навіть за великих доз.

Автори також наголошують, що лікування препаратами естрогену або ралоксифеном допомагає зменшити симптоми та підвищує ефективність антипсихотичних препаратів. Крім того, це забезпечує захист від зниження когнітивних функцій, серцево-судинних захворювань та остеопорозу в період перименопаузи у жінок із розладами шизофренічного спектра [22].



Примітки: у дужках вказано кількість учасників дослідження; СтСР — стандартизована середня різниця; ДІ — довірчий інтервал; кольори означають ступінь достовірності доказів згідно із системою CINeMA (темно-сірий — помірна, світло-сірий — низька, білий — дуже низька).

Рисунок. Форест-діаграма, що відображає зміну загальної симптоматики у пацієнтів із шизофренією

Адаптовано згідно з S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis». *World Psychiatry*. 2023 Jun. Vol. 22, № 20 P. 315–324.

Оптимальна тривалість терапії антипсихотиками

У межах дослідження R. Meyer et al. (2023) вивчали час до початку дії та до досягнення максимальної антипсихотичної ефективності препаратів азенапін, оланзапін, кветіапін та зотепін. Головною метою була перевірка рекомендацій щодо мінімальної тривалості лікування антипсихотиками до розгляду можливості зміни препарату. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2021) рекомендує продовжувати лікування антипсихотиками в оптимальних дозах щонайменше протягом 4–6 тижнів перед розглядом заміни препарату. Всесвітня федерація товариств біологічної психіатрії (WFBSP) вказує на необхідність пробного курсу лікування в оптимальній дозі впродовж щонайменше 2 тижнів, але не більше 8 тижнів у разі недостатності бажаного ефекту (Hasan et al., 2012). Британська асоціація психофармакології (BAP) висловлює сумнів щодо рекомендації про адекватність пробного лікування антипсихотиками тривалістю від 4 до 6 тижнів, але визнає, що після 2 тижнів лікування зарано стверджувати про неефективність антипсихотичної терапії (Barnes et al., 2020) [23].

У метааналізі даних 35 досліджень за участю 6 тис. 331 пацієнта з діагнозом «хронічна шизофренія» автори оцінили стандартизовані середні різниці (СтСР) щодо зміни симптоматики порівняно зі стартовим рівнем між групами, які отримували антипсихотики та плацебо. Узагальнені результати для всіх охоплених антипсихотиків (у формі з негайним вивільненням) засвідчили статистично значущий ефект уже наприкінці першого тижня лікування (СтСР -0,20; 95 % довірчий інтервал [ДІ] від

-0,28 до -0,13), який збільшився після трьох тижнів терапії (СтСР -0,42; 95 % ДІ від -0,50 до -0,34). Після цього періоду ефект став стабільним (6-й тиждень: СтСР -0,53; 95 % ДІ від -0,62 до -0,44).

Слід зауважити, що наприкінці першого тижня лікування статистично значущі відмінності фіксували для оланзапіну і зотепіну. У разі застосування азенапіну цей ефект встановлено лише для сублінгвальної форми. Використання кветіапіну, зокрема у формі з пролонгованим вивільненням, а також ін'єкційного оланзапіну з тривалою дією сприяло досягненню значущих відмінностей лише наприкінці другого тижня лікування, а азенапіну у формі трансдермального пластиру — лише наприкінці третього тижня лікування.

На підставі результатів метааналізу, які продемонстрували, що антипсихотична дія зазвичай стає помітною впродовж перших двох тижнів лікування, автори рекомендують переглянути і скоротити час до встановлення клінічного ефекту в більшості випадків. Іншими словами, якщо протягом цього періоду немає помітного позитивного ефекту, слід розглянути можливість припинення поточного лікування антипсихотиком, за винятком випадків індивідуальних медичних обставин, які потребують продовження лікування [23].

Застосування антипсихотиків у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

За результатами останніх систематичних оглядів і метааналізів даних щодо перебігу, маркерів і лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР), є багато теорій щодо патогенезу та наявності дисфункцій у системах різних нейромедіаторів, як-от норадреналін, дофамін, серотонін, γ -міномасляна кислота (ГАМК), нейропептид Y, нейротропний фактор мозку, канабіоїди та опіоїди, а також окситоцин [24].

Це свідчить про брак як єдиного механізму порушень функціонування нейромедіаторних систем (що можна вважати першопричиною розладу), так і загального консенсусу щодо патогенетичної терапії.

Назва однієї з останніх публікацій — «Unknown, Underserved, Underreported» (Невідомий, Недолікований, Недодіагностований) — добре відображає проблеми, пов'язані із ПТСР [30]. Вона акцентує, що багато пацієнтів із ПТСР можуть залишатися недіагностованими, і, отже, не отримувати належного адекватного лікування й підтримки. Ця ситуація свідчить про необхідність поліпшення діагностики, лікування та підтримки пацієнтів із ПТСР.

Зокрема, в одному з оглядів зазначається, що антипсихотики другого покоління застосовують і як засоби монотерапії, і як додаткової терапії в разі супутніх психотичних розладів або неефективності (без відповіді) чи недостатнього ефекту терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну / селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗС / СІЗЗСН) [24].

Щоправда, у деяких дослідженнях, на які посилаються автори огляду, не підтверджено ефекту антипсихотиків. Так, у дослідженні J. H. Krystal et al. (2011) ад'ювантна терапія рисперидоном (4 мг/добу) у пацієнтів, які

не відповіли на попереднє лікування СІЗЗС або СІЗЗСН, не сприяла значущим змінам оцінки за шкалою клінічної діагностики ПТСР (CAPS) порівняно з учасниками групи приймання плацебо [25].

В іншому дослідженні застосування оланзапіну в монотерапії було ефективним для пацієнтів із ПТСР з ознаками «комбатантної психопатії», причому не зафіксовано виразних побічних ефектів, крім збільшення ваги [26]. Результати інших досліджень також продемонстрували ефективність і кращу переносимість оланзапіну порівняно з флуфеназином у пацієнтів із ПТСР [27].

Також достовірне поліпшення клінічного стану спостерігали при застосуванні кветіапіну і арипіпразолу [28, 31, 29]. Зважаючи на потреби в оцінюванні супутніх психіатричних розладів, на тлі яких розвивається ПТСР, ця інформація набуває ще більшої значущості [32]. Очевидно, що лікування коморбідних станів є абсолютно необхідним, і адекватно антипсихотики можна застосовувати за відповідних показань для лікування таких станів.

Перспективи застосування антипсихотиків за розладів харчової поведінки

Цікаво, що, крім загальних рекомендацій, формуються також докладніші клінічні практичні настанови, зокрема щодо лікування розладів харчової поведінки (РХП) у пацієнтів із надмірною вагою. Згідно з ними, психотропні препарати, які зазвичай застосовують за нервової анорексії, нервової булімії та розладу переїдання, залучають СІЗЗС, атипіві антипсихотики (із фокусом на оланзапіні та кветіапіні), топірамат і ліздексамфетамін [33]. Акцент зроблено на особливостях впливу вказаних антипсихотиків на зменшення ознак тривожності та ідей / заклопотаності, пов'язаних із РХП.

Визначним є також недавній систематичний огляд, присвячений аналізу ад'юнктивної психофармакологічної допомоги пацієнтам із РХП. У більшості досліджень, на які посилаються автори у цьому огляді, наголошується на перевагах та рівні довіри до комбінованого застосування антипсихотиків, зокрема оланзапіну. Атипіві антипсихотики другого покоління є однією з найдосліджуваних груп психофармакологічних засобів, а найбільша кількість клінічних досліджень стосується саме оланзапіну та арипіпразолу [35].

За результатами дослідження H. Bissada et al. (2008), оланзапін сприяв швидкому збільшенню маси тіла у пацієнтів з анорексією, зокрема досягненню цільового індексу маси тіла на більш ранньому етапі, а також суттєвому зменшенню симптомів нав'язливих станів [36].

Дані двох інших досліджень, виконаних за методом контрольованого плацебо РКД, також вказують на ефективність оланзапіну щодо збільшення маси тіла та індексу маси тіла у пацієнтів із нервовою анорексією, хоча в цих дослідженнях не підтверджено редукції симптомів депресії або обсесивно-компульсивного розладу [37, 38].

Результати ретроспективного когортного дослідження за участю підлітків засвідчили, що пацієнти групи, яка отримувала оланзапін, набирали вагу швидше і мали більшу масу тіла, ніж група порівняння, хоча статистичної достовірності не досягнуто [39].

За даними систематичного огляду М.С. Márquez et al. (2021), лікування оланзапіном (як доповнення до інших психотропних препаратів) не сприяло досягненню статистично значущих відмінностей у збільшенні маси тіла [41]. Проте за тривалішого приймання оланзапіну пацієнти з нервовою анорексією мали значущу перевагу комбінації оланзапіну і психотропних препаратів порівняно з арипіпразолом і психотропними засобами щодо зменшення симптомів депресії [40].

Висновки

Наведені дані дають підстави сподіватися на подальше розкриття потужних можливостей оланзапіну, зокрема в лікуванні пацієнтів із різними психіатричними розладами, як-от шизофренія, ПТСР і РХП. Результати численних досліджень підтверджують, що оланзапін може бути корисним пацієнтам із шизофренією, особливо для контролю симптомів тривоги та поліпшення когнітивних функцій. Крім того, оланзапін може бути ефективним у лікуванні пацієнтів із РХП, зокрема нервової анорексії та нервової булімії, сприяючи збільшенню маси тіла та зменшенню симптомів нав'язливих станів. Попри різноманітність даних, які підтверджують користь застосування оланзапіну, важливо здійснювати й надалі дослідження для визначення оптимальних схем лікування пацієнтів із різними психіатричними станами.

Література

- Yuan M., Yuan B.-Zh., Wu J. Analysis of the correlation between clinical efficacy and blood concentration of olanzapine in schizophrenia patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 10. Vol. 102, № 10: e32912.
- Khusial R., Bies R.R., Akil A. Deep learning methods applied to drug concentration prediction of olanzapine. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 4. Vol. 15, № 4. P. 1139.
- Plaza O., Galecki P., Orzechowska A. et al. Pharmacogenetics and schizophrenia-can genomics improve the treatment with second-generation antipsychotics? *Biomedicines*. 2022 Dec 7. Vol. 10, № 12. P. 3165.
- Garg R., Saxena S.K., Singh V. et al. Pharmacogenetic analysis of *CYP1A1* and *RGS4* variants and its impact on response to olanzapine and risperidone in Indian schizophrenic cohort. *Am J Transl Res*. 2023 Jul 15. Vol. 15, № 7. P. 4763–4769.
- Guo L.K., Su Y., Zhang Y.Y. et al. Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Mil Med Res*. 2023 Jun 2. Vol. 10, № 1. P. 24.
- Schreyer K.F., Leucht S., Heres S., Steimer W. Genetic association of the rs17782313 polymorphism with antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 Apr. Vol. 240, № 4. P. 899–908.
- Correll C.U., Stein E., Graham C. et al. Reduction in multiple cardiometabolic risk factors with combined olanzapine/samidorphan compared with olanzapine: post hoc analyses from a 24-week phase 3 study. *Schizophr Bull*. 2023 Mar 15. Vol. 49, № 2. P. 454–463.
- Vasiliu O. Therapeutic management of atypical antipsychotic-related metabolic dysfunctions using GLP-1 receptor agonists: A systematic review. *Exp Ther Med*. 2023 Jun 1. Vol. 26, № 1. P. 355.
- Zhou Z., Nagashima T., Toda C. et al. Vitamin D supplementation is effective for olanzapine-induced dyslipidemia. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 21. Vol. 14. P. 1135516.
- Fondjo L.A., Osei O., Owiredo W.K.B.A. et al. Assessment of vitamin D levels and adipokines mediated obesity among psychiatric patients on treatment and treatment naive: A comparative cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2022 Oct 7. Vol. 5, № 6: e858.
- Su Y., Deng C., Liu X., Lian J. Epigenetic histone methylation of PPAR γ and CPT1A signaling contributes to betahistone preventing olanzapine-induced dyslipidemia. *Int J Mol Sci*. 2023 May 23. Vol. 24 № 11. P. 9143.
- Medak K.D., Weber A.J., Shamshoum H. et al. Enhancing endogenous levels of GLP1 dampens acute olanzapine induced perturbations in lipid and glucose metabolism. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 1. Vol. 14. P. 1127634.
- Qian L., He X., Liu Y. et al. Longitudinal gut microbiota dysbiosis underlies olanzapine-induced weight gain. *microbiol spectr*. 2023 Aug 17. Vol. 11, № 4: e0005823.
- Correll C.U., Højlund M., Graham C. et al. Weight gain and metabolic changes in patients with first-episode psychosis or early-phase schizophrenia treated with olanzapine: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 Jul 31. Vol. 26, № 7. P. 451–464.
- Liu S.B., Liu S., Gao K. et al. Olanzapine for the treatment of ICU delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023 Feb 20. Vol. 13: 20451253231152113.
- Singh A.P., Murali Mohan N.T. Second-generation parenteral antipsychotic (olanzapine) as a first-line treatment for acute undifferentiated agitation in the emergency department in comparison with haloperidol. *Cureus*. 2023 Jun 10. Vol. 15, № 6: e40226.
- Bourke E.M., Borland M.L., Kochar A. et al. Paediatric research in emergency departments international collaborative (PREDICT). Pharmacological Emergency management of Agitation in Children and Young people: protocol for a randomised controlled trial of intraMuscular medication (PEACHY-M). *BMJ Open*. 2023 Mar 30. Vol. 13, № 3: e067436.
- Leucht S., Schneider-Thoma J., Burschinski A. et al. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2023 Jun. Vol. 22, № 2. P. 315–324.
- Zhang Y., Tang W., Wang W. et al. Effects of olanzapine on anhedonia in schizophrenia: mediated by complement factor H. *Front Psychiatry*. 2023 Jul 13. Vol. 14: 1146714.
- Crapanzano C., Casolaro I., Damiani S., Amendola C. Efficacy of olanzapine in anxiety dimension of schizophrenia: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022 Nov 30. Vol. 20, № 4. P. 592–599.
- Zhao L., Liu H., Wang W. et al. Carnitine metabolites and cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with olanzapine: a prospective longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2023 Aug 17. Vol. 14: 1255501.
- Sommer I.E., Brand B.A., Gangadin S. et al. Women with schizophrenia-spectrum disorders after menopause: a vulnerable group for relapse. *Schizophr Bull*. 2023 Jan 3. Vol. 49, № 1. P. 136–143.
- Meyer R., Skov K., Dhillon I.K. et al. Onset of action of selected second-generation antipsychotics (pines)-a systematic review and meta-analyses. *Biomedicines*. 2022 Dec 29. Vol. 11, № 1. P. 82.
- Al Jowf G.I., Ahmed Z.T.A., Reijnders R.A. et al. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar. Vol. 24, № 6. P. 5238. DOI: 10.3390/ijms24065238.
- Krystal J.H., Rosenheck R.A., Cramer J.A. et al. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: A randomized trial. *JAMA*. 2011. Vol. 306. P. 493–502.
- Carey P., Suliman S., Ganesan K. et al. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol*. 2012. Vol. 27. P. 386–391.
- Pivac N., Kozaric-Kovacic D., Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Oct. Vol. 175, № 4. P. 451–6. DOI: 10.1007/s00213-004-1849-z.
- Villarreal G., Hamner M.B., Cañive J.M. et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2016. Vol. 173. P. 1205–1212.
- Britnell S.R., Jackson A.D., Brown J.N., Capehart B.P. Aripiprazole for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Clin. Neuropharmacol*. 2017. Vol. 40. P. 273–278.

Повний список літератури, який уміщує 41 джерело, знаходиться в редакції



ФЛАГМАН для НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ



ОЛАСІН® оланзапін



- ◆ Доведена ефективність в терапії шизофренії, біполярного розладу^{1, 2}
- ◆ Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному оланзапіну³

ПРИЗНАЧЕННЯ АТИПОВИХ антипсихотиків поза показаннями при лікуванні психічних розладів: сучасний погляд на проблему

Є.М. Денисов,
Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький

Упродовж останніх 20 років обговорення застосування лікарських засобів поза прямими показаннями, наведеними в інструкції для медичного застосування (off-label), є невід'ємною частиною етичних і правових міркувань, що стосуються міжнародного регулювання процесу ліцензування препаратів [3].

Вітчизняні клініцисти нині послуговуються визначенням Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА, 2013), наданого у настанові з належної практики фармакологічного нагляду. **Згідно з ним застосування лікарського засобу «off-label» — це «ситуації, за яких препарат навмисно застосовують для медичних цілей не відповідно до затвердженої інформації про продукт».**

Тож за відсутності особливих вимог воно не передбачає застосування препарату поза межами ЄС за показаннями, ухваленими на цій території, але не ухваленими в країнах ЄС» [4].

Основна мета застосування препаратів «off-label» — досягти переваг у лікуванні кожного окремого пацієнта. Це не означає, що лікарський засіб застосовують неправильно або за наявності протипоказань.

Екстраполяція нового застосування лікарських засобів може відбуватись за чотирима напрямками:

1. Застосування препарату для лікування нових патологічних станів.
2. Намагання лікувати представників інших популяцій, наприклад дітей, замість дорослих.
3. У разі застосування іншого дозування чи зміни тривалості лікування.
4. Для терапії іншими формами препарату (наприклад, форм із пролонгованим вивільненням діючої речовини, якщо зареєстровані показання для форм із негайним вивільненням) [5].

Правова дискусія в країнах Європи щодо застосування лікарських засобів «off-label» загалом зосереджена на зростанні ризиків щодо безпеки пацієнтів, які застосовують фармацевтичні препарати без затверджених показань щодо призначення або з відхиленнями від рекомендацій у технічній інформації щодо дозування, лікарської форми, розгляду протипоказань тощо [6].

Хоча законодавство України не містить правових норм щодо застосування ліків поза зареєстрованими показаннями. Є єдиний закон, який стосується використання

всіх товарів, зокрема медичного призначення (препаратів, пристроїв, обладнання тощо). Стаття 4, п. 3 Закону України «Про захист прав споживачів» зобов'язує використовувати товар (зокрема, медичні препарати) відповідно до його цільового призначення та дотримуватися умов (вимог, норм, правил), викладених виробником в експлуатаційній документації [7].

З іншого боку, наголошується, що призначення ліків є прерогативою та відповідальністю лікаря. У журналі *Duke Law Journal* (2014) було опубліковано статтю, підготовану фахівцями Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA), присвячену проблемі регулювання застосування лікарських засобів та виробів медичного призначення «off-label». Автори наголошують, що FDA не забороняє використання лікарських засобів поза зареєстрованими показаннями до того моменту, коли будуть проведені специфічні дослідження із цього приводу. Проте регулювати такі призначення необхідно. Власне, публікація пропонує виробникам проводити окрему ретельну реєстрацію побічних явищ під час застосування препаратів «off-label», змінювати маркування ліків із застосуванням так званих спеціальних виділених місць зі вказівками щодо випадків абсолютно забороненого застосування препаратів поза зареєстрованими показаннями [8].

Так, у Франції 2012 р. було внесено зміни до законодавства, згідно з якими уряд отримав повноваження розглядати можливість застосування лікарських засобів «off-label» виключно з метою економічної вигоди [9]. У Німеччині деякі фонди укладають з асоціаціями лікарів угоду, яка забезпечує фінансове заохочення застосування препаратів «off-label» [10]. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) також додає до своїх настанов рекомендації щодо застосування лікарських засобів «off-label» (наприклад, сертраліну, кветіапіну та інших) [11].

В українських протоколах та адаптованих клінічних настановах теж є рекомендації щодо застосування препаратів поза затвердженими показаннями для лікування багатьох захворювань [12, 13].

Згідно з рекомендаціями FDA, атипові антипсихотики показані для лікування пацієнтів із шизофренією, біполярним афективним розладом (БАР) та для аугментації

Таблиця. Ефективність атипичних антипсихотиків, призначуваних «off-label» за психічних розладів, та дані щодо залежності від психоактивних речовин

Показання щодо «off-label» призначення антипсихотиків	Арипіпразол	Кветіапін	Рисперидон	Оланзапін
Генералізований тривожний розлад	0	++	–	–
Соціальна фобія	0	+	0	+
РДУГ без коморбідності	0	0	+	0
РДУГ, коморбідний із БАР	–	0	+	0
РДУГ, коморбідний із розумовою відсталістю	0	0	+	0
Поведінкові порушення, пов'язані з РАС	Схвалено FDA	+	Схвалено FDA	+
Синдром Туретта	Схвалено FDA	0	++	+
Деменція: основні симптоми	++	+	++	+
Деменція: психотичні симптоми	+	+	++	+
Деменція: ажитація та збудження	+	+	++	++
Хвороба Паркінсона: психотичні симптоми	+	++	–	+-
ВДР: монотерапія	0	++	0	–
ВДР: аугментація C133C або C133CH антидепресантами	Схвалено FDA	Схвалено FDA	++	Схвалено FDA
Дистимія	+	0	+-	0
Інсомнія	0	++	0	+
Розлади харчової поведінки	0	++	–	+-
ОКР: аугментація C133C антидепресантами	+	+	++	+
Межовий розлад особистості	+	+	+-	+-
Шизотиповий розлад особистості	0	0	+-	0
ПТСР	+	+	+	+-
Залежність від алкоголю	–	–	0	–
Залежність від кокаїну	0	–	0	–
Залежність від метамфетаміну	–	0	0	0
Залежність від метадону	0	0	+-	0

Примітки: РДУГ — розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю; БАР — біполярний афективний розлад; РАС — розлади аутистичного спектра; ВДР — великий депресивний розлад; C133C — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; C133CH — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; ОКР — obsесивно-компульсивний розлад; ПТСР — посттравматичний стресовий розлад. «++» — помірна та висока ефективність лікування «+» — низька ефективність лікування; «+-» — змішані дані щодо ефективності лікування; «-» — неефективність лікування; «0» — немає даних щодо контрольованих плацебо рандомізованих клінічних досліджень.

Адатовано згідно з Off-label use of atypical antipsychotics: an update, Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. 2011. P. 437.

терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C133C) для осіб із великим депресивним розладом (ВДР) [8].

Останніми роками FDA схвалило застосування деяких атипичних антипсихотиків для лікування інших психічних захворювань, наприклад рисперидону та арипіпразолу, для лікування порушень поведінки, пов'язаних із розладами аутистичного спектра (РАС) [14].

Застосування комбінації оланзапіну з флуоксетином схвалено для лікування пацієнтів із резистентною до терапії депресією; арипіпразолу і кветіапіну негайного та пролонгованого вивільнення — для допоміжної терапії ВДР; арипіпразолу — синдрому Туретта [15–17].

Агенція з досліджень та оцінювання якості охорони здоров'я в США (AHRQ, 2011) здійснила метааналіз результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), мета якого — порівняння ефективності приймання

рисперидону, кветіапіну, арипіпразолу й оланзапіну при застосуванні «off-label» для лікування психічних розладів, а також аналіз даних щодо залежності від психоактивних речовин. Результати метааналізу наведено в таблиці [18].

Кветіапін

У роботі D.L. Rowe (2007) зазначено, що кветіапін є ефективним лікарським засобом для лікування стресових розладів, завдяки поліпшенню вегетативної стабільності та зменшенню реакції на стрес і тривогу, зниженню дратівливості та агресивності, нормалізації нав'язливих думок і покращенню настрою [19].

Метааналіз даних чотирьох порівняльних РКД застосування монотерапії кветіапіну для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР) підтвердив перевагу кветіапіну (150 мг/добу) над плацебо у двох дослідженнях

(відношення шансів [ВШ] 1,26, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,02–1,56) і таку саму ефективність, як у пароксетину (20 мг/добу) у третьому дослідженні (ВШ 1,53, 96 % ДІ 1,04–1,69). Результати іншого дослідження засвідчили, що кветіапін (150 або 300 мг/добу) є так само ефективним при лікуванні ГТР, як есциталопрам (10 мг/добу) (ВШ 1,21, 95 % ДІ 1,01–1,58) [20].

Вплив застосування кветіапіну для лікування безсоння (без супутніх захворювань) вивчали у трьох дослідженнях. У подвійному сліпому РКД ефективності кветіапіну (25 мг/добу) для лікування пацієнтів із первинною інсомнією продемонстровано перевагу кветіапіну над плацебо (ВШ 1,47, 95 % ДІ 1,08–1,74). У групі застосування кветіапіну середня загальна тривалість сну збільшилася на 124,92 хв, а вразі плацебо — на 72,24 хв ($p > 0,05$). Середня тривалість періоду без сну зменшилася на 96,16 хв у групі приймання кветіапіну та на 23,72 хв — у групі плацебо [21].

N.C. Vulink et al. (2009) здійснили метааналіз ефективності застосування комбінації кветіапіну із циталопрамом у пацієнтів із резистентним до терапії ОКР. Було описано значуще вищу ефективність кветіапіну порівняно з плацебо. Усі контрольовані плацебо РКД, у яких вивчали ефективність кветіапіну (50–500 мг/добу) у комбінації із СИЗЗС, продемонстрували зниження показників за шкалою Єля-Брауна для оцінювання ОКР (Y-BOCS) > 20 % у пацієнтів із резистентним до лікування ОКР [22].

Так, за даними CATIE-AD (порівняльного клінічного контрольованого плацебо дослідження ефективності атипичних антипсихотиків при лікуванні психічних і поведінкових порушень у пацієнтів із хворобою Альцгеймера [ХА]), кветіапін був найефективнішим щодо редукції поведінкових і психологічних симптомів за деменції серед антипсихотиків другої генерації згідно з оцінюванням за нейропсихіатричним опитувальником NPI (рис. 1) [23].

Згідно з настановами Національної служби охорони здоров'я Великої Британії щодо лікування пацієнтів із поведінковими та психологічними симптомами за деменції (NHS, 2021), завдяки найкращому профілю безпеки та ефективності кветіапін є препаратом першої лінії для лікування осіб із такими симптомами при деменції з тільцями Леві та хворобі Паркінсона [24].

Дані досліджень свідчать про ефективність кветіапіну за аугментаційної терапії в разі тривожно-депресивних розладів, ОКР та безсоння. Продemonстровано також найкращий профіль безпеки кветіапіну під час лікування осіб із поведінковими та психопатологічними симптомами за деменції.

Із власного клінічного досвіду можна відмітити Кветиксол — якісний європейський кветіапін, який переконливо демонструє найнижчий ризик побічних реакцій, що забезпечує високу прихильність пацієнта до тривалої терапії.

Арипіпразол

М.А. Katzman (2011) здійснив метааналіз даних щодо призначення арипіпразолу для лікування пацієнтів із тривожними розладами. Отримані дані свідчать, що додавання арипіпразолу до СИЗЗС або СИЗЗСН є ефективним методом подолання резистентності до лікування. У двох порівняльних РКД арипіпразол у монотерапії

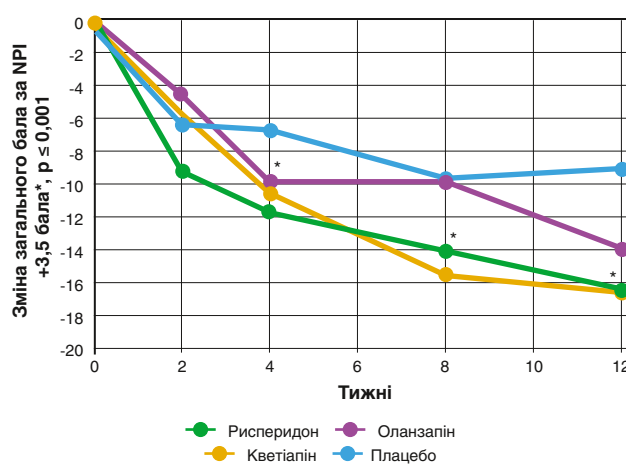


Рисунок 1. Зміна загального показника тяжкості поведінкових та психологічних симптомів у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, визначеного за опитувальником NPI

Адаптовано згідно з D. Sultzer et al. «Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial». *Am.J. Psychiatry*. 2008 Jul. Vol. 65, № 7. P. 844–854.

виявився дієвішим під час лікування пацієнтів із тривожними розладами [25].

Метааналіз P.P. De Deyn et al. (2013) даних п'яти контрольованих плацебо РКД продемонстрував помірну ефективність арипіпразолу при лікуванні психозу, пов'язаного із ХА. Результати дослідження продемонстрували достовірне зменшення тяжкості нейропсихіатричних (збудження, роздратованість, агресія) та психотичних симптомів у пацієнтів із психологічними та поведінковими порушеннями за деменції, пов'язаних із ХА (ВШ 0,17; 95 % ДІ 0,08–0,25). Не виявлено серйозних побічних ефектів, зокрема смертей і випадкових травм.

В інших РКД ефективності арипіпразолу для лікування пацієнтів із психотичними розладами за деменції не виявлено підвищення частоти серцево-судинних наслідків, цереброваскулярних порушень, посилення апетиту або збільшення маси тіла. Встановлено, що арипіпразол слід застосовувати лише для пацієнтів, які резистентні до немедикаментозного лікування, мають стійкі або тяжкі психотичні та поведінкові симптоми, що може призвести до самоушкодження та значного погіршення соціального функціонування [26].

Додавання арипіпразолу до СИЗЗС підтвердило обнадійливі результати в лікуванні резистентного до терапії ОКР. Ефективність арипіпразолу також фіксували під час лікування симптомів ОКР у пацієнтів із шизофренією, БАР та у дітей із тиковими порушеннями [25].

Результати декількох РКД продемонстрували більшу ефективність арипіпразолу в доповненні до лікування СИЗЗС, ніж за монотерапії. Метааналіз P.P. De Deyn (2013) засвідчив, що додавання арипіпразолу (10 мг/добу) до СИЗЗС є найефективнішим короткостроковим варіантом лікування рефрактерного до терапії ОКР [26].

М.Р. Nickel (2006) продемонстрував результати двох РКД ефективності лікування арипіпразолом пацієнтів із межовим розладом особистості. Зокрема, описано достовірне зниження тяжкості депресії (–12,0 бала) та тривоги (–11,0 бала) за симптоматичним опитувальником SCL-90-R впродовж 8-тижневого приймання арипіпразолу (15 мг/добу) порівняно з прийманням плацебо

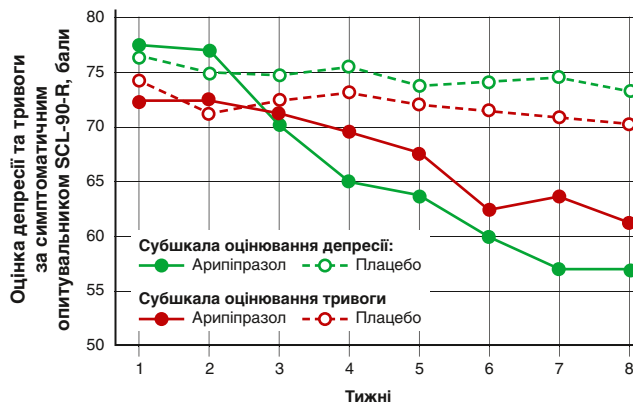


Рисунок 2. Зниження показників за субшкалами тривоги та депресії за симптоматичним опитувальником SCL-90-R протягом 8-тижневого лікування арипіпразолом порівняно з плацебо

Адаптовано згідно з M.K. Nickel. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of psychiatry*. 2006. Vol. 163, № 5. P. 833–838.

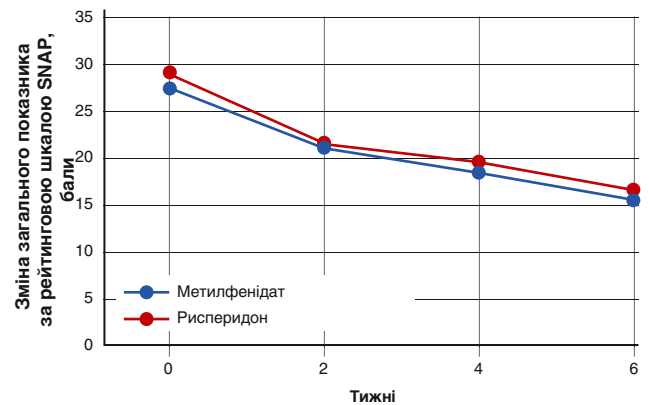


Рисунок 3. Ефективність рисперидону порівняно з метилфенідатом у лікуванні пацієнтів із РДУГ за показником рейтингової шкали SNAP

Адаптовано згідно з A.G. Correia Filho et al. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005. Vol. 44. P. 748–55.

(-4,5 бала за показником субшкали тривоги [$p \leq 0,05$] та -3,0 бала — субшкали депресії [$p \leq 0,05$]) (рис. 2) [27].

S.R. Britnell et al. (2017) здійснили метааналіз даних, отриманих протягом 1959–2017 рр. щодо застосування арипіпразолу при лікуванні пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). Було знайдено одне контрольоване плацебо РКД і п'ять відкритих проспективних досліджень. Первинна ефективність лікування ПТСР полягала в зниженні загального показника за шкалою клінічної діагностики ПТСР (CAPS).

За даними аналізу, арипіпразол (5–15 мг) був ефективним при лікуванні пацієнтів із ПТСР. Варто зазначити, що значуще поліпшення психічного стану спостерігалось за результатами зменшення загального показника тяжкості ПТСР, зниження рівня тривоги, напруження та депресії ($p = 0,011$). Відомо, що 75 % пацієнтів із ПТСР добре відповідали на лікування арипіпразолом та були класифіковані як респонденти, які досягли ремісії захворювання (показник за CAPS < 20 балів). Приймання арипіпразолу добре переносилося, серед нечастих побічних ефектів — акатизія, неспокій і сонливість (із частотою до 10 %) [28].

Арипіпразол має переваги у подоланні резистентних депресій та ОКР, ефективний при лікуванні ПТСР і межового розладу особистості, безпечний за супутньої кардіальної та цереброваскулярної патології, не призводить до метаболічних розладів і седації. Серед представлених нині на фармацевтичному ринку препаратів арипіпразолу слід виокремити Арілентал — єдиний арипіпразол в Україні, безпечність якого при лікуванні шизофренії з метаболічними порушеннями доведено в дослідженні. Додавання Аріленталу (10 мг) до терапії антипсихотиками ефективно сприяє редукції негативних симптомів і поліпшенню соціального функціонування [1].

Рисперидон

За даними проспективного відкритого дослідження лікування розладу з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ) у дітей із БАР, приймання рисперидону пов'язане з клінічним і статистичним значущим зниженням показника тяжкості симптомів манії за шкалою оцінювання манії у молоді (YMRS): $-14,4 \pm 10,6$ бала; $p < 0,0001$.

Частота відповіді на лікування, оціненої як редукція симптомів манії і РДУГ, становила 70 % у дітей із БАР. Терапія рисперидоном була пов'язана зі зменшенням ознак гіперактивності, незалежно від одночасного застосування психостимуляторів [29].

В іншому подвійному сліпому РКД ефективності лікування метилфенідатом або рисперидоном дітей із РДУГ та помірно розумовою відсталістю було визначено, що застосування рисперидону було так само ефективним, як метилфенідат, для лікування пацієнтів із симптомами РДУГ, агресією та розладами поведінки [30].

Зміни показників за рейтинговою шкалою лікування РДУГ (SNAP) підтвердили, що суттєвої різниці між двома групами не було (рис. 3).

Більшість контрольованих плацебо РКД ефективності рисперидону в пацієнтів із тиками, пов'язаними із синдромом Туретта, охоплювали лише дорослих або підлітків. Проте є дані декількох РКД за участю дітей. L. Scahill et al. (2004) продемонстрували значуще поліпшення ($p = 0,002$) загального показника за Єльською шкалою оцінювання тиків (YGTSS) при застосуванні рисперидону (32 %) порівняно з плацебо (7 %). Діти, які отримували рисперидон, мали значуще зниження ($p = 0,004$) тиків (36 %) на відміну від тих, хто приймав плацебо (9 %). У 60,8 % пацієнтів, які застосовували рисперидон, фіксували поліпшення стану згідно з показником за шкалою оцінювання загального клінічного враження щодо тяжкості тиків (CGI-S) і шкалою YGTSS, проти 26,1 % пацієнтів, які приймали плацебо ($p < 0,05$) [31].

У 8-тижневого подвійного сліпому контрольованому плацебо РКД ефективності рисперидону (0,25–2 мг на добу) як додаткової до антидепресантів терапії пацієнтів із ВДР і підвищеною схильністю до суїциду зазначено, що застосування рисперидону сприяло суттєвому зменшенню суїцидальних думок у пацієнтів із депресією. Загальна ефективність рисперидону під час лікування пацієнтів із ВДР була кращою, ніж за приймання плацебо ($p < 0,001$). Антидепресивний ефект рисперидону був достатньо швидким (через 2 тиж. лікування) та зберігався впродовж 8-тижневого курсу лікування. Крім того, продемонстровано перевагу впливу рисперидону над плацебо щодо редукції афективних симптомів, пов'язаних

зі схильністю до суїциду. Так, 85 % пацієнтів, які отримували рисперидон, завершили дослідження, на відміну від лише 48 % осіб із групи приймання плацебо [32].

В іншому контрольованому плацебо РКД, у межах якого пацієнти з резистентною депресією, які приймали СІЗЗС, отримали аугментацію рисперидоном (1–2 мг/добу), підтверджено поліпшення загального показника за шкалою Гамільтона для оцінювання депресії (HRSD-17).

Загальний показник тяжкості депресії значніше знизився в групі терапії рисперидоном, ніж приймання плацебо ($13,4 \pm 0,54$ бала проти $16,2 \pm 0,53$ бал; різниця — $2,8 \pm 0,72$ бала, ДІ від -4,2 до -1,4; $p < 0,001$). Зокрема, 46,2 % пацієнтів, які отримували рисперидон, мали добру відповідь на лікування на відміну від 29,5 % пацієнтів у групі застосування плацебо ($p = 0,0004$) [33].

Результати метааналізу даних 12 порівняльних контрольованих плацебо РКД, у якому вивчали стратегії додаткового лікування кветіапіном, рисперидоном, оланзапіном, арипіпразолом та галоперидолом у 394 пацієнтів із резистентним до лікування ОКР, підтвердили, що препаратом першого вибору при лікуванні рефрактерного до лікування ОКР є рисперидон [34].

X. Li et al. (2005) порівнювали ефективність лікування резистентного ОКР завдяки додаванню рисперидону (1 мг/добу) або галоперидолу (2 мг/добу) до терапії СІЗЗС. Обидва антипсихотики були ефективними для редукції симптоматики ОКР, але лише приймання рисперидону сприяло статистично значущому зниженню (-20 %) загального показника за шкалою Y-BOCS, на відміну від групи застосування галоперидолу (-12 %; $p < 0,05$) та плацебо (-4,6 %; $p < 0,001$) [35].

J.H. Krystal et al. (2011) досліджували лікування пацієнтів із ПТСР через аугментацію рисперидоном терапії СІЗЗС. Через 6 місяців приймання рисперидону або плацебо не виявлено жодних змін щодо показників за шкалою CAPS проти початкового рівня. Проте приймання рисперидону сприяло достовірному зниженню (-28 %) частоти флешбеків і рівня гіперзбудження на відміну від групи плацебо (-12 %) [36].

Серед значущих переваг застосування рисперидону — зниження тяжкості симптомів манії у молодих пацієнтів із РДУГ, значуще зниження тиків за синдрому Туретта, суттєве зменшення суїцидальних думок в осіб із депресією, зниження частоти флешбеків і рівня гіперзбудження в разі ПТСР. Дані клінічних спостережень та аналізу ринку підтверджують, що Рисперон від компанії Farmlyga — перевірений часом надійний європейський препарат рисперидону, сприяє швидкій редукції та надійному контролю клінічних симптомів.

Висновки

Проведений науковий огляд даних застосування та ефективності атипичних антипсихотиків, які призначають поза затвердженими показаннями («off-label»), підтверджує, що арипіпразол, кветіапін і рисперидон є найчастіше призначуваними, ефективними та безпечними лікарськими засобами при лікуванні психічних захворювань. За даними АНРQ (2011), арипіпразол, кветіапін та рисперидон призначають як засоби «off-label терапії» першої лінії при лікуванні: ГТР, РДУГ; поведінкових порушень, пов'язаних

із РАС; синдрому Туретта; ажитації, агресії, збудження і проявів психотичних симптомів за деменції і хвороби Паркінсона; ВДР — через підсилення до терапії СІЗЗС / СІЗЗСН; порушень сну, розладів харчової поведінки, резистентних форм ОКР (у поєднанні із СІЗЗС), межового розладу особистості та ПТСР.

Сьогодні серед препаратів арипіпразолу, кветіапіну та рисперидону, представлених на українському фармацевтичному ринку, на особливу увагу заслуговують такі антипсихотики, як Арілентал, Кветиксол і Рисперон від компанії Farmlyga, які виробляють у Європі, мають доведену клінічну біоеквівалентність і сертифіковані для застосування в ЄС, що гарантує їхню високу якість. Для сучасних і надійних антипсихотичних препаратів компанії Farmlyga переконливо продемонстровано ефективність і найнижчий ризик побічних ефектів і добру переносимість. Це забезпечує високу прихильність до лікування в разі їх призначення поза затвердженими показаннями («off-label») для лікування пацієнтів із психічними розладами і дає підстави розглядати їх як препарати вибору.

Література

1. Денисов Є.М. Досвід застосування модуляторів активності серотонін-дофаміну при лікуванні пацієнтів із шизофренією, коморбідною з метаболічним синдромом. *НейроNews*. 2023. Вип. 4, № 140. С. 16–21.
2. Денисов Є.М. Досвід застосування кветіапіну для лікування поведінкових та психологічних симптомів при деменції. *НейроNews*. 2023. Вип. 6, № 142. С. 17–20.
3. European Medicines Agency (EMA) (2013) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I — Definitions (Rev. 2) (EMA/876333/2011 Rev 2*).
4. European Commission Better Medicines for Children: From Concept to Reality. Brussels: European Commission (ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com).
5. Douglas-Hall P., Fuller A., Gill-Banham S. An analysis of off-licence prescribing in psychiatric medicine. *Pharm J*. 2001. Vol. 267. P. 890–891.
6. Cuzzolin L., Atzei A., Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006. Vol. 5, № 5. P. 703–718.
7. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015. Vol. 10. P. 537–546.
8. US Food and Drug Administration. «Off-label» and investigational use of marketed drugs, biologics, and medical devices — Information sheet. June 27. 2015. URL: <https://www.fda.gov/Regulatory-Information/Guidances/ucm126486.htm>.
9. Chalumeau M., Tréluyer J.M., Salanave B. et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch. Dis. Child*. 2000. Vol. 83, № 6. P. 502–505.
10. Müller H. (2009) Die Rechtsproblematik des Off-Label-Use. Berlin: LIT-Verlag, P. 186.
11. National Institute for Health and Care Excellence Evidence summaries: unlicensed/off-label medicines, 2014. URL: <http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesunlicensedofflabelmedicines/home.jsp>.
12. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. ВІЛ-інфекція у дітей. Наказ МОЗ України № 92 від 24.02.2015.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Рак легень. Затверджено наказ МОЗ України № 387 від 04.06.2014.

Повний список літератури, який уміщує 36 джерел, знаходиться в редакції

МИ РОБИМО ЯКІСТЬ

– ВИ ОТРИМУЄТЕ
ЗАДОВОЛЕННЯ ВІД ЖИТТЯ

РИСПЕРОН (Risperidone) показав переваги при лікуванні пацієнтів із проявами агресії та ажитациєю¹



РИСПЕРОН – перевірений часом надійний європейський рисперидон, що забезпечить ефективне та безпечно лікування при тривалому прийомі²

СОЛЕКС (Amisulpride) показав переваги низьких доз у контролі негативних симптомів шизофренії¹



СОЛЕКС – швейцарський амисульприд із кращою переносимістю, показав низький ризик ендокринних розладів²

КВЕТИКСОЛ (Quetiapine) показав переваги при лікуванні проявів депресії у пацієнтів із шизофренією¹

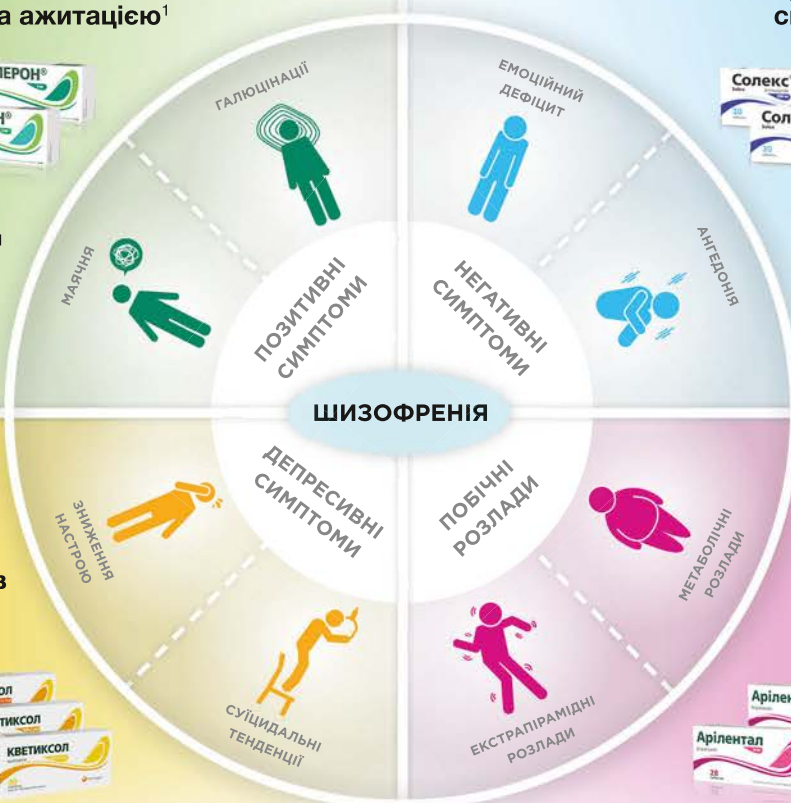


КВЕТИКСОЛ – якісний європейський кветіапін, з найнижчим ризиком побічних явищ, що робить його препаратом вибору лікування поведінкових і психопатологічних симптомів деменції²

АРІЛЕНТАЛ (Aripiprazole) на фоні контролю психозу має низький рівень метаболічних порушень та седації¹



АРІЛЕНТАЛ – єдиний арипіпразол в Україні, що в дослідженні довів безпечність лікування шизофренії з метаболічними порушеннями²



1. Чабан О.С. Порівняльний аналіз атипичних нейролептиків. НейроNews №10 (74), 2015.2. Денисов Є.М. Основні стратегії перемикання антипсихотичних препаратів при лікуванні психічних розладів. НейроNews № 6 (142), 2023. Даний матеріал призначений виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарських препаратів Рисперон, Кветиксол, Солекс, Арілентал для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повних інструкціях для медичного застосування. РП РИСПЕРОН UA/13764/01/01, UA/13764/01/02; РП КВЕТИКСОЛ UA/13882/01/01, UA/13882/01/02, UA/13882/01/03; РП СОЛЕКС UA/14312/01/01, UA/14312/01/02, UA/14312/01/03; РП АРІЛЕНТАЛ UA/14376/01/01, UA/14376/01/02.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА комбінації фіксованих доз у лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням

Істинне запаморочення (яке називають ще вестибулярним), або вертиго, крім низки клінічних симптомів, пов'язане з порушенням повсякденної та професійної діяльності, а також підвищеним ризиком падінь і загальної захворюваності, що зумовлює актуальність пошуку ефективного лікування. До вашої уваги представлено огляд метааналізу A.W. Scholtz et al. «Efficacy and safety of a fixed-dose combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg in the treatment of patients with vestibular vertigo: an individual patient data meta-analysis of randomised, double-blind, controlled clinical trials», опублікованого у виданні *Clin Drug Investig* (2022 Sep; 42 (9): 705–720). Отримані у метааналізі дані свідчать, що застосування фіксованої комбінації цинаризин / дименгідринат є ефективнішим за монотерапевтичні підходи.

Вестибулярне запаморочення (вертиго) — наслідок дисфункції вестибулярної системи, яка охоплює як центральні, так і периферичні компоненти (Schuller and Schleuning, 1994).

Периферичний компонент — це лабіринт (напівкруглі канали й система отолітів у внутрішньому вусі) і вестибулярний нерв (вестибулярна частина восьмого черепного нерва); центральний — вестибулярні ядра та їх зв'язок зі стовбуром мозку, мозочком і великим мозком. Здебільшого вертиго, ймовірно, є наслідком комбінованої дисфункції, що залучає до цього процесу як периферичні, так і центральні вестибулярні механізми, оскільки патологія одного неминуче позначається на іншому. До того ж будь-яке запаморочення периферичної природи має також центральний компонент, оскільки збій у роботі будь-якого периферичного вестибулярного органа зумовлює сенсорну невідповідність у вищих центрах регуляції рівноваги; цей «конфлікт даних» призводить до вестибулярного запаморочення (Brandt et al., 2013).

Як відомо, вертиго передбачає гетерогенну групу симптомів, які часто описують як «відчуття руху себе чи навколишнього середовища», причому кожен із них дає підказки щодо етіології, яка лежить в основі клінічних ознак запаморочення (Hanley et al., 2001). Окрім того, запаморочення суттєво перешкоджає повсякденній та професійній діяльності (Kroenke and Price, 1993; Yardley et al., 1998).

Н.К. Neuhauser et al. (2008) у масштабному дослідженні продемонстрували, що до 40 % осіб із запамороченням мали переривання повсякденної діяльності,

а до 20 % — уникали виходу з дому. Порушення вестибулярного апарату, особливо в осіб похилого віку, нерідко призводять до значного підвищення ризику падінь, що потенційно можуть спричинити серйозні травми, а також до підвищення рівня захворюваності загалом та смертності (Agrawal et al., 2009). Запаморочення належать до так званих «геріатричних гігантів» (хронічних порушень старіння, зумовлюючи несприятливі наслідки для здоров'я), а рівень смертності дорослих пацієнтів із цим діагнозом подібний до такого за інших провідних причин смерті, як-от серцево-судинні захворювання, рак або цукровий діабет (Corrales and Bhattacharyya, 2016).

Оскільки ефективне лікування розладів, що лежать в основі вертиго, часто неможливе через складність і різноманітність патогенних механізмів або через особливі труднощі у встановленні однозначного діагнозу, зростає важливість симптоматичної терапії для забезпечення швидкого та ефективного зменшення проявів, які часто призводять до інвалідності.

Препарати, які нині застосовують в монотерапії, належать до різних фармацевтичних класів. Найчастішими є цинаризин, селективний антагоніст кальцієвих каналів зі слабкими антигістамінними властивостями; дименгідринат, антигістамінний засіб з антихолінергічними (антимускариновими) властивостями; бетагістин, аналог гістаміну, який, імовірно, діє як слабкий агоніст H1- і потужний антагоніст H3-рецепторів (Arab et al., 2004; Düwel et al., 2005; Soto and Vega, 2010; Lacour, 2013).

Цинаризин і бетагістин переважно діють на периферичну вестибулярну систему, тоді як вплив дименгідринату

переважно спрямований на центральну вестибулярну систему. У багатьох країнах світу для лікування пацієнтів із запамороченням як периферичного, так і центрального генезу успішно застосовують у клінічній практиці комбінації фіксованих доз — 20 мг цинаризину та 40 мг дименгідринату.

Завдяки подвійному механізму дії та синергізму активних речовин таке поєднання допомагає зменшити дозу обох компонентів порівняно з відповідними засобами монотерапії (як-от цинаризин 50 мг, дименгідринат 100 мг). Це також дає змогу мінімізувати потенціал пов'язаних із препаратом побічних реакцій, які є дозозалежними. Ефективність і безпеку фіксованої комбінації продемонстровано у щонайменше десяти рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, а також в об'єднаному аналізі даних п'яти окремих досліджень (Schremmer et al., 1999).

A.W. Scholtz et al. здійснили мета-аналіз для подальшого підтвердження даних окремих досліджень із залученням більшої популяції пацієнтів. Хоча результати кожного окремого дослідження були представлені раніше, цей аналіз базується не на опублікованих відомостях, а на використанні вихідних індивідуальних даних пацієнтів з окремих досліджень (перший рівень об'єднання) (Cirek et al., 2005; Pytel et al., 2007; Hahn et al., 2011; Scholtz et al., 2019).

Цей підхід є ефективнішим за традиційний метааналіз і наразі вважається «золотим стандартом» у доказовій медицині (Stewart and Tierney, 2002; Riley et al., 2010).

Матеріали та методи дослідження

Метааналіз охоплює дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), виконаних до червня 2020 року, у яких вивчали ефективність комбінації фіксованих доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) у лікуванні пацієнтів із різними видами вестибулярного запаморочення. Критерії прийнятності: оцінка ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз і принаймні одного препарату порівняння з використанням дизайну рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах і стандартизованою тривалістю лікування (приймання однієї таблетки тричі на добу протягом 4 тижнів), упродовж якого були три візити для обстеження (візит включення, проміжний — через один, заключний — через чотири тижні). Необхідною умовою відповідності було також використання середнього значення бальної оцінки запаморочення за валідованою комбінованою шкалою (Mean Vertigo Score, MVS) як основної кінцевої точки ефективності (Rahlf, 2021).

Якість окремих досліджень і ризик упередженості (внутрішня валідність) визначали на підставі інструменту оцінювання ризику упередженості Кокранівської співпраці (Higgins et al., 2011).

Оцінка ефективності й безпеки

Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна валідованого показника MVS, за яким оцінювали шість неспровокованих (спонтанних) симптомів запаморочення та шість симптомів, спровокованих різними рухами тіла (тригерами вертиго), від вихідного рівня до 4-го тижня. Інтенсивність кожного симптому

пацієнти оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у діапазоні від 0 (симптом відсутній) до 4 балів (дуже інтенсивно виразний симптом).

Вторинні кінцеві точки ефективності — середня зміна MVS від базового рівня до кінця 1-го тижня, частота відповіді на основі трьох різних критеріїв, яким відповідав стан пацієнта після 4 тижнів лікування ($MVS = 0$, $MVS \leq 0,5$ і зниження MVS на $\geq 50\%$), а також загальна ефективність, на думку пацієнтів і дослідників за вербальною оцінкою шкалою (стан поліпшився дуже, значно, трохи, не поліпшився, погіршився). До того ж чотири вегетативні супутні симптоми (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) та інші супутні симптоми (шум у вухах, погіршення слуху, погіршення зору, відчуття закладеності вух, головний біль) пацієнти оцінювали за 5-бальною ВАШ, як і симптоми запаморочення.

Чотири вегетативні симптоми об'єднували у середню оцінку вегетативних супутніх симптомів (CSveg). Аналіз у підгрупах виконували для первинної кінцевої точки ефективності (зміна MVS через 4 тижні) щодо категорій віку (< 65 років / ≥ 65 років) і статі (чоловіки / жінки).

Оцінювання безпеки ґрунтувалося на частці пацієнтів, які повідомляли про побічні реакції. Крім того, пацієнти та дослідники визначали переносимість лікування за допомогою 4-бальної вербальної оцінної шкали (як дуже хороша, хороша, помірна, погана).

Статистичний аналіз

Дослідження ефективності загалом ґрунтувалося на популяції пацієнтів, що мали намір лікуватися (ITT): усі рандомізовані пацієнти, які брали участь у дослідженні принаймні до 1-го контрольного візиту. Первинну кінцеву точку ефективності (зміна MVS після 4-тижневого лікування) також проаналізували для протокольної популяції (PP): пацієнтів, що не порушували жодних умов протоколу дослідження, які могли б мати значущий вплив на результат. Безпеку аналізували за даними всіх рандомізованих пацієнтів, які приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Для кількісних первинних і вторинних змінних ефективності виконували коваріаційний аналіз (ANCOVA), щоб визначити попарні відмінності між групами лікування. Аналіз підгруп теж виконували за допомогою ANCOVA (із поправкою на базове значення MVS).

Значення p розраховували для відмінностей між підгрупами в кожній групі лікування за допомогою критерію χ^2 -квадрат.

Результати дослідження

Вибір і характеристики досліджень

Із десяти подвійних сліпих РКД (за участю 1281 пацієнта), у яких досліджували ефективність комбінації фіксованих доз, чотири відповідали визначеним критеріям прийнятності. Поточний метааналіз загалом охоплював дані 795 пацієнтів (популяція ITT-аналізу), які використовували для оцінювання безпеки комбінації фіксованих доз. Популяція пацієнтів, що отримували лікування згідно з протоколом, налічувала 779 осіб, 30 із них вибули, а 42 мали порушення протоколу. Отже, PP-популяція становила 723 особи.

Власне, усі чотири дослідження виконували із січня 1993 р. до квітня 2015 р. у 15 центрах і мали майже ідентичний дизайн порівняння ефективності та безпеки комбінації фіксованих доз (20 мг цинаризину / 40 мг дименгідринату) і цинаризину (50 мг), дименгідринату (100 мг) або плацебо (Pytel et al., 2007); цинаризину (20 мг) або дименгідринату (40 мг) (Hahn et al., 2011); бетагістину димезилату (12 мг) (Cirek et al., 2005); бетагістину дигідрохлориду (16 мг) (Scholtz et al., 2019).

Учасники дослідження, виключно амбулаторні пацієнти, були відібрані відповідно до дуже схожих критеріїв включення та виключення й отримували одну таблетку досліджуваного препарату тричі на добу протягом 4 тижнів. Пацієнти проходили обстеження перед початком лікування, через 1 і 4 тижні відповідно.

Популяція пацієнтів

Популяція пацієнтів у чотирьох дослідженнях охоплювала дорослих чоловіків та жінок європеїдної раси із центральним та/або периферичним вестибулярним запамороченням, які оцінили інтенсивність принаймні одного із шести спонтанних симптомів запаморочення як середню або вищу (≥ 2 бали за 5-бальною ВАШ).

Істотних відмінностей між групами лікування не виявлено. В усіх залучених до дослідження групах більшість учасників — жінки (61,1 %), середній вік пацієнтів становив 52,1 року; між групами відбувався рівномірний розподіл за показниками маси тіла ($p = 0,078$) і зросту ($p = 0,684$), але не за індексом маси тіла (ІМТ) ($p = 0,006$). Більшість учасників до залучення до окремих досліджень у середньому впродовж 32 місяців страждали від периферичного вестибулярного запаморочення (57,3 %), яке класифікували як «отогенне запаморочення» (Cirek et al., 2005), «комплексу симптомів Мен'єра», «інших периферичних запаморочень» або «лабіринтової дисфункції» (Scholtz et al., 2019).

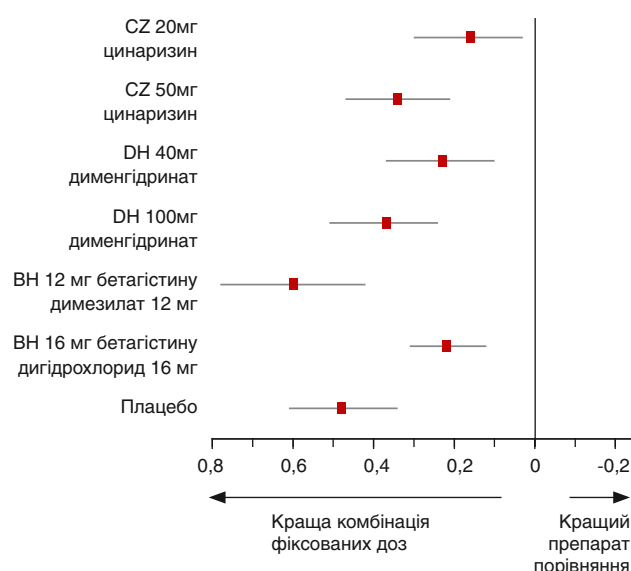
Зокрема, у пацієнтів із «центральною запамороченням» (12,9 %) було діагностовано церебральний атеросклероз, транзиторну ішемічну атаку та судинну енцефалопатію. У решти пацієнтів (29,8 %) спостерігалися ознаки як центральних, так і периферичних вестибулярних розладів, як-от неуточнених розладів вестибулярної функції та вертебробазиллярної недостатності.

Раніше отримували препарати проти запаморочення 274 пацієнти (35,2 %). Супутні захворювання (переважно артеріальну гіпертензію) мали 43,1 % пацієнтів, 37,6 % отримували засоби для їх лікування, переважно серцево-судинні препарати (26,7 %), як-от β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори кальцієвих каналів.

Ефективність лікування

Загальне зменшення симптомів запаморочення через 4 тижні коливалося приблизно від 73 % (фіксована комбінація) до 31 % (бетагістину димезилат 12 мг).

Комбінація фіксованих доз була значуще ефективнішою, ніж кожен із препаратів порівняння, як через один, так і через чотири тижні. Відмінності у скоригованих зважених середніх значеннях зміни MVS від початкового рівня до 4-го тижня для комбінації фіксованих доз



Примітки: MVS — середнє значення бальної оцінки запаморочення за валідованою комбінованою шкалою; відрізки біля квадратів — 95 % довірчі інтервали.

Рисунк. Скориговані зважені середні значення зміни MVS від початкового рівня до 4-го тижня для комбінації фіксованих доз проти монотерапії

Адаптовано згідно з A.W. Scholtz et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg in the treatment of patients with vestibular vertigo: an individual patient data meta-analysis of randomised, double-blind, controlled clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2022 Sep. Vol 42, № 9. P. 705–720.

проти кожного окремо препарату порівняння разом із 95 % ДІ зображено на рисунку.

Середнє зниження MVS від початкового рівня до 4-го тижня у групі застосування комбінації фіксованих доз цинаризину / дименгідринату виявилося значно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Відмінності за методом найменших квадратів порівняно з комбінацією фіксованих доз коливалися від 0,16 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,03–0,30; $p = 0,017$) для цинаризину (20 мг) до 0,60 (95 % ДІ 0,42–0,78; $p < 0,001$) для бетагістину димезилату (12 мг) на користь комбінації. Крім того, після 4 тижнів лікування у групі застосування комбінації фіксованих доз повністю звільнилися від симптомів (MVS = 0) 74 пацієнти (24,7 %), що є значно більшою часткою, ніж у будь-якій групі порівняння.

Майже 70 % пацієнтів, які отримували комбінацію фіксованих доз, наприкінці терапії не мали ознак запаморочення (або вони були лише незначними) (MVS $\leq 0,5$). Цей результат значуще кращий, ніж лише 24,1 % у групі застосування плацебо та 29–55 % в інших групах лікування ($p < 0,05$ у всіх випадках). Крім того, частка пацієнтів зі значущою редукцією симптомів запаморочення (щонайменше на 50 %) також була вищою для комбінації фіксованих доз (майже 79 %) проти інших методів лікування (за винятком цинаризину 20 мг, $p = 0,132$).

Аналіз у підгрупах за віком (< 65 / ≥ 65 років) і статтю виконували, щоб дослідити можливий вплив цих демографічних параметрів на ефективність лікування запаморочення. Зокрема, не виявлено суттєвих відмінностей щодо ефективності в жодній із груп лікування.

Середня оцінка вегетативних супутніх симптомів (CSveg) (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) помітно поліпшилася під час 4-тижневого лікування комбінацією фіксованих доз (скориговане зважене середнє

значення зміни MVS проти початкового рівня -0,95, ДІ від -1,0 до -0,9). За цим показником не було суттєвих відмінностей для дименгідринату 40 мг (-0,96, ДІ від -1,07 до -0,84) і бетагістину дигідрохлориду (16 мг) (-0,88, ДІ від -0,95 до -0,80), але отримано значущі відмінності порівняно з усіма іншими препаратами ($p < 0,001$).

Загальні оцінки ефективності лікування через 4 тижні переважно відповідали результатам для первинної кінцевої точки. У групі застосування комбінації фіксованих доз цинаризину / дименгідринату 71,0 % пацієнтів мали оцінку «стан дуже поліпшився» або «стан значно поліпшився» порівняно з групами приймання цинаризину 50 мг (65,4 %), цинаризину 20 мг (63,4 %), бетагістину дигідрохлориду 16 мг (62,8 %), плацебо (51,9 %), дименгідринату 40 мг (48,3 %), дименгідринату 100 мг (43,6 %) і бетагістину димезилату 12 мг (31,0 %).

Наприкінці лікування 30,7 % пацієнтів, які отримували комбінації фіксованих доз, мали оцінку «стан дуже поліпшився»; відповідні частки пацієнтів у групах порівняння коливалися від 17,5 % (для бетагістину дигідрохлориду 16 мг) до 6,9 % (для дименгідринату 40 мг).

Безпека й переносимість

Усі досліджувані препарати учасники дослідження переносили добре. Із 795 рандомізованих осіб лише 55 (6,9 %) повідомили про 75 несерйозних побічних ефектів. Жодних серйозних небажаних явищ не виявлено.

Найпоширенішими побічними реакціями були: сонливість (3,4 %), погіршення пам'яті (0,9 %), головний біль (0,2 %), біль у животі (0,5 %) і сухість у роті (0,3 %). Передчасно припинили дослідження через побічні ефекти 19 пацієнтів (2,4 %). Близько 95 % учасників (група застосування цинаризину / дименгідринату — 97,9 %) оцінили переносимість досліджуваних препаратів як «хорошу» або «дуже хорошу».

Обговорення

На думку A.W. Scholtz et al., отримані дані є додатковими доказами успішного лікування запаморочення, спричиненого центральними та/або периферичними вестибулярними розладами, за допомогою комбінації фіксованих низьких доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг).

Лікування такою комбінацією сприяло значно ефективнішій редукції симптомів запаморочення, ніж різні стандартні засоби, які нині використовують у монотерапії тричі на добу, як-от цинаризин (50 мг), дименгідринат (100 мг) і дві різні форми бетагістину (димезилат 12 мг, дигідрохлорид 16 мг).

Фіксована комбінація містить два активні компоненти: цинаризин і дименгідринат, причому перший є антагоністом кальцію, що діє переважно на вестибулярні волоскові клітини периферичної вестибулярної системи, а другий — антигістамінним препаратом, який переважно діє на вестибулярні ядра (у довгастому мозку) центральної вестибулярної системи. Вважається, що цей подвійний спосіб дії відповідає за вищу ефективність фіксованої комбінації порівняно з монотерапією одним активним компонентом — цинаризином або дименгідринатом, — а також структурним аналогом гістаміну бетагістином,

який, як передбачається, має переважно периферично-вестибулярну дію. Вік і стать пацієнтів, тривалість запаморочення та попереднє лікування не мали суттєвого впливу на ефективність застосованої терапії.

Окрім первинного аналізу ефективності, результати аналізу відповіді продемонстрували клінічно значущі покращення симптомів запаморочення за допомогою трьох різних категорій. Терапія комбінацією фіксованих доз сприяла повній ремісії приблизно в одного із чотирьох пацієнтів (24,7 %), а ще 45,2 % учасників цієї когорти мали лише незначні скарги наприкінці 4-тижневого лікування (результати значуще кращі, ніж для будь-якого з компараторів).

Клінічну значущість поліпшення стану також відображають загальні оцінки ефективності лікування. Зокрема, 71,0 % учасників групи застосування комбінації цинаризину / дименгідринату сприймали терапевтичний ефект як «значне поліпшення стану» або «дуже значне поліпшення стану». Це значуще кращий показник, ніж для більшості препаратів порівняння (за винятком цинаризину 20 мг).

A.W. Scholtz et al. зазначають, що досліджувана популяція була досить гетерогенною і охоплювала пацієнтів із центральним, периферичним або комбінованим центральним / периферичним запамороченням.

У разі відомої етіології лікування основного вестибулярного розладу (розладів), безумовно, є найкращим варіантом терапії. Проте часто це неможливо через складність основної патології та неможливість встановлення точного діагнозу.

Симптоматичне лікування є важливим і єдиним варіантом терапії за невідомої етіології, і засобом підтримувальної терапії на додаток до специфічного лікування у разі відомої етіології. Воно має першочергове значення для полегшення повсякденної діяльності та забезпечення відповідних реабілітаційних заходів.

Особливо актуально це для осіб похилого віку, які часто мають багатофакторні розлади і високий ризик падіння з потенційно серйозними травмами, підвищений рівень захворюваності та смертності.

Вирішити ці питання допомагає застосування комбінації фіксованих дозувань цинаризину / дименгідринату, яка сприяє зменшенню симптомів запаморочення завдяки регуляції передачі вестибулярного сигналу, значною мірою незалежно від основного вестибулярного розладу, і до того ж добре переноситься.

Висновки

За результатами метааналізу, здійсненого A.W. Scholtz et al., отримано додаткові доказові дані того, що лікування комбінацією фіксованих доз цинаризину та дименгідринату сприяє ефективному та клінічно значущому поліпшенню стану пацієнтів із запамороченням, спричиненим різними видами вестибулярних розладів.

Крім того, завдяки хорошій переносимості таку комбінацію можна розглядати як корисну (навіть кращу) терапевтичну альтернативу іншим застосовуваним нині препаратам проти запаморочення.

Підготувала **Наталія Купко**

ТРАВМАТИЧНА спадщина поколінь

Яель Данієлі,
Організація Об'єднаних Націй, Міжнародна організація допомоги жертвам, м. Нью-Йорк;
Ірина Майдан,
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Спадщина страждань багатьох поколінь так само стара, як і людство, і є невід'ємною частиною нашого розуміння історії людства. Передане словом, ділом — навіть мовчанням — записувалося, споглядалося та досліджувалося як усно, так і письмово у всіх суспільствах, культурах і релігіях, а також аналізувалося в багатьох вимірах ученими з багатьох дисциплін. Включивши дослідження, проведені в понад 30 популяціях із усього світу, до нашого Міжнародного довідника зі спадщини травм багатьох поколінь, ми дійшли висновку, що це універсальне явище. У літературному огляді 2014 року про наслідки насильницьких конфліктів для цивільних осіб та їхніх дітей, зокрема тих, які ще не народилися, використовували такі ключові слова для пошуку: «між поколіннями», «багатьох поколінь», «трансгенерації», «між поколіннями» або «довгострокові».

Результат пошуку становив близько 600 тис. публікацій. Механізми передачі варіюють від біологічних, психологічних, сімейних до соціокультурних і політичних. Опис і пояснення обмежені вибраними вимірами і теоретичною орієнтацією. Режим передачі не виключають один одного; імовірно, для більшості осіб вони відображають певний перехрест та кумулятивний ефект.

На жаль, час доповіді не дозволяє переглянути багато відповідних досліджень, але значна частина робіт останніх років зосереджена на генетиці та епігенетиці.

Травма, ідентичність та комплексна взаємодія множинних систем

Попри те, що дослідження впливу масивної травми на нащадків тих, хто пережив Голокост, були широко досліджені, вони мали неоднозначні результати. За власної спроби розібратися в удаваних протиріччях наша схема вичерпно описує складну природу переживання серйозної травми та різноманітні способи адаптації до життєвих викликів після її впливу.

Як показано на рисунку 1, основними рисами цієї структури є її зосередженість на самості / ідентичності, багатовимірності, повсюдній змові мовчання після травми та безперервності / розриві. Ідентичність індивіда охоплює складну взаємодію багатьох сфер або систем, додаючи, але не обмежуючи, біологічну, внутрішньопсихічну, сімейну, громадську, економічну, культурну, національну та міжнародну складову (рис. 2).

Ці системи динамічно співіснують у часовому вимірі, уможливаючи безперервну концентуалізацію життя від минулого через теперішнє до майбутнього.

Вплив травми викликає розрив, стан «застрягання» у цьому вільному потоці. Ступінь розриву, фрагментації та дезорієнтації частково визначається часом, тривалістю, масштабом і значенням травми для індивіда, але також механізмами виживання та стратегіями, які використовують для адаптації до травми. Ступінь розриву ще більше посилюється «травмою за травмою» — реакцією інших, наприклад, суспільною байдужістю, уникненням і запереченням досвіду та реакцій тих, хто вижив. У різних місцях ми глибоко вивчали цю всеосяжну *посттравматичну змову / мовчання*. Н. Keilson назвав це явище третьою травматичною послідовністю у дітей, які пережили Голокост; Symonds — другою раною в контексті злочину; інші — стрес після повернення додому ветеранів В'єтнаму, щоб пояснити його згубні наслідки для тих, хто вижив, та їхніх нащадків.

Передача травми між поколіннями

Результат травми може зробити жертву / особу, яка її пережила, вразливою — особливо до подальших розривів — протягом усього життєвого циклу (рис. 3).

Це також може перетворити негайну реакцію на травму на хронічну. У крайньому випадку стратегії виживання узагальнюють спосіб життя і стають стійкими *посттравматичними адаптаційними стилями (ПАС)*. Ці стилі охоплюють ті внутрішньосімейні та міжособистісні психологічні та поведінкові механізми подолання, виживання та захисту, які жертва / потерпілий прийняла як стратегії виживання під час і після травми. Вони стають невід'ємною частиною особистості постраждалого, репертуару захисту чи сили характеру, погляду на себе, інших і світ — способу існування у світі постраждалого.

Ці стилі адаптації також формують стилі батьківства та сімейне життя постраждалих і, своєю чергою, чинять вплив на виховання їхніх дітей, емоційний розвиток, ідентичність і їх переконання щодо них самих, своїх однолітків, суспільства та світу, в такий спосіб стаючи міжпоколінними. Тобто стилі [фіксації] адаптації батьків є біопсихосоціальним середовищем дитини, яке в кінцевому підсумку позначається на тяжкості *репаративних адаптаційних впливів (РАВ)* дитини.

Отже, наша робота полягала в тому, щоб з'ясувати, чи підтвердять дані цю теорію впливу кількох поколінь. Для нас важливим питанням було не те, чи мають діти тих, хто вижив, проблеми з психічним здоров'ям — певно, деякі мають, а деякі ні — а скоріше, хто з них має проблеми з психічним здоров'ям.

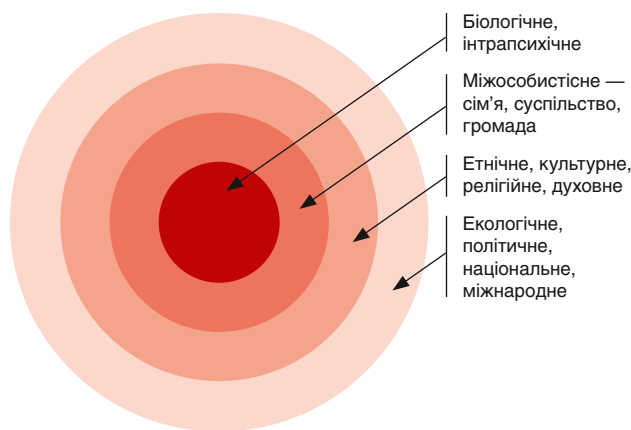


Рисунок 1. Ідентичність: комплексна взаємодія багатьох систем

Матеріали та методи дослідження

Дослідження посттравматичних адаптаційних стилів батьків та репаративних адаптаційних впливів дітей

Щоб зібрати дані, спочатку необхідно було створити вимірювання цих різних конструкцій, які були спеціально адаптовані до нащадків. Щоб підтвердити ці показники, ми з колегами провели дослідження приблизно 500 дорослих дітей постраждалих, які заповнили онлайн-опитувальники.

Опитувальник (DanieliInventory) уміщував три частини. У частині I вимірювали посттравматичні адаптаційні стилі батьків, як їх сприймають їхні діти для кожного з батьків.

Як показано на рисунку 4, дослідницький факторний аналіз ПАС дав три чинники вищого порядку, що відображають інтенсивність стилю жертви, стилю заціпеніння та стилю бійця. Дані виявили чіткі відмінності між цими трьома стилями.

Стиль жертви характеризувався як застрягання в розриві травми, емоційна мінливість і надмірна опіка, *стиль оніміння* — емоційна відстороненість, змова мовчання в сім'ї та нетерпимість до слабкості, а *стиль бійця* — цінування та підтримка єврейської ідентичності та цінування майстерності й справедливості.

Ці шкали виявили високу надійність, як засвідчили показники внутрішньої узгодженості та міжмовної конгруентності. Опитування виконували англійською та івритом (із 495, 78 % — англومовні; 20 % — іврит).

Частина II опитувальника (Репаративні адаптаційні впливи, РАВ) визначала сприйняття себе дітьми тих, хто пережив Голокост (рис. 5).

Ця конструкція виражає основну, можливо несвідому, мотивацію другого покоління скасувати та виправити минуле та зцілити своїх батьків і себе. Ми обрали слово «впливи», щоб позначити як їхню множинність, так і їхню динаміку між поколіннями.

Аналіз 58 початкових пунктів опитувальника дав остаточну шкалу із 36 пунктів, яка має гарну внутрішню узгодженість ($\alpha = 0,91$) і конгруентність між версіями англійською та івритом ($Q = 0,95$).

Як видно на рисунку 5, РАВ відображає зазначену нащадками непевненість у власній компетентності, репаративній захисній поведінці, потребу в контролі,

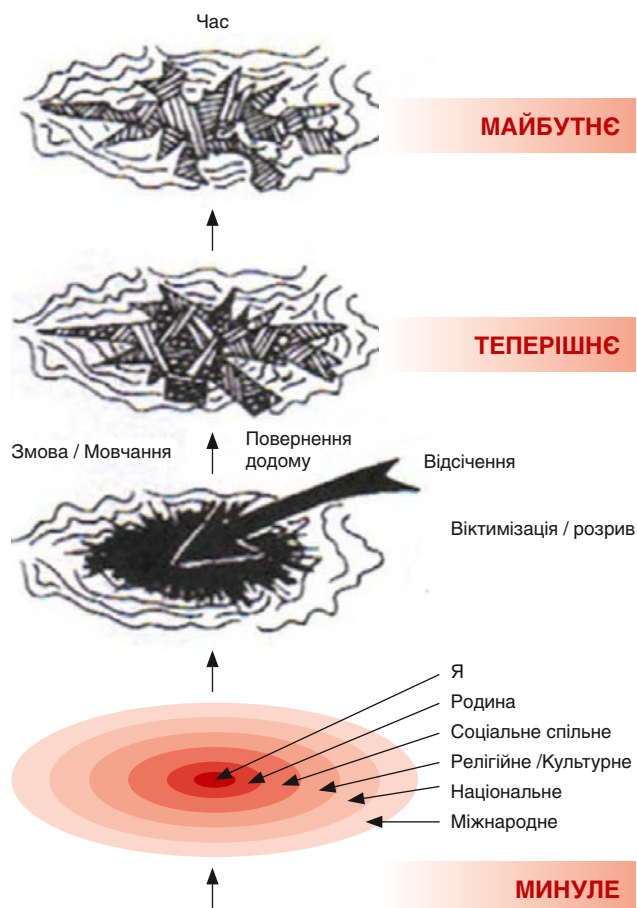


Рисунок 2. Взаємодія багатьох сфер або систем ідентичності індивіда

Адаптовано згідно з Danieli Y. International handbook of multigenerational legacies of trauma. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishing Corporation; Now Springer Publishing Company. Available also as an ebook at. 1998. URL: <http://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4757-5567-1>.

одержимість Голокостом, захисні психосоціальні обмеження і незрілу залежність. У підвибірці учасників, які також були оцінені за допомогою структурованого клінічного інтерв'ю щодо розладів за DSM-VI (SCID), ступінь РАВ був сильно пов'язаний з імовірністю відповідності критеріям психічного розладу.

Коли репаративні адаптаційні впливи були високими, майже половина учасників відповідала критеріям одного або кількох розладів. Це порівнюється з лише 8 % відповідності критеріям, коли рівень інтенсивності репаративних адаптаційних впливів був низьким. Серед досліджуваних розладів, визначених SCID, найчастіше зустрічався генералізований тривожний розлад (ГТР), за яким йшли великий депресивний епізод (ВДР) і посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Лише дві змінні незалежно передбачали ці розлади: вік нащадків (молодші нащадки мали вищий ризик) та РАВ.

Стил батьків також корелювали з наявністю розладу: тяжкість РАВ у нащадків була сильно пов'язана зі стилем жертви батьків і, меншою мірою, зі стилем заціпеніння батьків. Вплив матері на дітей був сильнішим, але свій внесок мали і стиль матері, і батька.

Найшкідливішою для дитини була ситуація, коли і мати, і батько мали інтенсивний стиль жертви. Цей ефект є центральним для нашої гіпотетичної моделі, зображеної на рисунку 6.

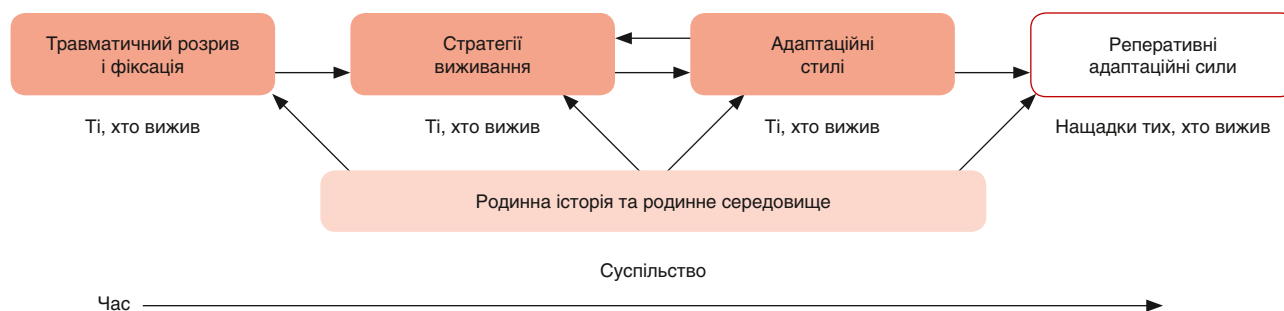


Рисунок 3. Передача травми між поколіннями

У частині III опитувальника зібрано інформацію про сімейну історію та динаміку в чотирьох поколіннях. Ці запитання були важливими, оскільки допомогли нам створити модель, у якій сімейна історія та сімейне оточення передбачають стилі посттравматичної адаптації, які, своєю чергою, передбачають репаративні адаптаційні впливи дітей. Попередній аналіз частини III допоміг нам визначити найбільш впливові компоненти для подальшого аналізу (рис. 7).

Двома найбільш впливовими компонентами сімейної історії були вікова категорія матері (дитина, підліток / доросла) і характер досвіду Голокосту батьків, зокрема перебування в гетто, трудових та/або концентраційних таборах, переховування та/або втеча.

Сімейне оточення охоплювало:

- 1) соціальне середовище після Голокосту: соціокультурне середовище (проживання в Ізраїлі чи Північній Америці) і соціально-економічний статус;
- 2) конфігурацію сім'ї, особливо те, чи один або обидва батьки вижили (так званий ефект подвійної дози, Kellermann);
- 3) соціальна підтримка / належність, наприклад, вижили батьки, бабусі та дідусі або всі, а також розмір сім'ї та належність до постраждалих та єврейських груп;
- 4) безперервність, зв'язки між поколіннями, які допомагають постраждалим та їхнім дітям зберігати ідентичність, попри розриви в багатьох сферах і системах.

Ми припустили, що вплив сімейної історії та сімейного оточення на нащадків буде непрямим. Це означає, що вони діють через інтенсивність стилю жертви батьків. А це, своєю чергою, чинить вплив на РАВ нащадків. Іншими словами, ефект іде через батьків до дитини. Дані значною мірою підтверджують цю модель.

Одним із найвпливовіших непрямих ефектів були соціокультурні умови. Учасники, які виросли в Ізраїлі,

досягли кращих результатів, ніж ті, хто мешкав у Північній Америці. Їхні батьки мали менш інтенсивний стиль жертви, а нащадки мали нижчий РАВ. Цей результат свідчить про те, що ізраїльське середовище компенсувало або нейтралізувало деякі несприятливі наслідки розриву. Три із чотирьох показників ідентичності, зокрема розірвані зв'язки між поколіннями, мали сильніший вплив у Північній Америці, ніж в Ізраїлі.

Більшість із тих, хто пережив Голокост, оселилися в Ізраїлі та Північній Америці. Хоча обидва соціокультурні середовища пропонували нове життя, Ізраїль символізував тисячолітню безперервність і оновлення єврейської ідентичності.

Проте всі наслідки середовища були непрямими. Вони мали вплив на дітей лише тому, що вплинули на батьків. Тільки одна фонові зміни мала як прямий, так і опосередкований вплив на дитину: розрив зв'язків між поколіннями. Це означає, що вони були шкідливими для нащадків у спосіб, який перевищував їхній вплив на батьків, що зробило їх загалом найвпливовішою фонові зміною, яку ми вивчали (рис. 8.)

Результати дослідження

Це дослідження емпірично продемонструвало, що досвід тих, хто пережив Голокост, та життєві обставини після нього насправді чинять вплив на їхніх дітей. Важливе питання, яке турбувало сферу дослідження передачі травми між поколіннями протягом п'яти десятиліть, як саме це відбувається? Відбувається це переважно через посттравматичний адаптаційний стиль батьків.

Як зазначалося вище, ми вважаємо, що опитувальник Даніелі може сприяти дослідженню як механізмів, так і модераторів передачі. У поєднанні з аналізом стабільних епігенетичних маркерів, як-от метилювання ДНК, опитувальник Даніелі демонструє значну ефективність

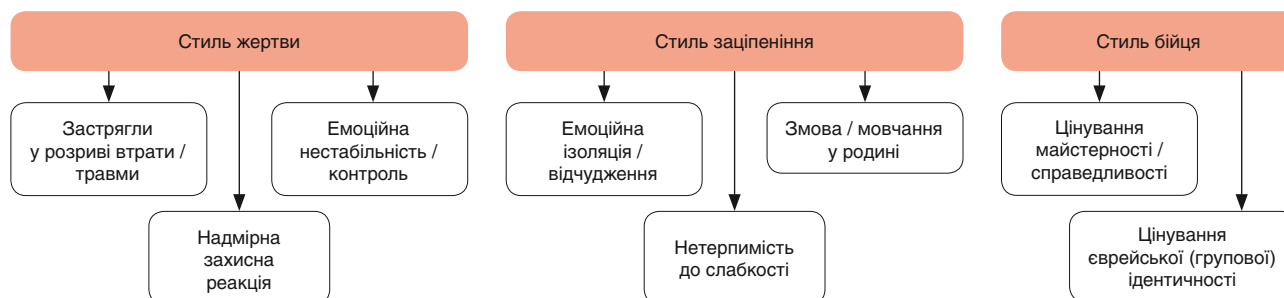


Рисунок 4. Стилi посттравматичної адаптації батьків (чинники вищого та нижчого гатунку)

Адаптовано згідно з Y. Danieli et al. The Danieli inventory of multigenerational legacies of trauma, part I: Family adaptational styles. *Journal of Psychiatric Research*. 2015 Vol. 68. P.167–175.

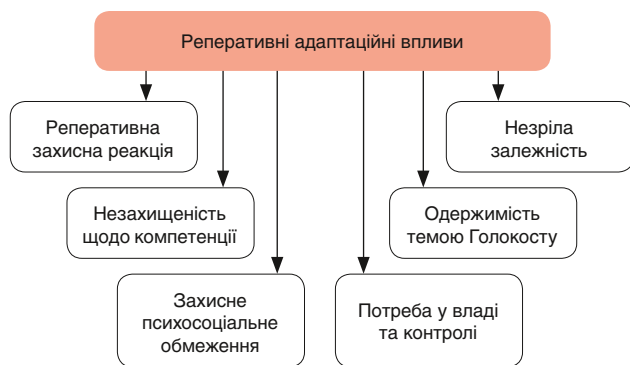


Рисунок 5. Реперативні адаптаційні впливи дорослої дитини (чинники вищого та нижчого ґатунку)

Адаптовано згідно з Danieli Y. et al. The Danieli inventory of multigenerational legacies of trauma, Part II: Reparative Adaptational Impacts. *American Journal of Orthopsychiatry*. 2015. Vol. 85, № 3. P. 229–237.

порівняно з наявною практикою використання доступних особистісних шкал, призначених для загального населення.

Так, за даними сімейної історії, місцезнаходження було найтіснішим чином пов'язане з інтенсивністю стилю жертви батьків, що вижили, і, як наслідок, мало найсильніший непрямий вплив на їхніх нащадків. Проте наслідки сімейного оточення після Голокосту були сильнішими, ніж сімейна історія. Загалом ці висновки свідчать про множинний характер впливу на батьків та від батьків, що вижили. Щоб зрозуміти дітей постраждалих, нам потрібно знати набагато більше про їхнє сімейне життя, ніж те, як вижили батьки, вікову когорту та досвід Голокосту (травми). Згідно з теорією Яель Даніелі, наше дослідження рішуче підтримує багатовимірний підхід до оцінювання посттравматичного статусу людини.

Серед різноманітних стосунків у сімейному середовищі виділялися два. Перше полягало в тому, що життя в Ізраїлі виявилось відновлювальним. Хоча як Ізраїль, так і Північна Америка запропонували нове майбутнє для тих, хто вижив, особливо порівняно з перебуванням у Німеччині, і попри пов'язані з Голокостом та інші поточні труднощі, Ізраїль мав унікальну можливість пом'якшити багато довгострокових наслідків травми Голокосту.

Як зауважив Solomon, в Ізраїлі Голокост був «спадщиною всіх», і ізраїльтяни, які вижили, знайшли сенс у відтворенні та підтримці стародавньої / нової єврейської держави та активному захисті її виживання.

Другим ключовим відкриттям були очевидні захисні ефекти безперервності, концепції життя, яка охоплює минуле, теперішнє та майбутнє. У нашому дослідженні обидва показники безперервності (розірвані зв'язки між поколіннями та спадкоємність у релігійній належності / практиці між поколіннями) мали непрямий вплив: чим більша спадкоємність, тим нижча інтенсивність стилю жертви у батьків і, своєю чергою, нижчі репараційні адаптаційні впливи дитини.

Розірвані зв'язки поколінь мали, крім того, прямий вплив, даючи найбільший загальний ефект з усіх незалежних змінних. Крім того, певні обставини, що вказують на соціальну підтримку / належність, зокрема, виживання / присутність матері та розширеної родини, що вижила, ймовірно, сприяли безперервності сім'ї.



Рисунок 6. Гіпотетична модель, яку можна перевірити



Рисунок 7. Протестована модель шляху (впорядкована на підставі попередніх аналізів)

Адаптовано згідно з Danieli Y. et al. Multigenerational legacies of trauma: data-based integrative modeling of the what and how of transmission. *American Journal of Orthopsychiatry*. 2016. Vol. 86, № 6. P. 639–651.

Дійсно, більше відчуття спадкоємності з єврейською історією може бути ще одним захисним чинником, який надає життя в Ізраїлі.

Можливо, більше, ніж будь-яка інша концепція, яку ми вивчали, розірваний зв'язок поколінь відображає розрив і трагедію, властиву Голокосту. Для тих, хто пережив Голокост, знищення нацистами сімей і громад було критичним позасімейним досвідом, який лежав в основі розвитку адаптаційних стилів жертви, які через подальшу внутрішньосімейну динаміку чинили негативний вплив на їхніх дітей.

Крім того, розірвані зв'язки між поколіннями стали інтрапсихічним уявленням нащадків про розрив, що мало вплив на них не лише опосередковано через внутрішньосімейні процеси передачі, але й безпосередньо як інтерналізований розрив внаслідок Голокосту.

Дійсно, діти з таких сімей, пам'ятаючи історію війни своїх батьків і загиблих сімей «лише по шматочках», засвідчували постійну психологічну присутність Голокосту вдома, у деяких випадках повідомляючи про те, що засвоїли всеохопний досвід Голокосту через «осмос».

Попри те, що вони народилися після такої величезної травми в суспільствах, охоплених змовою мовчання від них, проте, очікувалося, що вони знову вкоріняють сімейне дерево, просякнуте вбивствами, смертями та втратами, і заново розпочнуть здоровий цикл поколінь, рідко думаючи про вбитих батьків як і про своїх



Рисунок 8. «Зріз» моделі

власних бабусь та дідусів. Зокрема, зосередження думок виключно на клінічних діагнозах як наслідках зменшує наші шанси зрозуміти повноту і життєве значення проблем, занепокоєнь і світогляду нащадків осіб, які пережили травму.

Висновки

Висновки нашого дослідження підтверджують декілька конкретних рекомендацій щодо посилення клінічних і громадських втручань щодо постраждалих та їхніх нащадків.

Перша рекомендація полягає в тому, щоб взяти повний анамнез травми за кілька поколінь як рутинну частину збору анамнезу та діагностичних оцінок. Сам опитувальник Даніелі, який був розроблений переважно як дослідницький інструмент, міг би допомогти клініцистам у визначенні та вивченні основних рис, значень і коренів життєвого досвіду, емоцій, поведінки, ставлення, світогляду та стосунків постраждалих і нащадків.

Уже під час збору анамнезу, згідно з принципом інтеграції можна побачити можливі терапевтичні модальності або інтервенції. Хоча точний діагноз, звичайно, важливий для належного лікування, систематичне дослідження репаративних адаптаційних впливів, що лежать в основі психічного дистресу та дисфункції, може краще слугувати для складання планів лікування.

Із когнітивно-поведінкової точки зору, наприклад, багато тверджень у нашій шкалі можна охарактеризувати як неадаптивні думки («Моя перша реакція на нове завдання: я не можу», «Я хвилююся, що інші будуть дивитися на мене зневажливо»), які піддаються технікам когнітивної реструктуризації.

У ширшому плані наш проєкт вказує на потребу клініцистів, які працюють із цією групою населення, визначити та дослідити значення та коріння життєвого досвіду своїх пацієнтів.

Але поєднання терапевтичних модальностей особливо корисне під час роботи над довгостроковими та міжгенераційними наслідками віктимізації. Головною терапевтичною метою є усвідомлена інтеграція розриву та переривань.

Друга рекомендація — побудувати генеалогічне дерево з кількох поколінь. Хоча це може викликати гостре відчуття болю та втрати, воно слугує для відтворення відчуття безперервності та узгодженості, пошкоджених травматичною спадщиною. Однією із неocenених переваг дослідження генеалогічного дерева є те, що воно відкриває спілкування в сім'ях і між поколіннями та дає змогу працювати над токсичними сімейними таємницями. Незалежно від того, чи можлива сімейна терапія, і незалежно від використання терапевтичного методу, осіб і сім'ї слід розглядати в контексті їхніх розривів і безперервності, а також їхніх внутрішньоособистісних, міжособистісних і релігійних / культурних аспектів ідентичності.

Більш широка, **третьа рекомендація** полягає в тому, щоб порушити мовчання про травматичний досвід у якомога більшій кількості контекстів — у сім'ї, громаді, суспільстві, нації та міжнародному співтоваристві.

Наше дослідження акцентує на потребі в допомозі та вивченні масово травмованих осіб як на їхніх «батьківщинах», так і у відповідних країнах, що приймають біженців і в їхніх діаспорах. Тому завданням клінічної, дослідницької та соціальної політики є прийняття багатовимірної, міждисциплінарної (і багатогалузевої), тривалої, інтегративної структури при розробленні та вивченні довго- і короткострокових програм втручання, реабілітації та профілактики.

Наші висновки також мають значення для громадського впливу. Процеси зцілення, які лежать в основі спостережуваних ефектів сімейного середовища, є податливими, допомагаючи тим, хто вижив, відновити сенс, мету, ідентичність, зв'язок минулого, теперішнього та майбутнього, а також прив'язаність до спільноти та місця.

Релігійні інституції, вчителі, громадські лідери, клініцисти, політики, засоби масової інформації та спонсори мають доповнювати зусилля родини та друзів, щоб сприяти благополуччю величезної кількості жертв / потерпілих і (потенційних) нащадків у всьому світі, у такий спосіб запобігаючи руйнівній спадщині та захищаючи майбутні покоління.

Наше найважливіше завдання має полягати в тому, щоб зробити все можливе для навчання тих, хто має вплив на політику — на місцевому, національному, регіональному та міжнародному рівнях. Тоже, власне, необхідно переконати їх, що наслідки рішень, які вони приймають часто з погляду на короткострокові міркування, можуть не тільки бути довічними, але також розрахованими на кілька поколінь, і різко контрастувати з їхньою риторикою про безпечний світ і краще місце для нашого та майбутніх поколінь.

Питання полягає не лише в тому, скільки ресурсів вони виділяють на допомогу жертвам і як вони витрачаються, а й у незліченних багатовимірних витратах — економічних, психосоціальних, освітніх, політичних тощо. Із часом і протягом поколінь проблеми виникнуть, якщо жертвами / потерпілими, їхні сім'ями, громадами та націями не будуть у належний спосіб займатися.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО припинення лікування опіоїдними аналгетиками

Для лікування болю часто призначають тривалу терапію опіоїдами. Зменшення їх дози або припинення приймання може стати складним процесом, навіть якщо потенційна шкода продовження такої терапії переважає передбачувану користь. До вашої уваги представлено огляд клінічних настанов зі скасування приймання опіоїдних аналгетиків, оснований на доказах, які розробила міждисциплінарна група та схвалила Національна рада з охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії (NHMRC, 2023). Рекомендації зосереджені на безпечному та ефективному зниженні дозування та припиненні застосування опіоїдів дорослими пацієнтами в межах надання первинної медичної допомоги, основні положення яких викладено у статті A.V. Langford et al. «Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations» видання *Med J Aust* (2023 Jul 17; 219 (2): 80–89).

Застосування опіоїдних аналгетиків: від ескалації до скасування

Біль і пов'язані з ним стани посідають чільне місце серед основних причин інвалідності та тягаря захворювань у всьому світі, причому що п'ятий дорослий віком від 45 років повідомляє про постійний, безперервний біль (GBD, 2020). Упродовж останніх десятиліть у світі спостерігається збільшення приймання рецептурних опіоїдів, які призначають для лікування болю, особливо в країнах Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР). Так, в Австралії понад 1,9 млн дорослих починають терапію опіоїдами щороку, причому більшість рецептів на первинній ланці медичної допомоги виписують для підтримувальної терапії хронічного болю неонкологічної природи (Lalic et al., 2019; Holliday et al., 2015). Хоча опіоїди є ефективним компонентом терапії гострого болю, вони можуть не забезпечувати довгострокового клінічного його полегшення або поліпшення функціональних показників порівняно з плацебо або неопіоїдними препаратами (Busse et al., 2018). До 80 % осіб, які приймають опіоїди ≥ 3 місяці, відчувають побічні ефекти (Kalso et al., 2004). Ескалація вживання опіоїдів і подальша їх шкода визнані проблемою на міжнародному рівні. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила про глобальну мету щодо зменшення серйозної шкоди, пов'язаної з прийманням ліків, якої можна уникнути, сформулювавши глобальне завдання «Ліки без шкоди» (WHO, 2017). Припинення приймання ліків — це процес зменшення їх дози або скасування застосування під наглядом медпрацівника для поліпшення клінічних результатів і розв'язання проблеми поліпрагмації, коли це є доцільним. Фахівці охорони здоров'я визнають, що припинення призначення опіоїдів — складний практичний процес (Langford et al., 2020).

Є нагальна потреба в основаних на доказах рекомендаціях щодо безпечного та ефективного зменшення дози та припинення лікування опіоїдами на первинній ланці медичної допомоги. Нові дані зв'язку між споживанням опіоїдів і передозуванням, випадками суїциду і кризами психічного здоров'я підтверджують потребу в додаткових рекомендаціях щодо припинення лікування цими засобами (Agnoli et al., 2021).

Одинадцять рекомендацій містять поради щодо того, коли, як і для кого слід розглянути можливість припинення приймання опіоїдів, зазначаючи необхідність урахування цілей, цінностей та вподобань кожного пацієнта. Рекомендованою цільовою популяцією є дорослі (≥ 18 років), яким призначають один або кілька опіоїдів для усунення будь-якого типу болю (наприклад, гострого, хронічного, зумовленого онкозахворюванням, болю наприкінці життя тощо). Пацієнти з розладами, пов'язаними зі вживанням опіоїдів, яким призначено опіоїдну замісну терапію, або ті, хто вживає заборонені опіоїди (наприклад, героїн), не є цільовою популяцією, хоча клінічні характеристики зазначених популяцій можуть збігатися. Цільовою медичною допомогою є первинне медичне обслуговування, однак поточні рекомендації можуть бути застосовані і для інших ланок її отримання. Для укладання цієї настанови застосовано систему класифікації, оцінювання, розроблення та експертизи рекомендацій GRADE щодо достовірності доказових даних (Schünemann et al., 2013).

Основні рекомендації

1. Пацієнтам, яким призначають опіоїдні аналгетики, на момент початку терапії слід розробити план щодо припинення їх приймання (консенсусна рекомендація).

План припинення застосування опіоїдних анагетиків має бути частиною узгодженої тактики лікування болю, зокрема приймання неопіоїдних засобів та/або немедикаментозної стратегії. Оптимізація відповідної неопіоїдної фармакотерапії може поліпшити ефективність лікування болю та сприяти «опіодозберігальному» ефекту. Слід розглянути можливість застосування неопіоїдної фармакотерапії та нефармакологічних стратегій, основаних на принципах доказової медицини, у разі, якщо це є доречним, та уникати розвитку залежності від опіоїдів. Перед початком застосування опіоїдів необхідно оцінити та обговорити з пацієнтом очікувану тривалість терапії та в разі потреби повідомити, що це буде обмежений у часі курс лікування, як правило, від кількох днів до кількох тижнів, та обговорити приймання налоксону за призначення опіоїдів.

2. Припиняти приймання опіоїдів для лікування хронічного неонкологічного болю слід за таких умов:

- немає загального та клінічно значущого поліпшення функціонування, якості життя або зменшення болю порівняно з вихідним рівнем
- бракує прогресу в узгоджених терапевтичних цілях
- серйозні або нестерпні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням опіоїдів, зокрема у фізичній, психологічній або соціальній сферах (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*).

План припинення лікування, узгоджений пацієнтом, та медпрацівником, може сприяти зниженню дози препарату або повному скасуванню його застосування.

3. Припиняти приймання опіоїдів в осіб, які застосовують їх для лікування хронічного болю після перенесеного онкозахворювання, слід за таких умов:

- немає загального та клінічно значущого поліпшення стану, якості життя чи зменшення болю порівняно з вихідним рівнем
- бракує прогресу в узгоджених терапевтичних цілях
- серйозні або нестерпні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням опіоїдів, зокрема у фізичній, психологічній чи соціальній сферах (*консенсусна рекомендація*).

Пацієнти, які перенесли онкологічне захворювання, можуть мати ризик його рецидиву або вторинних злоякісних новоутворень, тому слід ретельно оцінювати ці чинники.

4. Розглядати можливість скасування приймання опіоїдних анагетиків для лікування хронічного болю, слід за однієї з таких клінічних характеристик:

- супутні захворювання, які можуть збільшити ризик шкоди, пов'язаної з опіоїдами (як-от порушення дихання або апное уві сні, хронічне обструктивне захворювання легень)
- одночасне застосування лікарських засобів або речовин із седативним ефектом (бензодіазепінів, алкоголю, габапентиніоїдів, антипсихотиків та седативних антидепресантів)
- приймання опіоїдів у високих дозах (*консенсусна рекомендація*).

Приймаючи рішення щодо доцільності припинення терапії опіоїдами у представників популяцій із підвищеним ризиком шкоди, пов'язаної із застосуванням цих препаратів, медпрацівники мають брати до уваги клінічні результати. Слід розглянути реакцію пацієнта на опіоїди, зокрема, щодо функціонування, якості життя, характеру болю та побічних ефектів (*рекомендація 2*). Також необхідна оптимізація медикаментозного ведення супутніх захворювань і загальної схеми лікування, що допоможе зменшити / припинити приймання інших речовин, як-от бензодіазепіни чи алкоголь, на додаток до / замість скасування опіоїдних анагетиків (у пацієнтів, які приймають супутні ліки, слід переконатися, що це не призводить до збільшення вживання інших речовин зі шкідливим ефектом).

5. Слід уникати припинення лікування в пацієнтів, які приймають опіоїдні анагетики для зменшення болю або задишки наприкінці життя (*консенсусна рекомендація*).

Пацієнти, які приймають опіоїди, та особи, які їх доглядають, мають бути проінформовані щодо безпечного застосування опіоїдів та контролю пов'язаної з ними шкоди. У разі небажаної сплутаності свідомості, опіоїдної гіпералгезії, неконтрольованого закресу, сухості у роті, пітливості, свербіжу, погіршення функції органів лікар може скасувати призначення опіоїдів тим, хто наближається до кінця життя.

6. Необхідно уникати скасування призначення опіоїдних анагетиків пацієнтам із тяжким розладом, пов'язаним із їх прийманням, та розглянути перехід на медикаментозне лікування таких розладів (*умовна рекомендація «проти», докази помірної достовірності*).

Втручання може передбачати терапію бупренорфіном або метадонном і стратегії в поєднанні з поведінковою терапією.

7. Слід поступово знижувати дозування опіоїдів. Раптове припинення їх приймання без попереднього зниження дози може збільшити ризики небажаних ефектів (*рекомендація «за», докази з низьким рівнем достовірності*).

Для осіб, які отримували тривалу терапію опіоїдами (упродовж декількох років) або приймали їх у високих дозах, швидкість зниження дози препарату може бути повільнішою для запобігання симптомам відміни. За певних обставин може знадобитися швидше зменшення дози або припинення терапії; метою є безпека пацієнта (наприклад, якщо він зазнав передозування за використання поточної дози). Отже, за цих умов можливо розглянути застосування налоксону.

Якщо пацієнт приймав опіоїди короткочасно (наприклад, менше тижня) або зрідка, їх застосування можна припинити без поступового зменшення дози.

8. Необхідно адаптувати план припинення приймання опіоїдних анагетиків на основі клінічних характеристик, цілей і вподобань пацієнта (*рекомендація «за», дуже низька достовірність доказів*).

Із часом план лікування може бути скоригований відповідно до поточних потреб пацієнта. У разі припинення приймання опіоїдів слід брати до уваги початкову дозу, доступні лікарські форми опіоїдів (препарати з негайним / модифікованим вивільненням, пероральні або трансдермальні форми), загальну добову дозу та фармакокінетичний профіль препарату. Також можливо спланувати поступове зменшення загальної добової дози до найменшої доступної одиничної. На підхід щодо припинення лікування можуть мати вплив характеристики пацієнта, як-от первинна реакція на опіоїди, попередні спроби та досвід скасування лікування, вік, індекс маси тіла, функції печінки та нирок, супутні захворювання, супутні лікарські засоби, стан психічного здоров'я та психосоціальні чинники. Індивідуалізація тактики припинення приймання опіоїдів може потребувати додаткового моніторингу з боку медпрацівників. Якщо після зменшення дози / припинення терапії (після виключення інших причин) у пацієнта є помітне погіршення функціонування, якості життя або контролю болю, то препарат слід відновити з попередньої мінімальної ефективної дози. Якщо припинення приймання опіоїдів призводить до значних симптомів відміни або помітного погіршення функцій, якості життя або контролю болю, необхідно розглянути можливість припинення поступового зниження дозування, щоб стабілізувати стан та повторно оцінити больовий статус, діагноз, загальний клінічний статус пацієнта, а також психосоціальні чинники перед відновленням лікування. Припинення призначення опіоїдів не завжди може бути односпрямованим, тому може знадобитися збільшення їх дози.

9. Необхідно регулярно виконувати моніторинг стану пацієнта, який приймає опіоїдні анальгетики, впродовж усього процесу припинення їх приймання (консенсусна рекомендація).

Успішність припинення приймання опіоїдів можна оцінити через прогрес цілей, зазначених у плані. Переваги припинення терапії опіоїдними анальгетиками можуть бути не одразу, тож встановлення відповіді щодо зазначених цілей є інформативним. Необхідно відстежувати та документувати когнітивний і функціональний статус пацієнта, його поведінкові та психологічні симптоми, а також динаміку змін упродовж періоду спостереження. Медичні працівники також мають брати до уваги потенційну шкоду продовження / скасування приймання опіоїдів у пацієнтів, які отримують тривале лікування вказаними засобами у високих дозах, відстежуючи суїцидальні думки, проблеми психічного здоров'я та застосування цих препаратів поза призначенням.

За раптового повернення до призначеної раніше вищої дози після припинення приймання опіоїдів слід обговорити з пацієнтом підвищений ризик передозування та розглянути призначення налоксону.

10. Якщо є можливість, необхідно залучити міждисциплінарну та мультидисциплінарну допомогу, а також мультимодальний підхід, який передбачає немедикаментозні стратегії та стратегії самоконтролю для скасування застосування опіоїдів (умовна рекомендація «за», низька достовірність доказів).

Міждисциплінарні або мультидисциплінарні програми догляду пацієнтів, які приймають опіоїдні анальгетики, допомагають забезпечити мультимодальний підхід до цього процесу (один із ключових аспектів успішного лікування завдяки використанню різних методів і технік, що доповнюють один одного).

11. Для підтримки припинення приймання опіоїдних анальгетиків необхідно розглянути супутні заходи, ґрунтовані на доказах (умовна рекомендація «за», дуже низька достовірність доказів).

Доцільність супутніх втручань для припинення застосування опіоїдів має бути обговорена з пацієнтом з урахуванням його клінічного статусу, уподобань, життєвого досвіду, цінностей та вартості альтернативних методів лікування.

Резюме доказів і ключові клінічні питання

Докази, на яких ґрунтуються поточні рекомендації, мають переважно дуже низький або низький рівень доказовості. Це свідчить про необхідність подальших досліджень щодо ефективності тактики припинення приймання опіоїдів. Так, одне із ключових клінічних питань стосується переваг і потенційної шкоди скасування призначення опіоїдів. Відомо, що близько 5 % пацієнтів, які раніше не приймали опіоїди, та яким уперше їх призначили за рецептом, переходять на тривале застосування (Deyo et al., 2017). З іншого боку, на початку лікування опіоїдами призначення ліків курсом < 7 днів може зменшити ймовірність ненавмисного тривалого приймання, що акцентує на важливості планування припинення їх застосування (рекомендація 1). Нині отримано слабкі доказові дані на підтримку ефективності домовленостей між пацієнтом і лікарем щодо зменшення ймовірності зловживання опіоїдами (McAuliffe Staehler et al., 2020).

Послідовні доказові дані з низьким рівнем достовірності свідчать, що середні показники інтенсивності болю та функціональні значення поліпшилися або суттєво не змінилися для більшості пацієнтів із хронічним болем неонкологічної природи, які зменшили або припинили застосування опіоїдів (Garland et al., 2014; Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020). Зменшення болю після скасування призначення опіоїдів було ефективнішим для тих, хто приймав вищі дози цих препаратів на базовому рівні порівняно з тими, хто отримував нижчі початкові дози. Представлені звіти про показники якості життя в оглядах були неоднорідними, але є повідомлення про ймовірність поліпшення якості життя завдяки припиненню приймання опіоїдів (рекомендація 2) (Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020; Mathieson et al., 2020).

У деяких оглядах ідеться про зменшення частоти пов'язаних з опіоїдами несприятливих ефектів (сухість у роті тощо) для груп втручання порівняно з контрольними, але серйозна шкода, пов'язана з припиненням приймання опіоїдів, залишається невизначеною (Hassan et al., 2020). Є докази на користь того, що скорочення вживання опіоїдів, особливо раптове або мимовільне, може збільшити ризик вживання психоактивних речовин, емоційної дисрегуляції, передозування опіоїдів і випадків самогубства (Oliva et al., 2020; Agnoli et al., 2021). Дані щодо вживання опіоїдів у популяції онкологічних хворих містять обмежені докази на підтримку безпеки та ефективності тривалого вживання цих препаратів

(LeVoi et al., 2021). Натомість у зазначеній популяції виявлено побічні ефекти внаслідок тривалого застосування опіоїдних аналгетиків, зокрема сексуальну дисфункцію, вплив на імунну систему, втому та остеопороз, а також вищі показники зловживання опіоїдами, які відпускають за рецептом, порівняно з особами без раку (*рекомендація 3*) (Jairam et al., 2020). Бракує також доказів щодо переваги та шкоди внаслідок припинення приймання опіоїдів у певних групах населення, зокрема, у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що може збільшити ризик шкоди, пов'язаної із застосуванням цих препаратів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень; одночасне вживання ліків або речовин із седативним ефектом; високі дози призначених опіоїдів), хоча є докази підвищеного ризику шкоди, пов'язаної із застосуванням опіоїдних аналгетиків у кожній із визначених груп (*рекомендація 4*) (Campbell et al., 2015). Опіоїди призначають для полегшення болю та/або задишки в пацієнтів наприкінці життя, втім, недостатньо доказів, щоб повідомити про переваги та шкоду припинення призначення опіоїдів для цієї групи осіб (*рекомендація 5*) (Langford et al., 2023).

За поточними клінічними настановами неприпинення приймання опіоїдів слід розглядати як окрему стратегію для пацієнтів із розладами, пов'язаними зі вживанням опіоїдних аналгетиків (Bruneau et al., 2018). Докази помірного рівня вказують на те, що для осіб із серйозними розладами через вживання опіоїдів, припинення їх призначення, якщо воно здійснюється без надання доступу до тривалого підтримувального лікування, пов'язане з підвищеним ризиком шкоди та смерті внаслідок передозування наркотичними речовинами. Лікування опіоїдними агоністами або частковими агоністами (метадоном) або підтримувальна терапія бупренорфіном є ефективнішими для запобігання рецидиву, ніж скасування приймання опіоїдів (*рекомендація 6*) (Dowell et al., 2016).

Наступне ключове клінічне питання стосується ефективного плану припинення призначення опіоїдів. Серед несприятливих фізичних, психологічних та соціальних наслідків різкого скорочення або припинення приймання опіоїдів — ефекти відміни, загострення болю, зниження якості життя, психологічний дистрес, госпіталізація, випадкове передозування та самогубство (Hallvik et al., 2022). Ознаки та симптоми відміни (наприклад, зловживання, занепокоєння, безсоння, біль у животі, блювання, діарея, потовиділення, мідріаз, тремор, тахікардія), ймовірно, виникатимуть у разі раптового скасування опіоїдів (Lerner et al., 2019).

У когортному дослідженні за участю осіб, які отримували морфін перорально у дозуванні ≥ 120 мг, встановлено, що кожен додатковий тиждень поступового зменшення дози до остаточного припинення його застосування асоціювався зі зниженням на 7 % ризику звернення до відділення невідкладної допомоги або госпіталізації через приймання опіоїдів (*рекомендація 7*) (Mark et al., 2019). Бракує достатніх доказів, щоб визначити, які індивідуальні характеристики пов'язані з більшим успіхом припинення приймання опіоїдів. Зважаючи на неоднорідність досліджень, що вивчають тактику припинення застосування опіоїдів, і обмежену кількість відповідних звітів і базових характеристик учасників, автори рекомендацій не змогли оцінити порівняльну ефективність різних підходів до процесу скорочення приймання опіоїдів (Bienek et al., 2019). Докази користі та шкоди

припинення приймання опіоїдів, що продемонстрували зменшення болю та поліпшення якості життя, переважно отримано в дослідженнях за участю осіб, які добровільно припиняли приймання опіоїдів (Mackey et al., 2020). Докази щодо збільшення ймовірності шкоди (самогубства, передозування, зловживання опіоїдами) у контексті примусового скасування опіоїдів свідчать про доцільність добровільного припинення приймання цих препаратів, якщо це можливо (Darnall et al., 2018). Є докази зв'язку скасування опіоїдних аналгетиків і передозування, суїциду і кризи психічного здоров'я через когнітивні та психологічні ефекти абстиненції (Agnoli et al., 2021; Hallvik et al., 2022). Необхідний ретельний моніторинг упродовж припинення приймання опіоїдів для запобігання потенційній шкоді чи її мінімізації (*рекомендація 9*). Ключове клінічне питання — розроблення та впровадження втручань для полегшення процесу припинення опіоїдів. Є переконливі докази ефективності міждисциплінарних, мультидисциплінарних і мультимодальних підходів у наданні допомоги пацієнтам, які припиняють вживання опіоїдних аналгетиків, із акцентом на немедикаментозних підходах і стратегіях самоконтролю. Нефармакологічні втручання в цих програмах передбачають когнітивну поведінкову терапію, фізіо- та трудову терапію. Пацієнти, які отримували довгострокову терапію опіоїдами та добровільно брали участь в інтенсивних мультидисциплінарних втручаннях лікування болю, що передбачали скорочення приймання цих засобів, відчули зменшення тяжкості болю і поліпшення функціональної здатності (Pollard et al., 2019). Ті, хто скорочував приймання опіоїдів із менш інтенсивними супутніми втручаннями, частіше повідомляли про незмінність характеру болю та погіршення функціональної здатності (*рекомендація 10*) (Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020).

Докази щодо ефективності різних супутніх втручань для досягнення припинення приймання опіоїдів при лікуванні хронічного болю були непереконливими та суттєво різнилися між дослідженими групами. Послідовні докази з низькою достовірністю свідчать, що незалежно від втручання, середні показники болю та функціональні показники поліпилися або суттєво не змінилися для більшості осіб, які зменшили або припинили вживання опіоїдів (He et al., 2019; Mathieson et al., 2020; Ratnayake et al., 2020). Зниження дози опіоїдів за супутніх втручань може супроводжуватися покращенням якості життя, але докази на користь цього є дуже непереконливими (*рекомендація 11*) (Langford et al., 2023).

Висновки

Клінічні рекомендації щодо тактики припинення приймання опіоїдних аналгетиків є першою міжнародною настановою, присвяченою цій проблематиці. Настанова ґрунтується на доказах, які свідчать, що в певних популяціях пацієнтів можливо зменшити приймання опіоїдів і шкоду від них без посилення болю, зберігаючи або поліпшуючи функціональні показники та якість життя. Втім, потрібні докази високої достовірності, щоб підтвердити поточні рекомендації та отримати підстави для укладення майбутніх настанов.

Підготувала **Олександра Демецька**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.opioiddeprescribingguideline.com

КОГНІТИВНІ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ розлади після інсульту

Стандарт медичної допомоги

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 27.06.2023, № 1163

Загальна частина

Назва діагнозу: Гострий мозковий інсульт (ГМІ)

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

G45 Транзиторні церебральні ішемічні напади та пов'язані з ними синдроми.

I61 Внутрішньомозковий крововилив.

I62 Інший нетравматичний внутрішньочерепний крововилив.

I63 Інфаркт головного мозку.

I64 Інсульт, не уточнений як крововилив або інфаркт.

I69 Наслідки цереброваскулярних хвороб.

Розділ I. Постінсультна депресія (ПІД): скринінг, діагностика, лікування

1. Положення стандарту

Пацієнти, які перенесли інсульт, мають бути вчасно обстежені щодо наявності ознак ПІД на різних етапах надання медичної допомоги: під час перебування у гострому періоді, при переведенні із закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), де пацієнт перебував у гострому періоді, на стаціонарну реабілітацію; перед випискою після реабілітації; під час вторинної профілактики; під час наступних візитів до фахівців та періодичного оцінювання стану здоров'я у лікарів загальної практики-сімейних лікарів.

Лікувальні заходи з ведення ПІД охоплюють немедикаментозні, медикаментозні методи та їх комбінацію.

Лікування пацієнтів, які перенесли інсульт та мають виразну тривожність із клінічними ознаками депресії або без них, має регулярно оцінюватись, а моніторинг має включати оцінку будь-яких змін ступеня тяжкості депресії, аналіз потенційних побічних ефектів і перегляд планів лікування, зокрема медикаментозного.

2. Обґрунтування

Приблизно в третини всіх осіб, які перенесли інсульт, через деякий час після інсульту будуть проявлятися симптоми депресії (спостереження в гострому, підгострому періодах та довгострокове спостереження). Найвища частота ПІД може проявлятися протягом перших трьох-шести місяців після інсульту, іноді через два роки після інсульту.

ПІД пов'язана з погіршенням функціонального відновлення, підвищеним ризиком інвалідності, погіршенням

Перелік скорочень

ЗОЗ	— заклад охорони здоров'я
КМП	— клінічний маршрут пацієнта
КТ	— комп'ютерна томографія
MPT	— магнітно-резонансна томографія
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я України
ПЕТ	— позитронно-емісійна томографія
ПІД	— постінсультна депресія
СКП	— судинні когнітивні порушення
СОАС	— синдром обструктивного апное уві сні
TIA	— транзиторна ішемічна атака
ЦСР	— цереброспінальна рідина
MoCA	— Montreal Cognitive Assessment (Монреальське когнітивне оцінювання)
NMDA	— N-метил-D-аспартат
СМД	— стандарт медичної допомоги

когнітивних функцій і зниженням соціальної активності. Крім того, наявність постінсультної депресії була пов'язана з підвищеним ризиком смертності. Раннє виявлення, діагностика і лікування постінсультної депресії сприяють поліпшеним результатам.

Тяжкість функціональних обмежень, тяжкість інсульту, когнітивні порушення, вік, у якому стався інсульт і попередня депресія в анамнезі були визначені як важливі чинники ризику розвитку ПІД. Усі пацієнти, які перенесли інсульт, мають ризик розвитку ПІД, що може виникнути на будь-якому з етапів відновлення.

Пацієнт, який є кандидатом для цього діагнозу, має пригнічений настрій та втрату інтересу або задоволення разом із чотирма іншими симптомами депресії (наприклад, втрата маси тіла, безсоння, психомоторне збудження, відчуття втоми / знесилання, відчуття нікчемності, зниження концентрації, суїцидальні думки) тривалістю два або більше тижнів. Тривожність та апатія часто поєднуються з депресією після інсульту або можуть виникати у пацієнтів, які перенесли інсульт, але не страждають клінічною значущою ПІД. Визначення понять та опис станів, що належать до порушень настрою, когніції та відчуття втоми / знесилання після інсульту, наведено у додатку 1 до цих Стандартів.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Пацієнтам, які перенесли інсульт, членам сім'ї / особам, які здійснюють догляд, надається інформація щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування і подальшого спостереження, зокрема стосовно заходів щодо виявлення та лікування ПД, а також надається можливість повідомити щодо впливу інсульту на їх життя на всіх етапах надання медичної допомоги.

2. Існує задокументований індивідуальний план обстеження та лікування, узгоджений із пацієнтом, членами сім'ї / особами, які здійснюють догляд.

3. Усім пацієнтам, які перенесли інсульт, має бути виконаний скринінг із метою виявлення ПД, окрім випадків, коли пацієнт не реагує на лікування або має розлади, що заважають діагностиці розладів настрою. Скринінг щодо наявності депресії виконують відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Під час діагностики слід брати до уваги будь-які наявні чинники ризику депресії, психічних або когнітивних передінсультних проявів.

4. У пацієнтів, які мають певний ступінь розладів комунікації або її повне порушення після інсульту, з метою скринінгу щодо можливої ПД слід використовувати інструменти, які не базуються на вербальному спілкуванні.

5. У пацієнтів, які перенесли інсульт та мають легкі симптоми депресії, та тих, у кого діагностовано легку депресію, рекомендовано спочатку обмежитись динамічним спостереженням.

6. Пацієнтам, які перенесли інсульт та мають виразну тривожність із клінічними ознаками депресії або без них, якщо депресія є стійкою або посилюється, і це перешкоджає досягненню клінічних цілей, призначається медикаментозна терапія згідно з відповідними чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

7. Регулярний моніторинг ефективності лікування ПД має охоплювати оцінювання будь-яких змін ступеня тяжкості депресії, аналіз потенційних побічних реакцій та оновлення планів лікування; у разі задовільного ефекту, лікування продовжують, щонайменше, протягом 6–12 місяців.

8. За відсутності ефекту через 2–4 тижні після початку лікування слід оцінити дотримання пацієнтом режиму приймання лікарських засобів; якщо пацієнт належним чином приймав ліки, надати рекомендації щодо збільшення дози, додавання інших лікарських засобів або зміни антидепресанту.

9. Після початкового курсу лікування пацієнту надаються індивідуальні рекомендації щодо доцільності підтримуючої терапії (необхідно врахувати анамнез та чинники ризику рецидиву депресії) та якщо прийнято рішення щодо припинення лікування антидепресантами, дозу ліків поступово зменшують протягом 1–2 місяців. Після початкового лікування ПД необхідне подальше спостереження за пацієнтами, які перенесли інсульт, щодо посилення чи рецидиву депресії.

10. Пацієнтам, які перенесли інсульт, для профілактичного лікування ПД можуть бути рекомендовані антидепресанти, але з урахуванням співвідношення ризику та користі.

11. Немедикаментозне лікування ПД передбачає когнітивно-поведінкову або міжособистісну терапію як лікування першої лінії у вигляді монотерапії, а також на додаток до лікування антидепресантами, з урахуванням стану здоров'я пацієнта та наявності інших порушень (наприклад, комунікативних та інших когнітивних порушень).

Бажані:

12. Пацієнтам, які перенесли інсульт та мають виразну апатію з клінічними ознаками депресії або без них, надаються рекомендації щодо немедикаментозного лікування, наприклад призначення фізичних вправ, музичної терапії або інших видів терапії.

13. Пацієнтам, які перенесли інсульт, надаються консультації та навчання, що охоплюють інформацію про рецидив або посилення симптомів ПД та їх ознаки, необхідності звернення до лікаря в разі повторної появи цих ознак, щодо важливості дотримання призначеного режиму лікування та інших рекомендацій.

Розділ II. Судинні когнітивні порушення (СКП): скринінг, діагностика, лікування

1. Положення стандарту

Пацієнти, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають бути обстежені щодо СКП на різних етапах надання медичної допомоги: під час перебування у гострому періоді, при переведенні із ЗОЗ, де пацієнт перебував у гострому періоді, на стаціонарну реабілітацію; перед випискою після реабілітації; під час вторинної профілактики; під час наступних візитів до фахівців та періодичних оцінок стану здоров'я у лікарів загальної практики-сімейних лікарів.

Скринінг щодо СКП виконують за допомогою Монреальського тесту оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment — MoCA), який наведено у додатку 2 до цих Стандартів.

Діагноз СКП має бути підтверджений за допомогою візуалізації головного мозку шляхом виконання комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ).

За результатами виконаних досліджень визначається комплекс відповідних лікувальних, компенсувальних та/або адаптивних втручань з урахуванням особистісно-орієнтованих для пацієнта потреб і цілей.

2. Обґрунтування

СКП вражають до 60 % осіб, які перенесли інсульт, та пов'язані з гіршим відновленням і зниженням функцій у повсякденній діяльності. Вони охоплюють широкий спектр когнітивних розладів, від відносно легких когнітивних порушень судинного походження до судинної деменції, найтяжчої форми СКП. Пацієнтам може знадобитися тривале постійне втручання і реабілітація.

В усіх пацієнтів із клінічними ознаками інсульту або ТІА є ризик СКП. Когнітивні порушення можуть бути хронічними та прогресувати після інсульту; постінсультна деменція, за оцінками, виникає у 26 % пацієнтів з інсультom до трьох місяців і має негативний вплив на відновлення. Когнітивні порушення підсилюють довгострокову залежність і пов'язані з підвищеним рівнем смертності.

Скринінг та діагностика СКП у пацієнтів, які перенесли інсульт та мають чинники ризику судинних захворювань та СКП (ознаки прихованих інсультів чи уражень білої речовини при нейровізуалізації, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь або інші серцеві захворювання), може виконуватись на різних етапах лікування.

Лікування гіпертензії може уповільнити зниження когнітивної функції навіть за відсутності інсульту, тому його слід призначити усім пацієнтам із підвищеним артеріальним тиском, які або належать до групи високого ризику, або уже перенесли інсульт. Відомо, що депресія сприяє судинним когнітивним порушенням, тому необхідно її вчасно виявляти.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Пацієнтам, які перенесли інсульт і мають ознаки когнітивних порушень (клінічні, анамнестичні, за даними пацієнта чи членів його родини або виявлені під час скринінгу), оцінювання щодо нейрокогнітивного функціонування виконують фахівці, які мають відповідну підготовку та досвід.

2. Оцінювання когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли інсульт, передбачає тестування когнітивних функцій, визначення цереброваскулярних порушень за допомогою нейровізуалізації, визначення впливу дефіциту на функціональну здатність та безпеку у повсякденній життєдіяльності, ризиків, пов'язаних із когнітивними порушеннями, що зберігаються.

3. При оцінюванні когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли інсульт, мають бути враховані наявність комунікативних та сенсомоторних розладів (мовлення і мова, зір, слух), делірію, загальмованості, нейропсихічних симптомів (депресія, апатія та тривожність) та інших захворювань, які можуть мати тимчасовий вплив на когнітивні здібності. Також слід враховувати вплив віку, стадії розвитку або передінсультні функції; брати до уваги особистісні цілі, які можуть відрізнятися на різних етапах життя, здатність пацієнта робити усвідомлений вибір і приймати рішення.

4. Пацієнтам, які перенесли інсульт та мають ознаки СКП, надається рекомендація щодо направлення їх для подальшого лікування та реабілітації до ЗОЗ, які спеціалізуються на медичній допомозі пацієнтам із СКП.

5. Терапевтичні втручання у пацієнтів, які перенесли інсульт та мають когнітивні порушення, мають бути індивідуалізовані, визначатися за результатами виконаного оцінювання; враховувати сильні та слабкі сторони когнітивного профілю і комунікативних здібностей пацієнта, можуть залучати за потреби додаткову підтримку (наприклад, участь сім'ї), мати довгострокову мету — сприяти відновленню бажаного для пацієнта рівня діяльності.

6. Пацієнтів, які перенесли інсульт та мають когнітивні порушення і зміни настрою (наприклад, пригнічення, тривожність) або інші поведінкові зміни за даними скринінгу, рекомендовано направити до відповідного фахівця з психіатричної допомоги для проведення скринінгу щодо депресії.

7. Для окремих пацієнтів із судинною або змішаною деменцією після інсульту може бути рекомендовано призначення інгібіторів холінестерази (донепезил, ривастигмін та галантамін) і антагоністу рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) мемантину.

Бажані:

8. Реабілітаційні програми при СКП можуть охоплювати заходи з компенсації та пряме відновлення / тренування когнітивних навичок; вибір стратегії має бути індивідуалізований залежно від клінічного профілю конкретного пацієнта. При виборі реабілітаційних програм слід враховувати здібності до навчання пацієнтів із СКП після інсульту, а також те, як найкраще здійснювати це навчання, щоб збільшити переваги програм.

9. Якщо рівень когнітивних порушень досяг помірної стадії деменції (коли пацієнт не може жити самотійно), доцільно організувати підтримку та навчання опікунів або осіб, які здійснюють догляд, на додаток до/або замість когнітивної реабілітації пацієнта.

10. При когнітивних порушеннях, що охоплюють увагу, пам'ять і виконавчі функції, як додаткову терапію може бути рекомендовано виконання аеробних вправ.

Розділ III. Відчуття втоми / знесилення після інсульту: діагностика та лікування

1. Положення стандарту

Пацієнти, які перенесли інсульт, мають бути обстежені щодо наявності ознак постінсультного відчуття втоми / знесилення на різних етапах надання медичної допомоги: під час перебування у гострому періоді, при переведенні із ЗОЗ, де пацієнт перебував у гострому періоді, на стаціонарну реабілітацію; перед його випискою після реабілітації; під час вторинної профілактики; під час наступних візитів до фахівців та періодичного оцінювання стану здоров'я у лікарів загальної практики-сімейних лікарів.

Фахівці, які надають медичну допомогу пацієнтам, що перенесли інсульт, мають бути обізнані щодо симптомів відчуття постінсультної втоми / знесилення та способів їх лікування, а також надавати інформацію пацієнтам та/або членам сім'ї / особам, які здійснюють догляд, щодо проявів цього стану та рекомендацій його лікування.

2. Обґрунтування

Відчуття втоми / знесилення після інсульту — це багатовимірний моторно-перцептивний, емоційний і когнітивний стан, який характеризується почуттям виснаження та змореності, браком енергії та відразою до зусиль, що виникає під час фізичної або розумової активності та зазвичай не минає після відпочинку.

Стан післяінсультної втоми / знесилення часто не діагностується, а його прояви у пацієнтів можуть з'являтися як у гострому, так і у віддаленому періоді відновлення після інсульту.

Цей стан має негативний вплив на його здатність брати активну участь у реабілітації, що пов'язано з гіршими довгостроковими результатами лікування.

Післяінсультне відчуття втоми / знесилення часто не розпізнається; отже, медичні працівники мають передбачити можливість постінсультної втоми та готувати

пацієнтів, які пережили інсульт, та їхні родини до зменшення втоми за допомогою оцінювання, навчання та втручання впродовж усього періоду відновлення після інсульту.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Скринінг щодо наявності ознак постінсультного відчуття втоми / знесилення проводиться перед випискою із ЗОЗ, де пацієнт перебував у гострому періоді або під час реабілітації, та періодично під час наступних відвідувань лікаря. Характерні ознаки постінсультного відчуття втоми / знесилення можуть охоплювати: нездоланну втому та брак енергії для виконання повсякденних справ; надпотребу в дрімоті, відпочинку або тривалому сні; швидку втому від повсякденної діяльності, ніж до інсульту; непередбачуване відчуття втоми без явних причин.

2. Пацієнти, які перенесли інсульт та відчувають постінсультну втому / знесилення, мають бути обстежені щодо наявності супутніх захворювань або інших чинників, які пов'язані із відчуттям втоми та/або посилюють її: ознаки депресії або інших станів, пов'язаних із настроєм; порушення сну або чинники, що знижують якість сну (наприклад, апное уві сні, біль); інші поширені захворювання у пацієнтів після інсульту, що підвищують втому, наприклад системні інфекції, як-от уроінфекції, зневоднення, гіпотериоз, а також приймання седативних лікарських засобів.

3. Пацієнтам, які перенесли інсульт, рекомендоване медикаментозне лікування постінсультної втоми за допомогою армодафінілу.

4. Немедикаментозне лікування постінсультної втоми має бути індивідуалізованим та передбачати застосування таких методів: психотерапія (когнітивно-поведінкова терапія), зменшення стресу шляхом усвідомлення, фізичні навантаження, відповідно до переносимості, методи збереження енергії, які передбачають оптимізацію повсякденної діяльності та зосередження на пріоритетній діяльності, заходи щодо оптимізації режиму сну та відпочинку тощо.

Бажані:

5. Пацієнтам, які перенесли інсульт, та/або членам сім'ї/особам, які здійснюють догляд, надається інформація щодо методів лікування постінсультної втоми, за потреби організовується навчання відповідних практик, рекомендацій щодо необхідності інформування медичних працівників, членів сім'ї, опікунів стосовно змін свого енергетичного статусу та потреби у відпочинку.

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, клінічного маршруту пацієнта (КМП).

2. Відсоток випадків порушення настрою і когнітивних функцій та відчуття втоми / знесилення після інсульту, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. **Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми/знесилення після інсульту, клінічного маршруту пацієнта.**

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Настрій, когніція та відчуття втоми / знесилення після інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасного КМП у регіоні.

Якість медичної допомоги пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

- 2024 рік — 50 %.
- 2025 рік — 90 %.
- 2026 рік та подальший період — 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, зокрема електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх ЗОЗ, зареєстрованих на території обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора становить загальну кількість ЗОЗ, зареєстрованих у районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів ЗОЗ, які надають медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора становить загальну кількість ЗОЗ, зареєстрованих у районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності клінічного маршруту пацієнта з порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту (наданий екземпляр КМП).

Джерелом інформації є КМП, представлений лікарем, який надає пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми/знесилення після інсульту.

Значення індикатора наведено у відсотках.

2. Відсоток випадків порушення настрою і когнітивних функцій та відчуття втоми / знесилення після інсульту, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Настрій, когніція та відчуття втоми / знесилення після інсульту».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, що має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надають амбулаторну медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що здійснюють амбулаторну медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, зокрема електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється ЗОЗ, що надають амбулаторну медичну допомогу пацієнтам з порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх ЗОЗ, що здійснюють амбулаторну медичну допомогу пацієнтам із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, зареєстрованим на території обслуговування. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора становить загальну кількість пацієнтів із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, яким

встановлено діагноз порушення настрою і когнітивних функцій та відчуття втоми / знесилення після інсульту з початку звітного періоду.

Джерелом інформації є: форма № 025/о.

Чисельник індикатора становить загальну кількість пацієнтів із порушенням настрою і когнітивних функцій та відчуттям втоми / знесилення після інсульту, для яких наявні записи про лікування протягом звітного періоду з приводу рецидиву порушення настрою і когнітивних функцій та відчуття втоми / знесилення після інсульту.

Джерелом інформації є: форма № 025/о.

Значення індикатора наведено у відсотках.

Перелік літературних джерел, використаних під час розроблення стандартів медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Настрій, когніція та відчуття втоми / знесилення після інсульту», 2023 рік.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2022 року № 1011 «Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

Додаток 1

До Стандартів медичної допомоги «Когнітивні та психологічні розлади після інсульту»
(пункт 2 розділу I)

Визначення понять та опис станів, що належать до порушень настрою, когніції та відчуття втоми / знесилення після інсульту

Постінсультна депресія

Пацієнт, який є кандидатом для цього діагнозу, має пригнічений настрій або втрату інтересу або задоволення разом із чотирма іншими симптомами депресії (наприклад, втрата ваги, безсоння, психомоторне збудження, відчуття втоми / знесилення, відчуття нікчемності, зниження концентрації, суїцидальні думки) тривалістю два або більше тижнів. У її патогенезі беруть участь кілька механізмів, зокрема біологічні, поведінкові та соціальні чинники. Симптоми зазвичай виникають протягом перших трьох місяців після інсульту (постінсультна депресія з раннім початком); однак можуть розвинути в будь-який час (постінсультна депресія з пізнім початком). Симптоми нагадують симптоми депресії, зумовленої іншими причинами, хоча є і деякі відмінності: пацієнти, які перенесли інсульт із депресією після нього, частіше відчують порушення сну, вегетативні симптоми та соціальну ізоляцію.

Судинна депресія — це нова концепція, що охоплює більш широкий спектр депресивних розладів. Судинна депресія пов'язана з ішемією дрібних судин і в осіб, які страждають на судинну недостатність, можуть бути наявні ознаки ураження білої речовини при нейровізуалізації. Судинна депресія також включає постінсультну депресію (ПІД) як підкатегорію. Для пацієнтів після інсульту із судинною депресією характерний початок у старшому віці, виразніші когнітивні порушення, відсутність депресії у сімейному та власному анамнезі та більш серйозні фізичні порушення, аніж у літніх осіб із несудинною депресією. Було виявлено, що вони по-різному реагують на лікування та мають різний прогноз. Крім того, пацієнти із судинною депресією, яка супроводжується виконавчою дисфункцією, та/або особи, у яких із плином часу спостерігається прогресування гіперінтенсивності білої речовини, погано реагують на лікування антидепресантами та мають більш хронічний і рецидивуючий клінічний перебіг.

Апатію найчастіше визначають як багатовимірний синдром зменшення обсягу цілеспрямованої діяльності, емоцій та когніції. У пацієнтів спостерігається втрата мотивації, переживань, інтересу та емоційних реакцій, що призводить до втрати ініціативи, зниження взаємодії із середовищем і зниження інтересу до суспільного життя. Це може мати негативний вплив на відновлення після інсульту. Апатія може виникати як самостійний синдром, а також як симптом депресії або деменції. Повідомляється, що апатію фіксують у 29–40 % осіб, які перенесли інсульт.

Тривожність після інсульту характеризується почуттям напруги, сильним побоюванням і занепокоєнням, а також фізичними проявами, як-от підвищення артеріального тиску. Тривожні розлади виникають, коли симптоми стають надмірними або хронічними. У літературі, присвяченій постінсультному періоду, для визначення тривожності

використовували як наявність, так і тяжкість симптомів згідно з перевіреними скринінговими та оцінними шкалами (наприклад, Госпітальна шкала тривожності та депресії), так і за допомогою діагностичних критеріїв відповідних синдромів (наприклад, панічні розлади, загальний тривожний розлад, соціальна фобія).

Судинні когнітивні порушення включають когнітивні та поведінкові розлади, пов'язані із цереброваскулярними захворюваннями та чинниками ризику, від помірного когнітивного дефіциту до явної деменції. Судинні когнітивні порушення — це синдром із когнітивними порушеннями, які включають принаймні один домен когнітивних функцій (наприклад, увага, пам'ять, мова, сприйняття чи виконавчі функції) з ознаками клінічного інсульту або субклінічного судинного ураження мозку. Судинні когнітивні порушення охоплюють широкий спектр когнітивних розладів, від відносно легких когнітивних порушень судинного походження до судинної деменції, найтяжчої форми судинних когнітивних порушень. Судинні когнітивні порушення також відіграють важливу роль у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, які водночас мають судинні ураження.

Когнітивні розлади. Картина когнітивних розладів при судинних когнітивних порушеннях може охоплювати будь-який домен когнітивних функцій. Найчастіше страждають увага, швидкість обробки інформації та фронтальні виконавчі функції (як-от планування, прийняття рішень, судження, виправлення помилок, порушення здатності послідовно виконувати поставлене завдання, пригнічувати відповідь або переключатися з одного завдання на інше), а також здатність утримувати інформацію та користуватись нею (наприклад, оперативна пам'ять). Інші когнітивні функції, які можуть бути порушені, охоплюють: навчання та пам'ять (негайна, коротко- і довготривала), мовлення (вимова, розуміння мови, називання предметів, граматики та синтаксис), зорово — конструктивно-перцептивну здатність, праксис-гнозис-схему тіла та соціальну когніцію.

Судинна патологія. Когнітивні порушення можуть виникати внаслідок низки судинних уражень, зокрема великі або множинні кіркові інфаркти, множинні підкіркові інфаркти, приховані («німі») інфаркти, стратегічні інфаркти, хворобу дрібних судин (ішемічні зміни білої речовини, множинні лакунарні інфаркти, розширення периваскулярних просторів, коркові мікроінфаркти, мікрокрововиливи) та крововиливи у мозок. Чинники ризику, як-от як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і вогнищева або глобальна гіперфузія головного мозку, також асоціюються з когнітивними порушеннями.

Відчуття втоми / знесилення після інсульту. Відчуття втоми / знесилення після інсульту — це багатовимірний моторно-перцептивний, емоційний і когнітивний стан, що характеризується почуттям виснаження та змороженості, браком

енергії та відразу до зусиль, який виникає під час фізичної або розумової активності та зазвичай не минає після відпочинку. Втому можна поділити на об'єктивну або суб'єктивну. Об'єктивна втома визначається як зниження продуктивності, що можна побачити та виміряти, яка виникає при повторному виконанні фізичної або розумової задачі, тоді як суб'єктивна втома — це відчуття виснаження та відрази до зусиль.

Характеристики відчуття втоми / знесилення після інсульту можуть охоплювати: нездоланну втому та брак енергії для виконання повсякденних справ; надпотребу в дрімоті, відпочинку або тривалому сні; швидшу втому від повсякденної діяльності, ніж до інсульту; непередбачуване відчуття втоми без явних причин.

Післяінсультне відчуття втоми / знесилення — поширений стан, який може виникнути після інсульту в будь-який момент у процесі відновлення.

Післяінсультне відчуття втоми / знесилення часто не розпізнається; отже, медичні працівники мають передбачити можливість післяінсультної втоми та готувати пацієнтів, що пережили інсульт, та їхні родини до зменшення втоми за допомогою оцінювання, навчання та втручання впродовж усього періоду відновлення після інсульту.

Післяінсультне відчуття втоми / знесилення, ймовірно, не пов'язане з тяжкістю інсульту.

Пацієнти, які перенесли легкий інсульт, можуть теж відчувати післяінсультну втому.

Додаток 2

До Стандартів медичної допомоги «Когнітивні та психологічні розлади після інсульту»
(пункт 1 розділу II)

Монреальський когнітивний тест (MoCA) Інструкція із застосування й оцінювання

Монреальський когнітивний тест (MoCA) розроблено як швидкий інструмент для визначення помірно когнітивної дисфункції. Він оцінює різні когнітивні аспекти: увагу й концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час виконання MoCA тесту приблизно 10 хвилин. Максимально можливий результат — 30 балів. Результат 26 балів і вище розглядається як норма.

1. Альтернативний взаємозв'язок

Керівництво:

Екзаменатор інструктує обстежуваного: «Будь ласка, намалюйте лінію, що йде від цифри до літери у висхідному порядку.

Почніть звідси [вказати на одиницю] і намалюйте лінію, що йде від цифри «1» до літери «А», потім до цифри «2» і так далі. Закінчите тут [вказати на букву «Д»].»

Підрахунок:

Зараховується один бал, якщо обстежуваний успішно намалював наступний патерн: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересічних ліній. Бал не зараховується, якщо є будь-яка помилка, що не була негайно самостійно виправлена.

2. Зорово-конструктивні навички (куб)

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції, указуючи на куб: «Нижче у вільному місці скопіюйте цей малюнок так точно, як можете».

Підрахунок:

Зараховується один бал за точно виконаний малюнок.

- Малюнок має бути тривимірно-просторовий;
- Усі лінії мають бути скопійовані;
- Не має бути зайвих ліній;

- Лінії мають бути відносно паралельні й однакової довжини (прямокутні призми прийнятні).

Бал не зараховується, якщо не виконаний будь-який із перерахованих вище критеріїв.

3. Зорово-конструктивні навички (годинник)

Керівництво:

Укажіть на праву верхню третину аркуша і дайте наступні інструкції: «Намалюйте годинник. Поставте на циферблаті усі цифри й укажіть час 10 хвилин на дванадцятку».

Підрахунок:

Зараховується один бал за кожний із наступних трьох критеріїв:

- Контур (1 бал): циферблат має виглядати як коло, припустимі тільки незначні викривлення (наприклад, незначний дефект змикання кола);
- Цифри (1 бал): мають бути всі цифри циферблата, не має бути додаткових цифр; цифри мають розташовуватися в правильному порядку й у відповідних квадрантах на циферблаті; римські цифри прийнятні; цифри можуть бути розташовані за межами контуру циферблата.
- Стрілки (1 бал): має бути дві стрілки, що спільно вказують на правильний час; годинна стрілка має бути чітко коротшою, аніж хвилинна; стрілки мають розміщуватися в центрі циферблата і їх з'єднання має бути близько до центра годинника.

Бал не зараховується за даний пункт, якщо будь-який із перерахованих вище критеріїв не дотримано.

4. Назви

Керівництво:

Починаючи зліва, указуючи на кожний малюнок запитати: «Назвіть цю тварину».

Підрахунок:

Один бал присуджується за кожну правильну відповідь: (1) верблюд, (2) лев, (3) носоріг.

5. Пам'ять*Керівництво:*

Екзаменатор читає список із п'яти слів із частотою одне слово за секунду, даючи наступні інструкції: «Це тест для перевірки пам'яті. Я прочитаю кілька слів, які ви маєте запам'ятати. Слухайте уважно. Коли я прочитаю, повторіть стільки слів, скільки ви запам'ятали. Не має значення, у якому порядку ви їх назвете».

Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова в цій першій спробі. Коли обстежуваний укаже, що він (вона) закінчив (повторив усі слова), або не може згадати більше слів, прочитайте список другий раз із наступними інструкціями: «Я прочитаю ті самі кілька слів вдруге. Спробуйте їх запам'ятати й назвати стільки слів, скільки ви можете, зокрема слова, які ви назвали перший раз».

Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова після другої спроби. Після закінчення другої спроби проінформуйте обстежуваного про те, що ви попросите його (її) повторити ці слова знову: «Наприкінці тесту я попрошу вас повторити ці слова знову».

Підрахунок:

У цьому завданні бали не присуджуються ні за першу, ні за другу спробу.

6. Увага

Повторення цифр у прямому порядку

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: «Я збираюся назвати декілька цифр. Після того, як я їх назву, повторіть ці цифри в такому самому порядку». Прочитайте п'ять цифр із частотою одна цифра за секунду.

Повторення цифр у зворотному порядку

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: «Тепер я збираюся назвати ще кілька цифр, але ви маєте повторити їх у зворотному порядку». Прочитайте три цифри із частотою одна цифра за секунду.

Підрахунок:

Додайте один бал за кожне правильно виконане завдання (правильна відповідь для завдання з повторення цифр у зворотному порядку 2–4–7).

*Пильність**Керівництво:*

Екзаменатор читає список літер із частотою одна літера за секунду після наступних інструкцій: «Я збираюся прочитати ряд літер. Щоразу, коли я назву літеру «А» вдарте долонею по столу один раз. Якщо я назву іншу літеру, не треба ударяти долонею».

Підрахунок:

Додається один бал, якщо немає помилок або є тільки одна помилка (помилкою вважається удар долонею при називанні іншої літери або відсутність удару при проголошенні літери «А»).

Послідовне лічення

Керівництво:

Екзаменатор дає наступну інструкцію: «Тепер я попрошу вас відняти 7 від 100, потім віднімайте 7 від вашої відповіді й так доти, поки я вас не зупиню». Повторіть цю інструкцію двічі, якщо необхідно.

Підрахунок:

За це завдання може бути максимально присуджено три бали. Бали не присуджуються, якщо не було дано жодної правильної відповіді. Один бал присуджується за одну правильну відповідь, два бали — за дві або три правильні відповіді і три бали, якщо обстежуваний дав чотири або п'ять правильних відповідей. Кожне віднімання оцінюється незалежно; якщо обстежуваний відповів неправильно, але потім правильно відняв 7 від неправильної відповіді, надайте 1 бал за кожну правильну відповідь. Наприклад, обстежуваний може відповісти «92–85–78–71–64», де «92» неправильна відповідь, але всі інші обчислення зроблено правильно. Це одна помилка, у цьому разі необхідно надати 3 бали за це завдання.

7. Повторення фрази*Керівництво:*

Екзаменатор дає наступні інструкції: «Я прочитаю вам речення. Повторіть його з точністю так, як я скажу [пауза]»: «Я упевнений в одному, тільки Євген — це той, хто може сьогодні допомогти».

Після відповіді скажіть: «Тепер я прочитаю Вам інше речення. Повторіть його з точністю як я скажу [пауза]»: «Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті».

Підрахунок:

Додайте 1 бал за кожне точно повторене речення. Повторення має бути абсолютно точним. Не має бути пропусків слів (наприклад: пропуск слів «тільки», «завжди») і заміни / додавання (наприклад: «Євген — це той, хто допоможе сьогодні», заміни «ховається» замість «ховався», вживання множинного числа і так далі).

8. Вербальна швидкість*Керівництво:*

Екзаменатор дає наступні інструкції: «За одну хвилину назвіть стільки слів, скільки зможете, які починаються з певної літери алфавіту, яку я зараз вам запропоную. Ви можете називати будь-які слова, крім власних імен (наприклад: Євген або Київ), чисел і слів, які мають однаковий корінь, але різні суфікси (наприклад: дружба, дружити, друг). Ви готові? [Пауза] Тепер назвіть стільки слів, скільки можете, які починаються з літери «Н» [60 секунд]. Хвилина закінчилась».

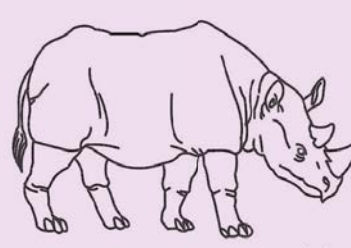
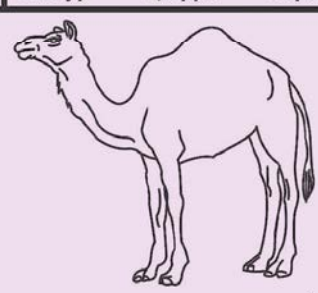
Підрахунок:

Додається один бал, якщо обстежуваний назвав за одну хвилину 11 або більше слів. Позначте у відповідному полі кількість названих слів.

9. Абстракція*Керівництво:*

Екзаменатор просить обстежуваного пояснити спільне між двома словами, починаючи з прикладу: «Скажіть, що спільного між яблуком і апельсином?»

Ім'я: _____
Освіта: _____ Дата народження: _____
Стать: _____ Дата: _____

Зорово-конструктивні/виконавчі навички		Скопіюйте куб		Намалюйте годинник (10 хвилин на дванадцяті) 3 бали		Бали ____/5			
				[] Контур [] Цифри [] Стрілки					
Назви							Бали ____/3		
  									
Пам'ять		Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.					Бали не додаються		
		Обличчя	Оксамит	Школа	Ромашка	Червоний			
		1-ша спроба	2-га спроба	1-ша спроба	2-га спроба	1-ша спроба			
Увага		Назвіть числа Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4 (1 число/с) Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2					____/2		
		Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А. Бали не додаються, якщо є дві чи більше помилок. [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б					____/1		
		Серійне віднімання 7 починаючи зі 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав. відн.: 2 бали, 1 прав. відн.: 1 бал, 0 прав. відн.: 0 балів					____/3		
Мова		Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген — це той, хто може сьогодні допомогти [] Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []					____/2		
		Вербальна швидкість/Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються на букву Н [] _____ (N ≥ 11 слів)					____/1		
Абстракція		Спільне між словами: наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка і годинник					____/2		
Відкладене повторення		Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ	Обличчя []	Оксамит []	Школа []	Ромашка []	Червоний []	Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок	____/5
Опційно		Категоріальна підказка	[]	[]	[]	[]	[]		
Орієнтація		[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто						____/6	

© Z. Nasreddine MD Версія 7.1 www.mocatest.org
Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD
Тестування проводив

Норма ≥ 26/30

Сума балів:

Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12

Якщо обстежуваний не дає конкретну відповідь, скажіть ще (тільки один раз): «Скажіть, що ще спільного поміж ними?» Якщо обстежуваний не дає правильну відповідь (фрукти), скажіть: «Так, що вони обидва — фрукти».

Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Після цього прикладу, скажіть: «Тепер назвіть, що спільного між: потягом і велосипедом». Після відповіді дайте наступне завдання: «Тепер скажіть, що спільного між: лінійкою й годинником».

Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Підрахунок:

Тільки два останні порівняння оцінюються. Додається 1 бал за кожну правильну відповідь. Наступні відповіді прийнятні:

Потяг–велосипед = мається на увазі транспорт, засоби пересування, на обох можна їздити.

Лінійка–годинник = вимірювальні інструменти, використовуються для виміру.

Наступні відповіді неприйнятні: потяг–велосипед = обидва мають колеса; лінійка–годинник = на обох намальовані цифри.

10. Пам'ять

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: «Кілька хвилин назад я прочитав вам декілька слів і попросив їх запам'ятати. Назвіть стільки слів, скільки ви запам'ятали». Позначте правильно названі слова у відповідному полі. Не давайте ніяких підказок.

Підрахунок:

Додається 1 бал за кожне назване слово без будь-яких підказок.

Необов'язково (опційно)

Після спроби згадати слова без підказок використовуйте семантичні категоріальні підказки, наведені нижче, для кожного неназваного слова.

Якщо обстежуваний не зміг згадати слова після категоріальних підказок, зробіть підказку множинного вибору, що складається зі списку слів для вибору, використовуючи наступну інструкцію: «Яке із цих трьох слів, на ваш погляд було названо «НІС», «ОБЛИЧЧЯ», «РУКА»».

Зробіть позначку в спеціально відведеному місці, якщо обстежуваний згадав слово за допомогою категоріальної підказки або підказки множинного вибору.

Використовуйте наступні категоріальні підказки й/або підказки множинного вибору.

	Категоріальна підказка	Підказка множинного вибору
ОБЛИЧЧЯ:	Частина тіла	Ніс, обличчя, рука
ОКСАМИТ:	Вид тканини	Бавовна, синтетика, оксамит
ШКОЛА:	Вид будинку	Церква, школа, лікарня
РОМАШКА:	Квітка	Троянда, ромашка, тюльпан
ЧЕРВОНИЙ:	Колір	Червоний, синій, зелений

Підрахунок:

За відповіді з підказками бали не надаються. Підказки використовуються тільки для одержання клінічної інформації та можуть дати екзаменаторові додаткові дані про тип розладу пам'яті. У разі розладу пам'яті, що вирізняється утрудненням запам'ятовування й зберігання інформації, результат не поліпшується за допомогою підказок.

11. Орієнтація

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: «Назвіть сьогоднішню дату».

Якщо обстежуваний не дає повної відповіді, дайте відповідну підказку: «Назвіть рік, місяць, точну дату й день тижня».

Після чого скажіть: «Тепер назвіть назву місця, де ми зараз перебуваємо, і назву міста».

Підрахунок:

Додається один бал за кожну правильну відповідь (рік, місяць, дата, день, місце, місто).

Обстежуваний має назвати точну дату й точне місце, де він перебуває (назва лікарні, відділення).

Бал за конкретне питання не нараховується, якщо обстежуваний зробив будь-яку помилку під час відповіді на це запитання.

Сумарна кількість балів

Сума балів за кожне завдання підраховується на правому боці аркуша. Додайте 1 бал, якщо обстежуваний отримав освіту 12 років або менше.

Максимальний результат за цим тестом — 30 балів.

Остаточна сума балів 26 і більше вважається нормою.

Повну версію документа читайте на сайті www.dec.gov.ua

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Системний біорегуляційний підхід до лікування черепно-мозкової травми

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — це порушення структурно-функціональної цілісності головного мозку (ГМ), спричинене зовнішнім фізичним впливом. Щороку від ЧМТ різного ступеня тяжкості страждає близько 70 млн осіб у світі, що є суттєвим економічним тягарем на систему охорони здоров'я (Поздняков, 2022). Річні економічні втрати, опосередковані фізичною та психологічною іммобільністю працездатного населення, яке перенесло ЧМТ, оцінюються до 400 млрд доларів (Maas et al., 2019). В умовах повномасштабного воєнного вторгнення РФ в Україну проблема лікування та відновлення осіб із ЧМТ набула особливої актуальності.

Патогенез ЧМТ охоплює як первинні, так і вторинні механізми ушкодження. Власне, первинне безпосередньо пов'язане із впливом травмувального чинника, що призводить до незворотних змін у мозковій тканині та не може бути успішно скориговане фармакологічними методами. Для відстроченого в часі вторинного патогенетичного каскаду є певний терапевтичний діапазон цілеспрямованого лікування. Біохімічні, морфологічні та фізіологічні процеси, що відбуваються на етапі первинного травматичного впливу, тісно пов'язані з розвитком вторинних механізмів ушкодження (Dixon, 2017).

Зокрема, воно опосередковується такими патологічними процесами, як посттравматична ішемія та гіпоксія, порушення функції кальцієвих каналів, перекисне окиснення ліпідів, нейрозапалення, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, перевантаження кальцієм, порушення гематоенцефального бар'єра (ГЕБ) (Zhao et al., 2023).

Однією зі значущих патогенетичних ланок ЧМТ на етапі вторинного ушкодження ГМ є порушення енергетичного балансу клітини — мітохондріальна дисфункція, що призводить до фізіологічних і морфологічних аномалій та нейродеструкції (McGinn and Povlishock, 2016). Високі концентрації внутрішньоклітинного кальцію зумовлюють підвищення проникності мітохондріальних мембран, їхню деполаризацію та пригнічення мітохондріальних ензиматичних систем, внаслідок чого

виникає зниження синтезу АТФ, гіперпродукування активних форм кисню, активація внутрішнього шляху апоптозу, підвищення самоагрегації білків, як-от τ -білка, що призводить до атрофії мозкової тканини (Patel et al., 2017). Оскільки мітохондріальна дисфункція відіграє вагомий роль у патогенезі ЧМТ, саме мітохондрії часто стають фармакологічною мішенню для цілеспрямованого терапевтичного втручання (Поздняков, 2022).

Серед основних ознак нейрозапалення за ЧМТ — руйнування ГЕБ із вивільненням макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів у місці ушкодження, інфільтрацією та агрегацією імунних клітин у паренхімі ГМ; активація мікроглії з подальшим вивільненням окиснювальних метаболітів і прозапальних цитокінів чинить шкідливий вплив на нейрони, запалення призводить до надмірної експресії чинників запалення, зумовлюючи дегенерацію нейронів та їх загибель (Ma et al., 2020; Meshkini et al., 2021).

Застосовувані нині лікарські засоби, що мають вплив на запальну реакцію, поділяють на три категорії: 1) які мають вплив на гостру прозапальну реакцію на рівні, необхідному для очищення від нежиттєздатних тканин і молекулярних фрагментів, асоційованих з ушкодженням; 2) які спрямовані на стимуляцію імунотипу проти-запальних і регенеративних клітин; 3) які сприяють відновленню нормального функціонування завдяки своєчасній профілактиці розвитку хронічного нейрозапалення. Клітинна терапія може потенційно пом'якшити нейрозапалення та підсилити функціональне відновлення після ЧМТ (Xiong et al., 2018).

Лікування травм нервової системи, зокрема ЧМТ, ускладнене її тяжкою доступністю для багатьох препаратів за неушкодженого ГЕБ, недостатньо вивченим патогенезом захворювання, неможливістю одночасного впливу на всі його ланки, несумісністю окремих лікарських засобів, побічними реакціями та індивідуальною чутливістю, необхідністю застосування широкого арсеналу лікарських засобів (Соколова, 2006). Ці чинники визначають доцільність поєднання в лікуванні неврологічних захворювань загальноприйнятого напрямку

та біорегуляційної терапії, в основі якої лежить оцінювання здатності організму до авторегуляції фізіологічних мереж на різних рівнях (молекулярному, клітинному, тканинному, органному, системному).

Власне, системний підхід, який отримав назву «медицини систем біорегуляції», розглядає організм людини як складну біологічну мережу взаємопов'язаних компонентів (зокрема, молекул, клітин, тканин, органів), розвиває розуміння системної біології через об'єднання її ключових наукових принципів із відповідними емпіричними доказами моделі лікування (Goldman et al., 2015).

Дія комплексних біорегуляційних препаратів спрямована на тканинний та органний рівні, активізацію і регуляцію захисних механізмів організму. До їх складу входять речовини рослинного, мінерального та тваринного походження з широким спектром біорегуляційної та модулювальних ефектів. Ці препарати практично не спричиняють побічних реакцій, їх можливо призначати в комплексі з традиційною терапією (Винничук та Засуха 2003; Соколова, 2006).

Сьогодні у неврологічній практиці широко застосовують препарат Церебрум композитум Н (виробник Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина), який діє на різні ланки ЦНС і призначається за різних порушень функцій ГМ, зокрема й ЧМТ. Препарат містить біокомпоненти з органів здорових тварин та рослинно-мінеральні складові (загалом 26 потенційованих компонентів). Церебрум композитум Н сприяє збільшенню об'єму мозкового кровотоку, активує нейрометаболізм, зменшує виразність венозної дисциркуляції, чинить ноотропну, метаболічну, психотропну, антидепресивну, ангіопротективну дію, має імуномодулювальний, спазмолітичний, вентонізувальний ефекти (Шамугія и Тимошков, 2013).

Застосування цього препарату в комплексній терапії та реабілітації сприяє зниженню інтенсивності запального процесу, зникненню ознак ендогенної інтоксикації, нормалізації показників неспецифічної імунологічної реактивності, енергетичного обміну та вегетативної регуляції.

Підготувала Наталія Купко



ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н

Лікарський засіб

Комплексне лікування захворювань нервової системи функціонального та органічного походження

- підвищене психічне напруження
- дратівливість
- невротичні реакції
- стани після фізичного та психічного виснаження
- симптоми тривоги та рухового занепокоєння
- струс головного мозку, енцефалопатії різного походження
- психози, абстинентний синдром та алкогольний делірій
- затримка розумового та фізичного розвитку у дітей, неврози, депресії
- нейроциркуляторна дистонія, стан після інсульту, артеріосклероз
- дитячий церебральний параліч, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, розлади пам'яті, у т. ч. геріатричні зміни

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій. РП. UA/7791/01/01 від 20.02.2018. Склад. Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Aconitum napellus D6 – 22 мг, Aesculus hippocastanum D4 – 22 мг, Ambra grisea D10 – 22 мг, Anamirta cocculus D4 – 22 мг, Arnica montana D28 – 22 мг, Bothrops lanceolatus D10 – 22 мг, Cerebrum suis D8 – 22 мг, Cinchona pubescens D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Gelsemium sempervirens D4 – 22 мг, Hepar suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichromicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Nosode D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Semecarpus anacardium D6 – 22 мг, Strychnos ignatii D8 – 22 мг, Sulfur D10 – 22 мг, Thuja occidentalis D6 – 22 мг. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, гарячку, свербіж, зміни в місці введення.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОПІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.03.2023 р.

Роберт Шуман: музика, наспівана янголами



Видатний німецький композитор Роберт Шуман (1810–1856) увійшов в історію як один із найяскравіших представників епохи романтизму, але скінчив свої дні у психіатричній лікарні. Усе життя його супроводжували іпохондрична нервозність, алкоголізм, панічні атаки, суїцидальні нахили, слухові галюцинації, параноїдальні думки та дивакуваті фобії, що, проте, не завадило йому писати довершені музичні композиції. Випадок митця унікальний тим, що його психічний розлад розвивався на тлі органічного ураження головного мозку нез'ясованої етіології, що значно утруднювало встановлення діагнозу.

Приречений на існування

Роберт народився 8 червня 1810 р. у м. Цвікау (Саксонія, Німеччина) у сім'ї книгаря і був наймолодшим із п'яти дітей. У поведінці його найближчих родичів простежувалася схильність до депресій, психосоматичних захворювань, а також суїцидальної поведінки. Зокрема, його бабуса Магдалена Шуман постійно почувалася недужою і була непрацездатною. Двоє її онуків на тлі тяжкої депресії вчинили самогубство.

Її син, батько композитора, Фрідріх Август Шуман (1773–1826) дійшов «майже до божевілля» внаслідок глибокого конфлікту з оточенням, адже, маючи поетичний талант, змушений був займатися торгівлею. Закохавшись у доньку хірурга Йоганну Крістіану Шнабель (1767–1836), він виявив неймовірну наполегливість: за півтора року написав вісім книг, зумів їх продати, заснувати власну книгарню та одружитися з коханою 1795 р. Але наслідком такої бурхливої діяльності стала хронічна хвороба, яка, на думку біографів, спровокувала психічну інвалідність. Понад 30 років Фрідріх потерпав від сильного болю у суглобах і запалення товстої кишки, нарікав на постійну втому та більше не міг працювати.

Його дружина Йоганна Крістіана мала потяг до музики і була талановитою співачкою, але мусила доглядати недужого чоловіка, самостійно утримувати книгарню та виховувати дітей. За спогадами, вона страждала від постійних змін настрою, коливаючись від мрійливості та сентиментальності до запальності та роздратування. Постійні сварки між подружжям часом супроводжувалися її істеричними реакціями, якими жінка намагалася привернути до себе увагу.

Роберт, народжений на 15-му році цього обтяжливого шлюбу, очевидно, не був очікуваною дитиною. Коли йому виповнилося три роки, мати захворіла на тиф і віддала його на виховання такій собі фрау Руппіус, а забрала

назад аж через два з половиною роки. Тому повернення до рідного дому стало справжньою психологічною травмою для хлопчика.

Із дитинства він був надзвичайно вразливим і сповненим бурхливих емоцій, швидко вивчився читати, жадібно поглинаючи книги із батькового зібрання, а також у 7 років почав опановувати гру на фортеп'яно. Батько не брав фактично жодної участі в його вихованні; він помер (за некрологом, через «задавлену нервову хворобу»), коли сину виповнилося 16. Натомість мати взялася пестити і всіляко підносити Роберта, що сприяло розвитку в нього нарцисистичних схильностей.

У місцевій гімназії хлопчик вважався лідером, виявляв талант до вивчення мов, заснував юнацький оркестр і літературне товариство. У віці 11 років Шуман уже написав власну композицію на мотив псалма й, зі слів дослідника Антона Ноймайра, дуже рано навчився в музиці виражати свої почуття і знаходити в такий спосіб полегшення.

Іншим способом його самовираження була література: він писав і ставив комедійні п'єси, у незавершеному романі «Селена» намагався осмислити переживання свого дитинства, а у творі «Червневі вечори» окреслив цілу низку власних психологічних проблем на порозі 18-ліття. Але при цьому митець почувався самотнім і розгубленим перед реальністю.

«Приречений на існування, викинутий у світ темряви, без опікуна, вчителя, батька — ось таке у мене життя», — занотував він у щоденнику. Саме в цей період Роберт почав усвідомлювати суперечливість своєї особистості та розмежував два образи власного Я — Флорестан (геній і бунтар) та Евзебій (ніжний і сором'язливий). Ці «два найкращі друга» спочатку з'явилися на сторінках його щоденників, а згодом перемістилися і до його музичних композицій.



Фрідріх Август Шуман,
батько



Дім Шуманів у Цвікау



Йоганна Крістіана Шнабель,
мати

Божевілля в грудях

За наполяганням матері, яка мріяла бачити його юристом, Шуман 1828 р. вступив до університету м. Ляйпциг, а через рік перевівся до м. Гайдельберґ. Його внутрішній конфлікт почав проявлятися у вигляді іпохондрії та ранніх депресивних станів. Юнак ненавидів правознавство, натомість усе серйозніше займався музикою, усе більше заглиблювався у власний внутрішній світ, а також почав експериментувати зі станами зміненої свідомості, використовуючи для цього алкоголь, сигари та міцну каву. Він пив, доки не починав блювати, і палив, доки не починали пекти очі, — і наступного дня вставав сповнений фантазії та натхнення (за винятком, коли прокинувся від того, що підпалив власну постіль).

Періоди його інтенсивної творчості чергувалися з безпросвітною пиятикою. У щоденнику Роберт нарікав на «божевілля в грудях», «нескінченне похмілля і страх, насамперед моральний». Також він страждав від безсоння, його переслідували нічні жахи, у яких він бачив себе збоку, тому боявся спати, зумисне намагаючись читати або писати. У нього розвинулися зорові й слухові галюцинації, а також суїцидальні думки: митець описував, як «бачив» родичку, «чув» дзвін, свист і вірші та збирався кинутися у Рейн.

Його душевна рівновага в той період була надзвичайно хисткою. Так, дізнавшись про смерть свого улюбленого композитора Шуберта, Роберт проридав не одну ніч. Книжки його улюбленого письменника Жана Поля наводили його на думку про втрату глузду. У щоденнику він нарікав: «Мені здається, я одного разу збожеволію... Прогулянка під місяцем була прекрасною, але я не знав, чи я ще живий; часто буває відчуття, ніби я мертвий». Вікна його квартири виходили на психіатричну клініку, що лише посилювало страх. Також музикант панічно боявся осліпнути (але, попри короткозорість, відмовлявся носити окуляри), заразитися холерою (тому вважав за краще «всадити собі кулю в голову»), а ще потрапити під мобілізацію, у зв'язку із чим обмірковував втечу до Америки.

Зрештою, Шуман наважився написати матері відвертого листа про те, що не хоче займатися нічим іншим, окрім музики, і вона дозволила залишити університет. Улітку 1830 р. він повернувся до Ляйпцига, де почав брати уроки гри на фортеп'яно у Фрідріха Віка і композиції — у Генріха Дорна. Роберт жив у повній ізоляції та виправлявся по 6–7 годин щодня. Його рідкісні виходи

в товаристві були позначені незграбністю та конфузами, він затинався, червонів, говорив нерозбірливо, цурався публічних виступів — навіть перед учителем. Фрідріх Вік був досить авторитарним педагогом, критикував його нерівну манеру гри, між ними відбувалися конфлікти. Шуман зізнався матері, що хоче застрелитися, почувався приниженим на тлі талановитої доньки Віка — Клари, яка у віці 11 років уже гастролювала світом. Тому він вирішив будь-що досягти майстерності, використовуючи для цього популярні в ті часи механічні тренажери для пальців.

Це стало його нав'язливою ідеєю, яку митець довів до фанатизму. Як наслідок, він сильно розтягнув зв'язки, права рука почала німіти, а до весни 1832 р. у нього вже розвинувся параліч середнього і парез вказівного пальців. Роберт звертався до лікарів, застосовував дієти, спеціальні ванночки, гомеопатію, однак помітних результатів це не мало.

Власне, кар'єра віртуоза-гастролера ставала все примарнішою, натомість він усе більше часу став присвячувати композиторській творчості. Але при цьому остаточно замкнувся в собі, поринувши у самоаналіз, не потребував жодного товариства, а власні почуття виливав лише за фортеп'яно, на якому продовжував грати, попри біль у руці.

Віртуоз із запам'ятовування нещастя

До 29-річного віку Шуман втратив майже всіх своїх рідних і близьких — сестру, батька, двох братів, невістку, матір і друга. Останній його брат Карл помер 1849 р. Усі ці трагічні події залишили глибокий слід у душі музиканта-романтика.

Найпершим ударом для Роберта стало самогубство його старшої на 14 років сестри Емілії. Вона заразилася якимось страшним дерматологічним захворюванням, що спровокувало, зі слів біографів, «немилосердно прогресуючу душевну хворобу», ознаками якої стала тяжка депресія, повна бездіяльність і заклокотаність. У листопаді 1825 р. Емілія викинулася із вікна (за іншими даними, втопилася). П'ятнадцятирічний Шуман був цим просто приголомшений: «Я почувався як бурхлива хвиля, я кричав, чому саме мене вразила блискавка; я проклинав свою долю». У серпні наступного року пішов із життя його батько, а мати на той час перебувала на лікуванні, тож юнак мусив справлятися з емоціями сам. Він боровся із суїцидальними думками і надалі намагався всіляко уникати будь-яких згадок про покійних.



16-річний
Роберт Шуман



15-річна
Клара Вік



Ернестина фон Фрікен,
перша наречена



Тренажер для пальців
піаніста

У родині Шуманів також була схильність до туберкульозу. Один із його братів, Юліус, тяжко хворів і помер навесні 1833 р. Композитор так боявся заразитися, що не с хотів прощатися з братом та не поїхав на похорон, посилаючись на власне нездужання. Він справді потерпав від лихоманки, сильно схуд і не виходив із дому. Тривалий час вважалося, що це була малярія, але сучасні дослідники довели, що йшлося про зараження крові через поранення, отриманого під час чергової пиятики.

Восени того ж року від туберкульозу померла й дружина іншого його брата, Карла. Зокрема, 24-річна Розалія була для Роберта найближчою людиною в родині, і її втрата призвела до першого серйозного нервового зриву митця. Пізніше він так описав його в щоденнику: «У ніч із 17 на 18 жовтня 1833 р. мені спало на думку найстрашніше — «з'їхав з глузду». Вона заволоділа мною з такою силою, що всі утішення, усі молитви, насмішки і знущання тьманили перед нею. Тоді я в жахливому хвилюванні побіг до лікаря і розповів йому все: що я шаленію, що я не знаю, куди подітися від страху. Я навіть не можу поручитися за те, що в такому стані не накладу на себе руки».

Роберт боявся спати, боявся їхати додому, бо дорогою могло щось трапитися, боявся читати листи, щоб зайвий раз не хвилюватися. «Сильний тиск крові, невимовний страх, неможливість дихати, миттєва непритомність, усе це було зі мною», — так він описував власні панічні атаки. Схвилювані друзі навіть знайшли йому нову квартиру на першому поверсі, остерігаючись, аби композитор не вистрибнув із вікна. Згодом він поринув у меланхолію, зробився апатичним і байдужим, порівнював себе зі «статуюю, яка не відчуває ні тепла, ні холоду».

До березня 1834 р. його психічний стан стабілізувався. Шуман повернувся до музики, зайнявся виданням журналу, пишучи блискучі критичні статті, а також зав'язав близьку дружбу з молодим композитором Людвігом Шунке. Коли стан друга різко погіршився (він теж хворів на туберкульоз), Роберт доручив догляд за ним знайомим, а сам поїхав додому і не повернувся на поховання, виправдовуючись у листі: «Я — віртуоз із запам'ятовування нещастя».

Намагаючись відгороджуватися від нових потрясінь та уникаючи спогадів про пережиті смерті, митець так само відмовився приїжджати на похорон матері (1836) і брата Едуарда (1839). Але водночас він знаходив у собі достатньо сил, аби боротися за особисте щастя.

Ми долею призначені одне одному

Шуман, який у дитинстві був розлучений із матір'ю, дуже рано почав звертати увагу на дівчаток, шукаючи прихильності й любові. Так, уже в 10-річному віці він осипав натхненними віршами свою маленьку обраницю Іду Штельцель.

У юності зі страху бути покинутим він інколи упадав за кількома дівчатами одночасно. А у 16 років Роберт закохався у старшу на вісім років співачку Агнес Карус, якій акомпанував на фортеп'яно. Чоловік Агнес, лікар і очільник психіатричної клініки, допускав легкий флірт між дружиною та молодим піаністом, часто запрошуючи його в гості.

Протягом п'яти років митець перебував у цьому любовному трикутнику, переживаючи бурхливі емоції та водночас навчаючись тримати їх під контролем.

Коли після нервового зриву лікар зауважив йому, що «медицина тут не допоможе, знайдіть собі жінку, вона одразу вилікує», Шуман задумався про постійну коханку. Власне, нею стала служниця Фрідріха Віка на ім'я Харіта, яка задовольняла його фізіологічні потреби майже шість років і, за деякими даними, навіть народила від нього доньку.

На початку їхніх стосунків композитор описував у щоденнику неприємні симптоми в геніталіях, які лікував «нарцисовими ванночками». Більшість дослідників сприймали це за ознаки сифілісу, із чим і пов'язували його подальші нервові розлади. Однак біограф Антон Ноймайр переконаний, що в нього ніколи не було сифілісу, вважаючи, що це просто розрив вуздечки.

Улітку 1834 р. Роберт заручився з донькою барона фон Фрікена, Ернестиною, якій присвятив свою блискучу ораторію «Карнавал». Дівчина не вирізнялася ні красою, ні талантом, а згодом виявилось, що вона була позашлюбною донькою і не претендувала на спадок. Митець, який спочатку переконував у щирості своїх почуттів, згодом визнав, що не хоче жертвувати власною кар'єрою задля утримання сім'ї, і розірвав заручини.

Коли 1835 р., після тривалого турне, до Ляйпцига повернулася донька його вчителя Клара Вік, Шуман раптом зауважив, що у 16 років вона перетворилась на прекрасну дівчину, закохався в неї та просив у батька її руки — але отримав категоричну відмову.

Фрідріх Вік виховував чотирьох дітей, багато вкладав у їхню музичну освіту, а надто пишався найстаршою Кларою, яка була вундеркіндом, із 10 років уже гастролювала і заробляла чималі гроші. Батько не хотів, аби через



Роберт Шуман,
1839



Клара Вік, 1840



Фрідріх Вік



Подружжя Шуманів,
1847

раннє заміжжя вона кинула музику, тому заборонив їй стосунки із Шуманом.

Наступні роки були сповнені страждань. Через інтенсивну концертну діяльність Клари закохані нерідко були позбавлені навіть можливості листуватися. «Ми долею призначені одне одному», — переконував її Роберт, а сам намагався боротися з меланхолією та страхом збожеволіти, часто пив, багато писав, випліскуючи за фортеп'яно свій відчай і прагнення подружнього щастя, бачив кохану в снах і галюцинаціях, боявся, що вона вийде заміж за іншого.

Він був переконаний, що Клара — саме та жінка, яка має його вилікувати: «Колись я відкрию тобі свою велику таємницю психічного розладу. Ти маєш знати про це, тоді в тебе буде ключ до всіх моїх дій і до мене самого».

Зрештою, влітку 1839 р., обмінявшись із обраницею клятвами, Шуман зважився на несподівано рішучий крок — подав до суду на Фрідріха Віка позов із вимогою дозволу на шлюб.

Процес тривав понад рік і завершився перемогою закоханих. Батька засудили до 18 днів ув'язнення за наклеп, прямо в залі суду він прокляв доньку. Весілля відбулося 12 вересня 1840 р., у переддень 21-го дня народження Клари, Роберту вже виповнилося 30 років.

Перші роки подружнього життя Шуманів були щасливим, молодята навіть вели спільний щоденник, у якому композитор ретельно позначав кожен статевий акт, адже надавав цьому великого значення. Тож не дивно, що за 14 років шлюбу Клара народила вісім дітей і мала ще два викидні.

Втім, подружжя музикантів не могло уникнути конфліктів на професійній ниві — від сварок за фортеп'яно, яке в них було спочатку одне, до ревнощів через успішнішу кар'єру. Попри часті вагітності, Клара не втрачала популярності й продовжувала інтенсивно гастролювати, тоді як творчість Роберта була майже не відома за межами Німеччини.

Усупереч нелюбіві до подорожей, він супроводжував дружину в поїздках, проте це ще більше зачіпало його гідність: Клару осипали оваціями й вітали при королівських дворах, а його навіть не запрошували і на пряму запитували, хто він такий. Тому Шуман деколи вважав за краще лишатися вдома з дітьми. Але найбільшим випробуванням для їхнього шлюбу стала хвороба композитора.

Музиканти часто живуть у світі фантазій

Наступне загострення хвороби Шумана сталося впродовж 1844–1845 рр. Він ще більше замкнувся в собі, потерпав від ревматичних болів і страхів, запаморочення і блювання, нарікав на меланхолію й слабкість, мав проблеми з пересуванням, уночі часто плакав і не спав. Занепокоєна Клара зверталася до різних лікарів, кожен із яких призначав відмінні засоби — гомеопатію, гіпноз, водолікування, відмову від музичної діяльності тощо. Роберт із недовірою ставився до медиків, виявляв незбагненну боязнь металічних предметів, ретельно вивчав кожен рецепт і знаходив безліч причин для відмови від лікування.

Позитивний вплив на нього мали хіба що прогулянки та ванни, й надалі під час погіршення самопочуття він незмінно виїздив «до води», де йому ставало ліпше, а також придбав собі спеціальний амулет від злих духів.

Дослідники зазначають, що в Шумана спостерігалися афективні розлади настрою впродовж цілого десятиліття. Під час депресивних епізодів він не міг писати музику, але щойно його стан повертався до норми, розпочинався активний творчий період. Так з'явилися шедеври на кшталт симфонії «Ромео і Джульєтта», опери «Геновева», ораторії «Рай і Пері», «Сцени із Фауста» тощо. Творчість завжди мала для нього терапевтичний ефект, а також допомагала поєднати обидва його таланти — музичний і поетичний, адже більшість його композицій написана за мотивами улюблених віршів та п'єс і яскраво відображає природу німецького романтизму.

Митець вважав, що музика має бути максимально вільною і сповненою фантазії. Не боявся він також експериментувати, пробувати нові форми й засоби вираження. Починаючи з традиційних фортепіанних творів, 1840 р. він перейшов до написання пісень. Зокрема, 1841 р. став для нього роком симфоній, а 1842-й — повністю присвячений камерній музиці.

Найпродуктивнішими виявилися 1848–1850 рр., але поряд із довершеними композиціями вже з'являлися і відверто слабкі та стилістично нерівні твори. Так, на думку психіатра Анатолія Спринца, у Шумана в цей період були ознаки органічного ураження мозку, як-от провали в пам'яті, його мовлення стало сповільненим, а рухи утрудненими. До того ж його поведінка ставала все дивакуватішою: він ходив навшпиньки, весь час витягав губи ніби для свисту, інколи завмирав, слухаючи



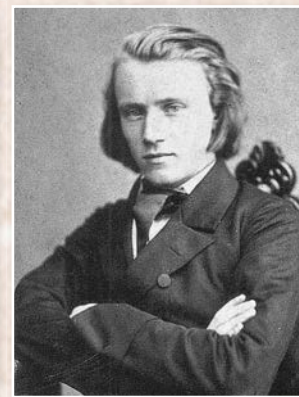
Діти митців



Фотографія 40-річного композитора



Клара у віці 35 років



Йоганнес Брамс

свій «внутрішній концерт». Роберт потерпав від постійного роздратування, головного болю і нудоти. Навіть на відпочинку з ним почали траплятися «нервові, судомні напади» та «простріли». Один із лікарів навіть висунув припущення про «розм'якшення мозку».

Шумани 1850 р. переїхали до Дюссельдорфа, де композитору запропонували посаду музичного директора. Раніше він робив спроби займатися педагогічною діяльністю (зокрема, викладав у Ляйпцизькій музичній школі та керував пісенним товариством у Дрездені), але зазнав невдачі, адже був цілковито позбавлений учительського хисту, не вмів установлювати контакт із людьми й зрозуміло висловлювати власні думки.

Коли ж Роберт узявся диригувати оркестром у Дюссельдорфі, до цих проблем додалися ще й його психічні порушення. Під час концерту він робив перерви, бо почувався украй виснаженим, говорив, що не бачить жодної ноти, не потрапляв у такт, часом занурювався в себе, не помічаючи реальності. «Музиканти часто живуть у світі фантазій», — зазначав митець. Невдоволення оркестру й слухачів наростало, йому неодноразово висували вимогу залишити посаду диригента. Однак він опирався їй, усвідомлюючи вороже ставлення до себе, висловлював параноїдальні судження, нібито зловмисники хочуть підірвати його бомбою чи підсилають до нього жінок-звабниць тощо.

Почесний член небес

У житті родини Шуманів 1853 р. з'явився молодий композитор Йоганнес Брамс (1833–1897), який став їхнім щирим другом і надалі підтримував хворого Роберта та виснажену Клару. Вона саме очікувала на восьму дитину, коли стан її чоловіка дійшов до кризового моменту.

Щоночі він потерпав від сильного збудження через нестерпні слухові галюцинації, не давав їй спати, говорив, що чує цілі п'єси від початку до кінця і втрачає від цього глузд. У лютому 1854 р. Клара занотувала в щоденнику чоловікові розповіді: «Він був твердо переконаний, що янголи оточили його. Звучала чудесна музика. Янголи кричали йому: «Ласкаво просимо!» Настав ранок — і з ним страхітливі зміни. Голоси янголів перетворилися на голоси демонів. Вони казали йому, що він грішник, і вони хочуть кинути його до пекла. У нього трапився справжній нервовий напад: він кричав від болю, бо демони були в образі тигрів і гієн, що накинулися на нього. Два лікарі,

які, на щастя, прийшли досить швидко, заледве змогли втримати його».

Останній завершений твір Шумана — концерт для скрипки — був, за його словами, записом пісні янголів. Також він стверджував, що має телепатичний зв'язок із Брамсом, а покійні Бетховен і Мендельсон диктують йому мелодії прямо з могил. Митець говорив, що в нього ворухиться мозок і він скоро помре, а також переконував Клару поїхати кудись, бо він може заподіяти їй шкоду. Після вечері 26 лютого Роберт поспішно вдягнувся і повідомив, що йде до психіатричної клініки, оскільки він не сповна розуму і не знає, що чинитиме цієї ночі.

Дружина викликала лікаря із санітаром, які змогли вкласти його до ліжка. Але вранці зовні спокійний композитор вислизнув із дому в халаті й капцях і побіг під дощем до мосту через Рейн, пожбурив свою обручку і слідом за нею кинувся сам у крижану воду. Його вловили рибалки, після чого він здійснив повторну спробу самогубства, вистрибнувши із човна, однак його знову врятували.

Перебуваючи вдома під медичним наглядом, Шуман весь час просив, щоб його відправили до лікарні. Зрештою, 4 березня його перевезли до приватної клініки лікаря Франца Ріхарца в Енденіху (передмістя м. Бонн), де він мав усі зручності — дві власні кімнати, фортеп'яно, можливість прогулюватися в супроводі санітарів тощо. Зі спогадів персоналу, спочатку музикант був дуже наляканим і повадився агресивно, але згодом заспокоївся, адекватно коментував ситуацію, незабаром навіть зміг листуватися з дружиною і грати на фортеп'яно. Утім, він продовжував чути голоси, боявся, що його отруять, і якимось цілий день без упину писав фразу «Роберт Шуман почесний член небес».

Кларі заборонили бачитися із чоловіком, натомість його часто навідував Брамс, із яким він ділився своїми планами втечі з клініки. Та навесні 1855 р. у нього стався рецидив, повернулися страхи, безсоння, збудження, його мовлення стало нерозбірливим, а гра — суцільною плутаною. За рік, у травні 1856 р., Роберт відмовився від їжі. Під час останніх відвідин Брамса він уже не впізнав друга. Клара перервала концертне турне Англією і домоглася побачення із чоловіком. Він уже не міг ані розмовляти, ані підводитися із ліжка, але випив вина з її долонь. Через два дні, 29 липня 1856 р., Шуман помер уві сні. Здійснивши розтин, лікарі виявили в нього велику атрофію мозку



Клініка доктора Ріхарца
в Енденіху



Син Людвіг Шуман



Доньки Марія і Юлія



Клара і Роберт,
1850

(патологічний стан, для якого характерна втрата клітин мозку), однак причина цього процесу так і залишилася нез'ясованою.

Клара пережила чоловіка на 40 років, хоча більше не виходила заміж. Ступінь близькості її тривалих стосунків із Брамсом, молодшим на 14 років, залишився загадкою, оскільки їхнє листування було знищено. До глибокої старості вдова Шумана продовжувала гастролювати і займалася викладацькою роботою, забезпечуючи добробут своїх дітей. Із-поміж них: доньки-піаністки Марія, Еліза та Євгенія, двоє з яких лишилися незаміжніми; талановиті Юлія й Фелікс, що померли молодими від туберкульозу, як і маленький Еміль, який прожив лише півтора року; син Фердинанд, іпохондрик та наркоман; а також син Людвіг, у якого в 20-річному віці лікарі діагностували психічне захворювання і наступні три десятиліття, до самої смерті, він провів у закладі для божевільних у замку Кодіц.

Проблема діагнозу

Усупереч тому, що перебіг хвороби Шумана так детально задокументований, різноманіття його симптомів і досі породжує серед біографів численні дискусії щодо його діагнозу. Так, сучасний психіатр Анатолій Спринц назвав недуг митця «тяжким подвійним захворюванням», адже, на його думку, у композитора було рідкісне поєднання органічних порушень і психічних розладів.

Серед версій про органічне ураження мозку найпоширенішою є вже згадана гіпотеза про ймовірне зараження Роберта сифілісом від коханки Харіти і прогресуючий параліч (як його наслідок). Ним намагалися пояснити, зокрема, порушення мовлення митця, байдужість, маячні ідеї, розвиток у нього недоумства в останні роки життя тощо. Однак його почерк майже не зазнав змін, не настала повна руйнація свідомості та розпад особистості.

Сумніви викликає і той факт, що ані Клара, ані його діти ніколи не мали ознак сифілісу. На думку психіатра Олександра Шувалова, органічна симптоматика, зокрема прогресуючий параліч, могла бути насправді спричинена ураженням центральної нервової системи внаслідок нелікованої кататонії.

Іншою версією є хвороба мозку, зумовлена судинними змінами внаслідок високого артеріального тиску. Наприклад, біограф Антон Ноймайр наголошував, що ще в юності лікарі під час огляду виявили в музиканта гіпертонію

і попереджали про ймовірну небезпеку припливу крові та апоплексичного удару. Цим можна пояснити його часті нудоти, шум у вухах і «нервові напади», що траплялися навіть під час відпочинку біля води.

Дослідник Ганс Зутенмейстер писав про так званий артеріосклеротичний психоз у Шумана. Крім високого тиску, його причинами могли бути постійне перенавантаження, слабкість серцевого м'яза та багаторічне зловживання алкоголем. Щодо психічних порушень, то головні дві версії — це біполярний афективний розлад і шизофренія. Перша гіпотеза набула широкої популярності після того, як у 1960-х рр. автор ґрунтовного життєпису Шумана музикознавець Даніель Житомирський спеціально звертався до Науково-дослідного інституту психіатрії, де професор О.Ф. Казанець ретроспективно встановив у композитора маніакально-депресивний психоз.

Насправді цей діагноз ще на початку XX ст. детально розглядав німецький фахівець Ганс Груле та підтримувала низка інших дослідників. Важко не погодитися, що в Роберта справді траплялися напади чорної меланхолії, тяжкі депресивні епізоди, під час яких він обдумував самогубство, що чергувалися зі світлими, радісними періодами неймовірної продуктивності. Однак американський психіатр і психотерапевт Пітер Оствальд ставить цю гіпотезу під сумнів. Наприклад, за маніакальної фази Шуман мав би бути активнішим і контактнішим, чого зовсім не спостерігалось. До того ж до клінічної картини біполярного афективного розладу не вписуються його параноїдальні думки та нав'язливі слухові галюцинації.

Уперше версію про наявність у Шумана шизофренії (прогресивне психічне захворювання, що виникає на основі спадкової схильності, має безперервний або нападаподібний перебіг і призводить до своєрідних змін особистості у вигляді дезінтегрованості психіки, аутизму, емоційного збіднення і зниження активності) висловив 1906 р. німецький невролог Пауль Мебіус. На підтвердження своєї думки він наводив такі симптоми композитора, як меланхолія, почуття страху, мовчазність, інтровертивність, ходіння навшпиньки, синдром хоботка, акустичні галюцинації тощо. Цю гіпотезу підтримали М. Ліндер і В. Швесгеймер. Власне, вони констатували шубоподібну шизофренію, яка після початкової стадії 1844 р. мала ознаки гострого нападу, що призвів до чітких змін особистості; а з 1853 р. розвинулася транзиторна (шизофренічна) деменція.



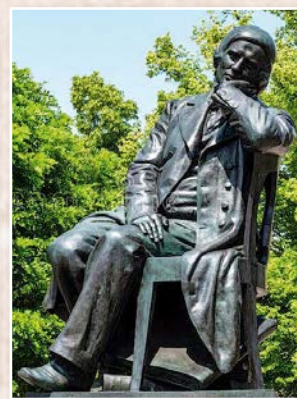
Роберт Шуман,
1853



Клара Шуман
на схилі віку



Могила Роберта і Клари
Шуман



Пам'ятник Шуману
в Цвікау

Хоча цю думку розкритикував уже згаданий Ганс Груле, який зазначав, що для шизофренії не характерні страх, депресія, а також збереження здатності до спогадів і концентрації, які спостерігались у Роберта навіть під час перебування в психіатричній клініці.

Серед інших варіантів цього діагнозу — «різноманітні форми шизофренії» (А. Ноймайр), «форма шизофренії, що має біполярний перебіг» (К. Леонгард), «нападоподібна шизофренія з галюцинаторно-маячними і кататонічними синдромами» (О. Шувалов) тощо. Дослідники неодноразово відзначали в характері Роберта Шумана шизоїдні риси, як-от кататонія (нейропсихіатричний поведінковий синдром, для якого характерні аномальні рухи, нерухомість, аномальна поведінка та замкнутість), ознаки

розладу аутистичного спектра тощо, а ще наголошували на наявності через це у нього двох субособистостей — Флорестана та Евзебія, які відображали різні грані його особистості й композиторського таланту. У міру прогресування хвороби вони «розмовляли» з Робертом: Флорестан підтримував його і запевняв у геніальності, а Евзебій, навпаки, переконував у марності буття. Більшість біографів видатного німецького композитора-романтика, диригента, музичного критика нині погоджуються, що перші ознаки його хвороби дебютували ще 1833 р., а 1844 р. трапився рецидив. До того ж наприкінці 1840-х до нервових порушень додалися ще й симптоми органічного ураження мозку; смерть Шумана настала внаслідок кахексії (синдрому виснаження, загальної атрофії).

ЩО ПОЧИТАТИ



Антон Ноймайр
«Музика і медицина»

Грунтовне дослідження австрійського науковця проливає світло на взаємозв'язок хвороби та творчості на прикладі композиторів доби романтизму — Вебера, Мендельсона, Брамса, Шумана та ін. Спираючись на ретельно проаналізований фактичний матеріал, автор намагається ретроспективно встановити діагноз згідно з досягненнями сучасної науки.



«Кохана Клара» (2008)
(у ролях — Мартіна Гедек,
Паскаль Греггорі, Малік Зіді)

Психологічний байопік присвячено останнім рокам життя композитора, його професійним невдачам і загостренню нервової хвороби. Сюжет картини розвивається довкола любовного трикутника, що виник між Шуманом, Брамсом і Кларою, яка, власне, розривалась між прагненням артистичної самостійності, доглядом за хворим чоловіком і бажанням особистого щастя.

ЩО ПОДИВИТИСЯ



«Весняна симфонія» (1983)
(у ролях — Герберт Гренемайєр
та Настасья Кінські)

Німецька біографічна стрічка оповідає історію кохання Фрідріха Шумана й Клари Вік із моменту першої зустрічі юного композитора та дівчинки-вундеркінда. Пройшовши випробування часом, розлуками, батьковими заборонами і судом, вони змогли поєднати свої долі. Уособленням перемоги кохання стала «Весняна симфонія» 1840 р.

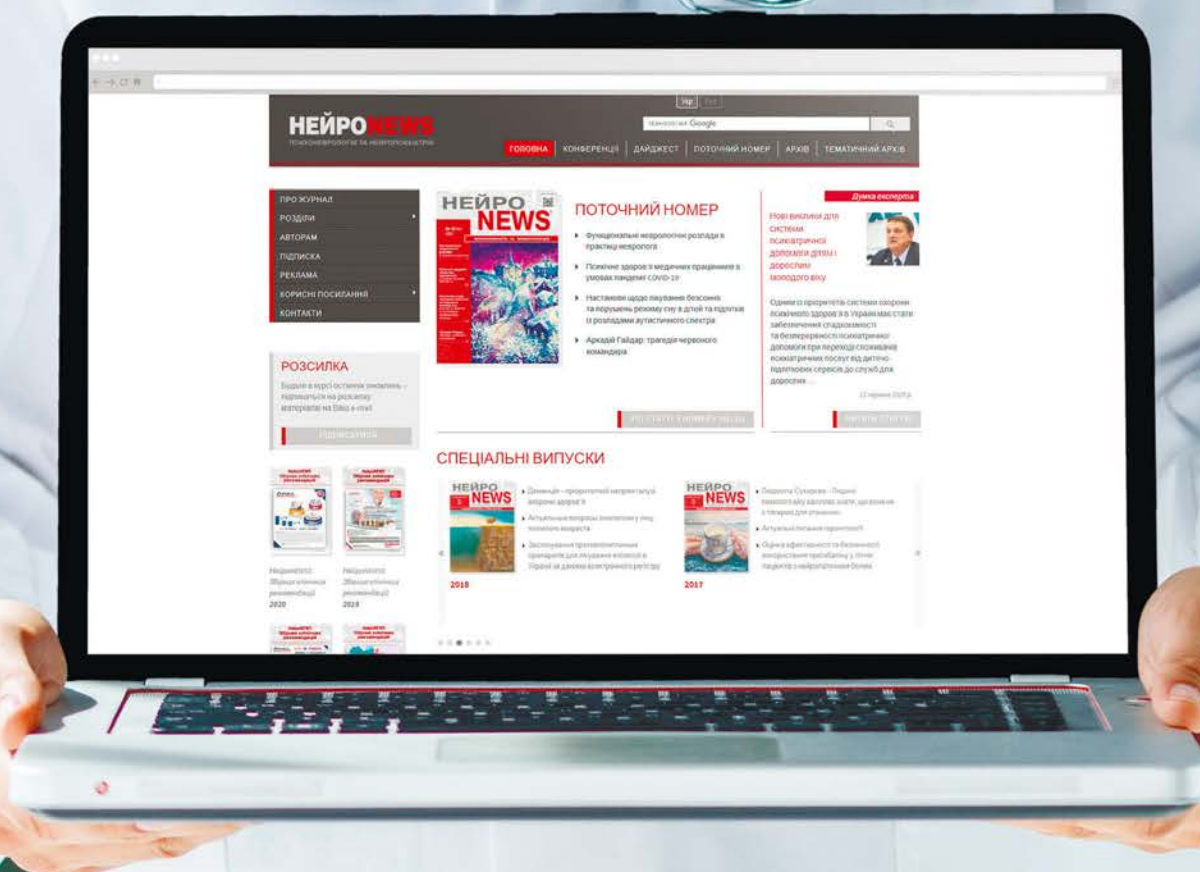


«Роберт Шуман:
Утрачені мрії» (2010)
(у головній ролі — Філіп Гарман)

Документально-ігровий фільм є спробою проаналізувати психічне захворювання митця, дослідивши події його життя крізь призму хвороби. Цікаві біографічні дані, не відомі раніше медичні записи, фахові думки спеціалістів поєднано для відтворення найдетальнішої клінічної картини божевілля геніального композитора.

Підготувала **Олена Тищенко**

Архів усіх
випусків з
2006
року



Шукайте повний
електронний архів
нашого журналу
на сайті

neuronews.com.ua



Стимултон®

Європейський сертралін



Переваги Стимултону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимултон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимултон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2-8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг білістер, № 30; табл. в/о 100 мг білістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01-02.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

