



НЕЙРО

PSYCHO

NEWS

№ 3 (158)
2025

психоневрологія та нейропсихіатрія

**Всесвітній день
поширення інформації
про аутизм:**
спростовуємо поширені
міфи
..... 6

**Ефективність
метакогнітивної
терапії в лікуванні
депресії, спричиненої
емоційним вигоранням
у медичного працівника
під час війни в Україні**
..... 32

**Профілактична
фармакотерапія
епізодичного
мігренозного головного
болю в амбулаторних
умовах**
..... 36

**Антон Брукнер:
провінційний геній**
..... 46



Рідна хата, 1976
Ольга Кваша



Розширення можливостей ваших пацієнтів з Рексалті^{1,2}

- ▶ Рексалті - атиповий антипсихотичний засіб, частковий агоніст D₂ рецепторів³
- ▶ Ефективність при гострій та підтримуючій терапії шизофренії у дорослих³
- ▶ Добра переносимість: низька частота седативних або активуючих побічних ефектів¹⁻³



Рексалті
брекспіпразол
таблетки

1. Correll et al. Schizophr Res. 2016; 2. Fleischhacker et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;
3. Рексалті, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, 2022.

Коротка інформація про лікарський засіб*

Торгова назва: Рексалті. Реєстраційне посвідчення № UA/19347/01/01, UA/19347/01/02, UA/19347/01/03, UA/19347/01/04, UA/19347/01/05, UA/19347/01/06 (Наказ МОЗ України 03.05.2022 № 725). Діюча речовина: brexpiprazole. 1 таблетка містить брекспіпразолу 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг або 4,0 мг. Психолептичні засоби. Код АТХ N05A X16. Брекспіпразол є атиповим антипсихотичним засобом, фармакологія опосередковується модулюючою активністю в серотоніновій та допаміновій системах, що поєднує часткову агоністичну активність до серотонінергічних 5-HT_{1A} та допамінергічних D₂ рецепторів з антагоністичною активністю до серотонінергічних 5-HT_{2A} рецепторів із подібною високою афінністю до всіх цих рецепторів. Демонструє антагоністичну активність щодо норадренергічних α1B/2C рецепторів. **Показання.** Лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Спадкові проблеми непереносимості галактози, тотальний дефіцит лактази або мальабсорбція глюкози-галактози. Дитячий вік до 18 років. Брекспіпразол переважно метаболізується CYP3A4 та CYP2D6. Дані щодо застосування брекспіпразолу вагітним відсутні або обмежені. **Спосіб застосування та дози.** Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова доза становить 1 мг один раз на добу у дні з 1 по 4, діапазон цільової дози становить 2–4 мг один раз на добу. Титрувати до 2 мг 1 раз на добу у дні з 5 по 7 і далі до 4 мг у день 8. Максимальна рекомендована добова доза становить 4 мг. Безпека та ефективність застосування брекспіпразолу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. **Передозування.** Промивання шлунка та застосування еметиків може бути доцільним відразу після передозування. У разі передозування слід оцінити електрокардіограму та при подовженні інтервалу QT призначити кардіомоніторинг. **Побічні реакції.** Дуже часті: Підвищення рівня пролактину крові. Часті: Висипання; Збільшення маси тіла; Акатизія, запаморочення, тремор, седатія; Діарея, нудота, біль у верхній ділянці живота; Біль у спині, біль у кінцівці; Підвищення рівня креатинфосфокінази крові. Нечасті: Ангioneвротичний набряк, кропив'янка, набряк обличчя; Спроба суїциду, суїцидальне мислення; Паркінсонізм; Венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен), ортостатична гіпотензія; Кашель; Карієс зубів, метеоризм; Міалгія; Підвищення артеріального тиску, підвищення рівня тригліцеридів крові, підвищення рівнів печінкових ферментів. Частота невідома: Патологічна схильність до азартних ігор, імпульсивна поведінка, неконтрольований потяг до вживання їжі, компульсивні покупки, компульсивна сексуальна поведінка; Судоми, зловисний нейролептичний синдром (ЗНС); Подовження інтервалу QT на ЕКГ; Рабдоміоліз; Синдром відміни препарату у новонароджених. **Термін придатності.** 3 роки. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг або 4 мг у блістерах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Данія. Елаяфарм, Франція. Дата перегляду 03.05.2022.

*Докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Lundbeck



Лундбек Експорт А/С
вул. Хрещатик, 19А, Київ 01001
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua

UA-REXU-0010

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

Ігор Іванченко

Видавець

ТОВ «Медичний журнал «Нейроньюс»
код ЄДРПОУ 38391828

Видання

Журнал «НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія»

Ідентифікатор медіа R30-05248

Передплатний індекс 96489

Шеф-редактор

Тетяна Ільницька
ilnyska@health-ua.com

Відділ реклами

+38 (095) 940-47-55
karina@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження

+38 (095) 476-72-79
podpiska@health-ua.com

Підписано до друку 05.05.2025

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 «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування.

Публікації з позначкою © містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування. Ці публікації призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Поштова адреса:

вул. Світлицького, 35, офіс 23-д,
м. Київ, 04123
e-mail: zu@health-ua.com
www.neuronews.com.ua
Тел.: +380 95 117 34 36

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
додаватимуть 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 Всесвітній день
поширення інформації
про аутизм: спростовуємо
поширені міфи

Огляд

- 8 Резистентна до лікування
депресія: можливості
аугментації терапії

- 14 Фармакотерапія
тривожних розладів
і нейропротекція:
альтернатива
бензодіазепінам

Клінічні дослідження

- 20 Лікування пацієнтів
підліткового віку
із шизофренією:
ефективність і безпека
антипсихотичної терапії

- 27 Лікування депресії
в пацієнтів з ішемічною
хворобою серця
або ризиком її розвитку

Клінічний випадок

- 32 Ефективність
метакогнітивної терапії
в лікуванні депресії,
спричиненої емоційним
вигоранням у медичного
працівника під час війни
в Україні
Володимир Русанов

Зарубіжний досвід

- 36 Профілактична
фармакотерапія
епізодичного
мігренозного головного
болю в амбулаторних
умовах

- 42 Стратегії зниження
дозування
бензодіазепінів:
коли ризики переважають
користь

Цікаво дізнатися

- 46 Антон Брукнер:
провінційний геній



ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

29

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ
«РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій,
матеріалів за участю провідних

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpо.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ПОШИРЕННЯ інформації про аутизм: спростовуємо поширені міфи



Другого квітня світова спільнота відзначає Всесвітній день поширення інформації про аутизм (World Autism Awareness Day), проголошений Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй 2007 року. Метою цього дня насамперед є підвищення обізнаності про розлади спектра аутизму, боротьба зі стигмою, підтримка осіб з аутизмом і їхніх родин.

Розлади спектра аутизму (РСА) — це стан, який виникає внаслідок порушення розвитку головного мозку і характеризується вродженим та всебічним дефіцитом соціальної взаємодії та спілкування. Його неможливо вилікувати, проте із часом можна скоригувати та адаптувати людину з РСА до соціального життя. Цей розлад дебютує в дитинстві, проте зберігається у підлітковому і дорослому віці. Як правило, ці стани проявляються впродовж перших п'яти років життя.

За останні двадцять років спостерігається суттєве зростання діагностики РСА. Так, за даними Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2023), поширеність РСА у США становила один випадок на 36 дітей. В Україні немає точних статистичних даних через недостатню діагностичну інфраструктуру, проте експерти оцінюють цей показник на рівні один випадок на 100 дітей.

Генетичний чинник є одним із ключових у розвитку РСА. Серед інших чинників — органічне ураження центральної нервової системи. У дітей із РСА порушуються процеси сприйняття та обробки інформації, у неналежний спосіб функціонують мережі мозку, які загалом відповідають за організацію поведінки, зокрема соціальної.

Рівні розумової діяльності в осіб із РСА варіюють у надзвичайно широких межах — від важкого порушення функцій до чудових невербальних когнітивних навичок. Такі діти виявляють здібності — іноді просто геніальні — до малювання, музики, конструювання, математики тощо. Водночас інші сфери життя можуть зовсім не цікавити таку дитину.

Особи з РСА часто мають: психічні розлади (тривожні, депресія тощо); порушення розвитку (загальна затримка, проблеми з координацією рухів, специфічні розлади шкільних навичок); фізіологічні та генетичні проблеми (епілепсія, хромосомні порушення, генетичні аномалії, як-от синдром ламкої Х-хромосоми, м'язова дистрофія та інші); функціональні порушення, як-от проблеми з годуванням, роботою шлунково-кишкового тракту, розлади сну.

РСА притаманна тріада симптомів: 1) порушення соціальної взаємодії; 2) комунікативні дефіцити; 3) стереотипи

та обмежені інтереси. Сучасна діагностика РСА ґрунтується на критеріях Настанов щодо діагностики та статистики психічних розладів 5-го видання (DSM-5) і передбачає:

- Скринінгові інструменти (Модифікований контрольний перелік питань для діагностування аутизму в дітей молодшого віку [М-CHAT], План діагностичного обстеження на аутизм, друга редакція [ADOS-2]).
- Нейропсихологічне обстеження.
- Диференційну діагностику з іншими розладами.

Для належного розвитку дитини з РСА важлива кваліфікована і комплексна допомога з боку фахівців, щоб розвинути необхідні навички для соціальної взаємодії, щодо якої є дефіцити. Попри деякі порушення в роботі, мозок завжди має потенціал до навчання. За допомогою спеціальних методик можливо коригувати небажану поведінку дітей із РСА, сприяти розвитку їх мовлення та соціалізації. Оптиміальне ведення пацієнтів із РСА потребує взаємодії: дитячих психіатрів; неврологів; логопедів; спеціальних педагогів.

Розуміння та прийняття людей із РСА допомагає створити інклюзивне суспільство, де кожен має можливість реалізувати власний потенціал. Ця дата є важливою платформою для обговорення сучасних медичних, соціальних та освітніх аспектів РСА, адже більшим бар'єром для осіб із цим розладом можуть бути не власні особливості розвитку, а реакція суспільства, стигматизація.

Нині необхідні такі заходи, як:

1. Удосконалення діагностичних алгоритмів РСА.
2. Розвиток інклюзивних програм для осіб із РСА.
3. Підтримка наукових досліджень у цій галузі.

Також є потреба в активізації роботи зі створення національних клінічних протоколів ведення пацієнтів із РСА, що особливо актуально в умовах воєнного стану і зростання психічного навантаження на населення України.

*Підготувала **Лариса Мартинова***

Матеріал підготовлено в межах

Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?», ініційованої першою леді Оленою Зеленською

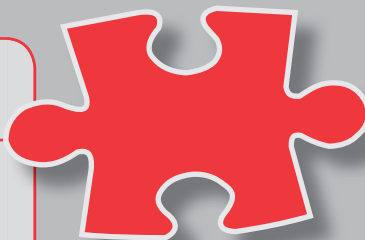
МІФИ І ФАКТИ ПРО АУТИЗМ

Міф 1:

Аутизм — це хвороба

ФАКТИ:

Розлади спектра аутизму — це не хвороба, а стан, який виникає внаслідок порушення розвитку головного мозку та характеризується вродженим і всебічним дефіцитом соціальної взаємодії та спілкування. Аутизм неможливо вилікувати, проте із часом можливо скоригувати й адаптувати людину до соціального життя

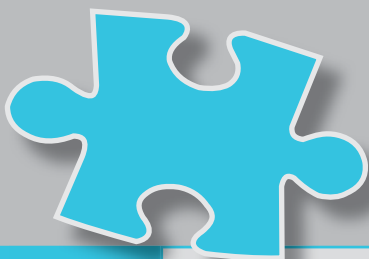


Міф 2:

Аутизм пов'язаний із вакцинацією

ФАКТИ:

За даними досліджень, загалом вакцини і вакцинація, зокрема проти кору, у жодному разі не можуть бути причиною розвитку аутизму в дітей. Розлади спектра аутизму — це генетичне порушення, із яким народжуються, а не набувають через щеплення в дитинстві або внаслідок неправильного виховання. Ураження мозку відбувається ще на етапі внутрішньоутробного розвитку плода



Міф 3:

Аутизм — рідкісне порушення

ФАКТИ:

Аутизм більш поширений, ніж синдром Дауна, тому рідкісним назвати його навряд чи можна. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, одна дитина зі 160 страждає на розлад спектра аутизму. В Україні зафіксовано понад 7 тис. таких дітей (зокрема 2017 року — 7491)



Міф 4:

Усі люди з аутизмом — генії / мають порушення інтелекту

ФАКТИ:

Люди з аутизмом різні. Так, серед них є ті, хто може розв'язувати складні математичні задачі, володіє феноменальною пам'яттю, а є особи із середніми здібностями. Люди з аутизмом можуть бути надзвичайно обдарованими, проте їм потрібно набагато більше часу, щоб навчитися чогось дуже простого. Якщо в дитини є проблеми з інтелектом — це додатковий діагноз



Міф 5:

Люди з аутизмом замкнуті, не хочуть спілкуватися і їм ніхто не потрібен

ФАКТИ:

Це не так. Як і всі, вони відчувають потребу в спілкуванні. Їм завжди є що сказати, просто складно це зробити. Тому потрібно вчасно знайти альтернативний спосіб комунікації. Їм дуже потрібна наша допомога, підтримка і розуміння



РЕЗИСТЕНТНА до лікування депресія: можливості аугментації терапії

Депресія є поширеним серйозним захворюванням, що значно погіршує якість життя пацієнта, підвищує ризик розвитку проблем зі здоров'ям та може призводити до інвалідизації. Основними цілями лікування пацієнта з великим депресивним розладом (ВДР) є ремісія симптомів і відновлення функціонування. Втім, неповна або недостатня відповідь на лікування є поширеним явищем, що становить серйозну проблему. За даними клінічних досліджень, близько 46 % пацієнтів мають резистентну до лікування депресію (Fava and Davidson, 1996). У дослідженні STAR*D було виявлено, що до 64 % осіб із депресією не досягали належної відповіді на лікування або ремісії за адекватної терапії антидепресантами (АД) (Rush et al., 2006).

На підставі аналізу даних згаданих звітів щодо клінічної практики було встановлено, що частота випадків резистентної до монотерапії АД депресії може сягати близько 65–85 % (Nemeroff, 2007).

Стратегії подолання проблеми неповної відповіді на монотерапію АД передбачають:

- Підвищення дози препарату початкової терапії.
- Переведення пацієнта на лікування іншим препаратом.
- Застосування методів нейромодуляції.
- Аугментацію терапії додатковим АД або препаратом іншого класу.

Стратегії аугментації терапії депресії

Аугментацію терапії АД детально висвітлено в оновленій настанові Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT, 2024).

Розділ «Що робити, якщо стан пацієнта не поліпшився?» присвячений проблемам лікування резистентної депресії, у якому зокрема йдеться про призначення додаткових препаратів. У таблиці 1 наведено критерії рівнів доказовості, застосовуваних у рекомендаціях CANMAT (2024) (Lam et al., 2024).

Часткова терапевтична відповідь на лікування

У реальних популяціях до половини пацієнтів із ВДР досягають відповіді (зменшення тяжкості симптомів на > 50 %) після восьми тижнів монотерапії антидепресантами (АД); повної ремісії симптомів — лише близько третини; а чверть пацієнтів, які не мали ремісії за першого курсу терапії АД, досягнуть її за повторного фармакологічного лікування.

Для пацієнтів, які отримують перше лікування, показники ремісії вищі, але майже половина не досягає поліпшення стану після шести місяців терапії АД.

Отже, неадекватна відповідь на лікування є загальною клінічною проблемою (Bschor et al., 2018). Відомо, що недостатня відповідь на лікування може бути спричинена низкою клінічних чинників, впливом коморбідної патології та особливостями медикаментів (табл. 2).

Серед супутніх психічних станів, пов'язаних із поганою відповіддю на лікування, тривожні розлади, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, посттравматичний стресовий розлад, розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин, розлади особистості.

Крім того, недостатня відповідь на терапію АД може бути спричинена недіагностованим апное уві сні, що зумовлює постійні залишкові симптоми безсоння, втомлюваність і низьку вмотивованість. Оскільки перебіг супутніх захворювань може прогресувати, необхідно регулярно оцінювати стан пацієнтів зі стійкими симптомами (Davies et al., 2019).

Резистентна до лікування депресія та така, що важко піддається лікуванню

Термін «резистентна до лікування депресія» використовують за недостатньої відповіді на початкове лікування. На жаль, немає загального консенсусу щодо визначення резистентної до лікування депресії, але найчастіше послуговуються таким, як неналежна відповідь на щонайменше два курси терапії АД у терапевтичних дозуваннях та з належною тривалістю (Lam et al., 2024).

«Депресія, що важко піддається лікуванню» — це термін, запропонований для розширення концепції «резистентної до лікування депресії» та для кращої характеристики спільного шляху пацієнтів і їхніх лікарів, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними.

У цій моделі терапевтичний фокус зміщується від ремісії симптомів до лікування, яке сприяє найкращому можливому поліпшенню стану та досягненню пріоритетних для пацієнта результатів, як-от функціонування та якість життя. В академічній літературі згаданий термін застосовують для опису тривалої депресії, яка не піддається численним стандартним методам терапії (на відміну від «щонайменше двох курсів терапії АД»), і спроби лікування якої тривають (McAllister-Williams et al., 2020).

Недостатня відповідь на початкове лікування антидепресантом

Перші кроки за недостатньої відповіді на лікування депресії передбачають повторне оцінювання діагнозу (як-от наявність невстановленого діагнозу біполярного афективного розладу [БАР]), супутніх захворювань і прихильності до терапії.

Таблиця 1. Критерії рівнів доказовості рекомендацій CANMAT

Рівні доказовості*	Критерії
1	Високоякісний метааналіз із вузькими довірчими інтервалами та/або такий, що оцінює дані щонайменше двох РКД з адекватним розміром вибірки**, бажано з контролем плацебо
2	Метааналіз нижчої якості із широкими довірчими інтервалами та/або такий, що оцінює дані щонайменше одного РКД з адекватним розміром вибірки**
3	Дані РКД із невеликими вибірками або нерандомізованих контрольованих проспективних досліджень, або високоякісних ретроспективних досліджень
4	Експертні думки / консенсуси

Примітки: РКД — рандомізовані контрольовані дослідження; * докази рівнів 1 і 2 стосуються досліджень ефективності лікування, у яких доступні рандомізовані порівняння. Рекомендації, що стосуються епідеміологічних даних або чинників ризику, переважно базуються на даних обсерваційних досліджень, які вважаються доказами 3-го рівня. Рекомендації щодо принципів надання медичної допомоги часто відображають судження про силу доказів, отриманих з різних джерел даних, і тому є переважно доказами 3-го або 4-го рівнів; ** адекватний розмір вибірки визначається як ≥ 30 учасників, а невелика вибірка — у кожній рандомізованій групі < 30 учасників.

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

Крім повторного клінічного оцінювання стану пацієнта слід розглянути проведення лабораторних досліджень, щоб виключити потенційні медичні чинники, які можуть призводити до розвитку стійких симптомів і потребувати додаткових втручань. Фармакогенетичне тестування може бути корисним для встановлення фармакокінетичних причин неналежної відповіді або незвичайної тяжкості побічних ефектів. Дані систематичного послідовного та ґрунтованого на оцінюванні стану ведення пацієнта можуть поліпшити ефекти лікування ВДР, якщо початкова терапія не була достатньо результативною (*рівень доказовості 2*).

За недостатньої відповіді на початкову терапію АД залучають стратегії оптимізації дози, переходу на інший АД, аугментацію додатковим препаратом та психотерапію та/або нейромодуляційного лікування. Попри обмежені доказові дані, фахівці CANMAT рекомендують лікування пацієнтів із депресією, що ґрунтується на спільному підході, який об'єднує історію попереднього втручання, силу доказів ефективності, потенційні побічні явища та вподобання пацієнта (рисунк) (*рівень доказовості 4*).

Алгоритм ведення пацієнта з депресією передусім стосується медикаментозного лікування; психотерапію розглядають за субоптимальної відповіді на початкове лікування; методи нейромодуляції — як стратегію переведення на інший АД або аугментації терапії, яка виявилася невдалою (за резистентної до лікування депресії) (Nuñez et al., 2022).

Психотерапію як засіб лікування першої лінії рекомендовано розглядати на початку курсу, зважаючи на ефективність і низький потенціал виникнення побічних явищ (*рівень доказовості 2*).

Нейромодуляційне лікування, попри отримані хороші докази ефективності за резистентної депресії і такої, яка важко піддається лікуванню, менш імовірно розглядати

Таблиця 2. Чинники, що зумовлюють недостатню відповідь на первинне лікування антидепресантами

Клінічні чинники	Чинники, пов'язані з терапією
Некоректно встановлено діагноз (як-от недіагностований біполярний афективний розлад)	Неадекватне дозування препарату
Демографічні характеристики та особливості захворювання (старший вік, жіноча стать, молодший вік дебюту захворювання, вищий ступінь тяжкості, збільшення кількості / тривалості епізодів, травматичні події в анамнезі)	Неадекватна тривалість лікування
Супутні психічні захворювання (як-от тривожні розлади, розлади особистості, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин тощо)	Маскування побічних ефектів під симптоми
Непсихічні супутні захворювання (як-от анемія, ожиріння, апное уві сні, захворювання щитоподібної залози тощо)	Погана прихильність до лікування
Гострі або хронічні стресові чинники	Фармакогенетична мінливість (швидкий або повільний метаболізм ліків)

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

на ранніх стадіях терапії, зокрема, через обмежену доступність такого втручання (Lam et al., 2024).

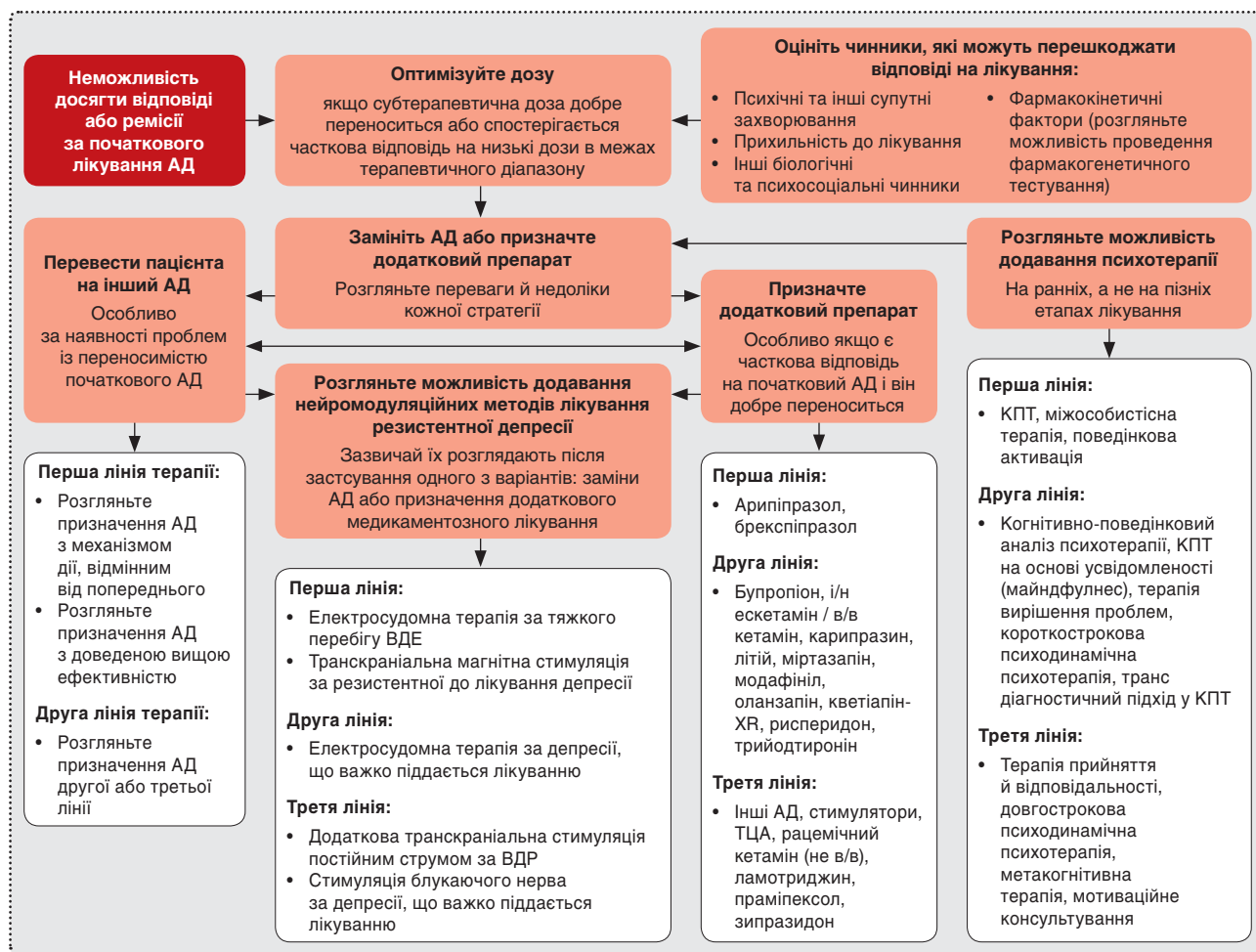
Оптимізація дозування АД є важливим першим кроком. Терапевтичні дози, вищі за мінімальні, є ефективнішими (до досягнення плато, еквівалентного 50 мг флуоксетину), але переносяться гірше (*рівень доказовості 1*).

Підвищення дозування застосовуваного препарату за недостатньої відповіді має бути збалансованим зі збільшенням тягаря побічних ефектів і погіршенням прихильності до лікування. Власне, після оптимізації дози основними варіантами лікування є перехід на інший АД або аугментація додатковим препаратом. Докази ефективності зміни АД є доволі суперечливими. Перехід на інший АД не є кращим, ніж продовження приймання того самого препарату (*рівень доказовості 2*). Імовірно, спостерігається зниження рівня відповіді на монотерапію АД після першого переходу (Nuñez et al., 2022).

Нині накопичено достатньо доказів щодо ефективності стратегій аугментації, особливо атипovими антипсихотичними засобами (модуляторами активності серотоніну та дофаміну), які допомагають за короткий час досягти відповіді на терапію або ремісії, проте, як правило, асоційовані з більшим тягарем побічних ефектів, ніж монотерапія АД (*рівень доказовості 2*).

За даними РКД, у яких порівнювали варіанти стратегій аугментації, такі підходи сприяють досягненню кращих результатів лікування, а їх переносимість часто є порівнянною (Nuñez et al., 2022).

Відповідно до настанови CANMAT (2024) рекомендовано розглядати застосування стратегій аугментації на ранніх стадіях лікування, зокрема після обмеженої відповіді на перший чи другий курс терапії АД, збалансовуючи при цьому індивідуальні ризики, переваги та вподобання пацієнта (*рівень доказовості 2*) (Lam et al., 2024).



Примітки: АД — антидепресант; КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; ВДЕ — великий депресивний епізод; ВДР — великий депресивний розлад; ТЦА — трициклічний антидепресант; і/н — інтраназальний; в/в — внутрішньовенний; XR — пролонгованого вивільнення.

Рисунок. Алгоритм ведення пацієнта з депресією після субоптимальної відповіді на початкову терапію антидепресантом

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

Для прийняття рішення щодо застосування зазначених стратегій всебічний необхідний ретельний огляд ефективності попередньої медикаментозної терапії, основних побічних ефектів, а також даних щодо того, чи була відповідь на лікування частковою.

Перехід на інший АД рекомендовано розглянути, якщо немає відповіді на початкову терапію АД або якщо він чинить серйозний побічний вплив.

Стратегію аугментації рекомендовано розглядати, коли є часткова відповідь на лікування початковим АД, а проблем із його переносимістю немає або вони мінімальні (Lam et al., 2024).

Переведення на інший антидепресант

Раннє поліпшення стану, зокрема зниження принаймні на 20 % показника за шкалою оцінювання симптомів упродовж перших чотирьох тижнів після початку приймання АД, є предиктором відповіді на терапію.

Якщо такого поліпшення не відбувається протягом чотирьох тижнів, імовірність досягнення відповіді або ремісії через 8–12 тижнів є низькою. Тому після чотирьох тижнів терапії рекомендовано прийняти рішення щодо збільшення дози препарату або зміни АД, якщо є проблеми з переносимістю (Henssler et al., 2022).

У разі переходу на другий АД необхідно зважати на такі чинники, як профіль побічних явищ, механізм дії та порівняльна ефективність.

За даними декількох досліджень, немає різниці щодо результатів між переходом на інший АД у межах одного класу і на препарат іншого класу. У разі переведення пацієнта на терапію іншим АД рекомендовано спочатку вибрати препарат першої лінії з доказами високої ефективності та сприятливим профілем переносимості (рівень доказовості 4).

ТЦА та інгібітори МАО можуть бути використані, якщо відповідь на терапію АД першого та/або другого ряду була слабкою (Henssler et al., 2022).

Переваги та недоліки аугментації терапії

Аугментація додатковим препаратом сприяє збереженню часткових переваг лікування початковим АД, уникненню симптомів відміни після припинення приймання першого препарату та потенційно додає переваги механізму дії додаткового засобу, відповідь на терапію яким є швидшою.

Такі переваги є особливо корисними, якщо спостерігалася часткова відповідь на перший АД із хорошою переносимістю. Додавання іншого препарату також може бути

Таблиця 3. Препарати для аугментації терапії депресії, яка важко піддається лікуванню

Лінія терапії	Препарат аугментації	Цільові дози*	Рівень доказовості
Перша	Арипіпразол	2–10 мг	1
	Брексспіразол	0,5–2,0 мг	1
Друга	Бупропіон	150–450 мг	1
	Ескетамін для і/н введення	56–84 мг і/н	1
	Рацемічний кетамін в/в	0,5–1,0 мг / кг маси тіла в/в	1
	Оланзапін	2,5–10,0 мг	1
	Кветіапін-XR	150–300 мг	1
	Рисперидон	1–3 мг	1
	Літій	600–1200 мг (терапевтичний рівень у сироватці крові 0,5–0,8 ммоль/л)	1
	Карипразин	1,5–3,0 мг	2
	Міртазепін / міансерин	30–60 мг / 30–90 мг	2
	Модафініл	100–400 мг	2
	Трийодтиронін	25–50 мг	2
Третя	Інші АД, зокрема ТЦА	Варіюють залежно від препарату	3
	Стимулятори	Варіюють залежно від препарату	3
	Ламотриджин	100–300 мг	3
	Рацемічний кетамін не для в/в введення	Варіюють залежно від препарату	3
	Праміпексол	1–2 мг двічі на добу	3
	Зипразидон	20–80 мг двічі на добу	3
Досліджуваний підхід	Психотерапія із застосуванням психоделічних речовин	Помірні та високі дози в поєднанні з психотерапією	3
Не рекомендовано	Препарати канабісу (бракує доказів ефективності; ризик заподіяння шкоди)	Не застосовують	Не застосовують

Примітки: АД — антидепресант; ТЦА — трициклічний антидепресант; і/н — інтраназальний; в/в — внутрішньовенний; XR — пролонгованого вивільнення; * діапазони доз взято з фармакопейних статей щодо препаратів; у клінічній практиці можуть використовувати дози поза вказаними діапазонами.

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

«націленим» на конкретні залишкові симптоми або побічні ефекти початкового АД (Nuñez et al., 2022).

Серед недоліків аугментації можливість додаткових побічних ефектів, підвищення вартості лікування та потенційну лікарську взаємодію (*рівень доказовості 4*). Застосування кількох препаратів може призводити до зменшення рівня прихильності до лікування (*рівень доказовості 4*).

Аугментація додатковим препаратом у низькій дозі може спричинити менше побічних ефектів, ніж збільшення препарату монотерапії до вищих доз (*рівень доказовості 3*).

Доказових даних щодо ефективності підтримувального лікування допоміжними препаратами нині недостатньо, тож незрозуміло, як довго слід продовжувати приймання допоміжних препаратів (Lam et al., 2024).

Вибір допоміжного препарату

Найраціональнішим підходом до лікування будь-якого захворювання є етіологічна або патогенетична терапія — вплив на причину захворювання або на патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку хвороби. Вибір

додаткового препарату передбачає розгляд ефективності та переносимості як цього засобу, так і АД, терапія яким буде продовжуватися (табл. 3).

Оскільки засоби для аугментації мають дуже різні профілі побічних ефектів, слід також зважати на можливі взаємодії ліків. Якщо доступні результати фармакогенетичних тестів, вони можуть допомогти у виборі лікування, особливо за депресії, яка важко піддається терапії (*рівень доказовості 3*).

Вибір додаткового препарату передбачає застосування такого засобу, який може усунути конкретні залишкові симптоми та/або побічні ефекти, що відчуває пацієнт (як-от використання седативного препарату в разі безсоння); однак доступних доказових даних на підтримку цієї стратегії нині недостатньо.

Розглядаючи препарати для аугментації, необхідно (наскільки це можливо) мінімізувати поліпрагмазію, зокрема, завдяки переоцінюванню ефективності одночасно застосовуваних препаратів і припинення приймання тих засобів, переваги яких є сумнівними, часто невиправданими та нераціональними (Lam et al., 2024).

Модулятори активності серотоніну та дофаміну

Нині накопичено докази щодо ефективності модуляторів активності серотоніну та дофаміну (відомих як атипичні антипсихотичні засоби), застосовуваних для аугментації терапії пацієнтів із депресією, що важко піддається лікуванню (табл. 2).

Зазвичай у клінічній практиці використовують менші дози зазначених препаратів, ніж для терапії пацієнтів із БАП або шизофренією (*рівень доказовості 1*).

До препаратів першої лінії лікування належать арипіпразол і брекспіпразол, зокрема завдяки їхній ефективності та профілям переносимості. Як препарат другої лінії рекомендовано карипразин, оскільки він досліджений у меншій кількості випробувань; зипразидон є препаратом третьої лінії через неоднорідні результати щодо ефективності в РКД і мережових метааналізах (Davies et al., 2019; Nuñez et al., 2022).

Препарати, що модулюють серотонін і дофамін, мають дуже різні рецепторні профілі та чинять різні побічні ефекти. Серед поширених побічних ефектів застосування арипіпразолу й брекспіпразолу акатизія та збільшення маси тіла.

Через підвищений ризик певних побічних явищ як препарати другої лінії рекомендовано:

- Оланзапін (як-от збільшення маси тіла і метаболічні побічні ефекти).
- Кветіапін пролонгованого вивільнення (XR) (як-от седативні й метаболічні побічні ефекти).
- Рисперидон (як-от гіперпролактинемія, побічні ефекти з боку сечостатевої системи та екстрапірамідні симптоми) (*рівень доказовості 1*) (Nuñez et al., 2022).

Також відомо про потенційні довгострокові ризики, асоційовані з прийманням цих препаратів, наприклад, пізня дискінезія (хоча ризик нижчий порівняно зі антипсихотиками першого покоління і знижується завдяки меншим дозам, використовуваним у пацієнтів із ВДР).

Застосування арипіпразолу як допоміжного препарату аугментації

Арипіпразол став першим антипсихотиком другого покоління, застосування якого було схвалене Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) (Mohamed et al., 2017).

Завдяки частковому агонізму щодо дофамінового D2-рецептора застосування арипіпразолу зумовлює так звану «стабілізацію дофаміну». Крім того, йому притаманний частковий агонізм щодо серотонінового 5-HT_{1A}-рецептора. Нині арипіпразол успішно застосовують

як додатковий препарат для лікування пацієнтів із ВДР (Frankel and Schwartz, 2017).

Так, за результатами метааналізу даних, присвячених стратегіям аугментації за резистентної до лікування депресії, застосування арипіпразолу як додаткового препарату сприяє досягненню найвищого розміру терапевтичного ефекту серед усіх досліджених антипсихотиків другого покоління (Strawbridge et al., 2019).

У настановах Американської психіатричної асоціації (APA, 2010) щодо лікування пацієнтів із ВДР рекомендовано застосування арипіпразолу як доповнення до лікування пацієнтів із ВДР, які не відповідають принаймні на один курс терапії АД.

Для аугментації терапії приймання арипіпразолу слід розпочинати з дозування 2–5 мг/добу, цільова доза становить 5–10 мг/добу, а максимальна — 15 мг/добу. Коригування дозування вказаного препарату має відбуватися поступово, з інтервалами не менш ніж тиждень, при цьому корекція дози АД не потрібна.

Згідно з настановою Європейської психіатричної асоціації (EPA, 2016) арипіпразол рекомендовано використовувати як додатковий засіб до терапії АД, якщо відповідь на монотерапію АД є недостатньою.

Всесвітня федерація товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2013) також рекомендує застосовувати арипіпразол як засіб аугментації терапії резистентної до лікування депресії (Bauer et al., 2013).

Висновки

У клінічній практиці резистентна до монотерапії антидепресантами депресія становить серйозну проблему, яка без належного лікування може перейти у важку форму і стати причиною суттєвого погіршення якості життя таких пацієнтів. Шляхами її подолання є стратегії аугментації терапії. Доведено ефективність застосування антипсихотиків другого покоління як препаратів додаткової терапії для пацієнтів із резистентною депресією та такою, що важко піддається лікуванню.

Сьогодні одним із препаратів першої лінії, успішно застосовуваних із такою метою, є арипіпразол. Ефективність лікування арипіпразолом для аугментації терапії депресії доведено в низці клінічних дослідженнях, результати яких стали основою для розробки відповідних клінічних настанов.

Підготувала **Наталія Купко**



Перейди на **СВІТЛИЙ БІК** життя

АРИПРАЗОЛ®

арипіпразол

- ◆ Препарат вибору для пацієнтів із шизофренією при несприятливому метаболічному профілі¹
- ◆ Покращує соціальне функціонування¹⁻⁴
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному арипіпразолу⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату АРИПРАЗОЛ®

Діюча речовина: арипіпразол; 1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг (у перерахунку на 100% суху речовину арипіпразол). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Код АТХ N05A X12. Фармакологічні властивості. Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу типу I обумовлена сполученням часткового агонізму відносно рецепторів дофаміну D2 і серотоніну 5-HT_{1A}, а також антагонізмом відносно рецепторів серотоніну 5-HT_{2A}. Відомо, що арипіпразол виявляє антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності і агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу афінність зв'язування in vitro відносно рецепторів дофаміну D2 і D3, рецепторів серотоніну 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A}, а також помірну афінність відносно рецепторів дофаміну D4, серотоніну 5-HT_{2C} і 5-HT₇, адренергічних рецепторів альфа-1 і рецепторів гістаміну H1. Арипіпразол також має помірну афінність відносно серотонінових рецепторів і не має помітної афінності відносно мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипу дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. Показання. Препарат Арипразол® показаний для лікування шизофренії у дорослих. Арипразол® показаний також для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди, та які відповідали на лікування арипіпразолом. Протипоказання. Гіперчутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Збудження, безсоння, неспокій; екстрапірамідні порушення, акатизія, тремор, запаморочення, сонливість, седативний ефект, головний біль; розмитість поля зору, диспепсія, блювання, нудота, запор, надмірне слиновиділення; втома (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: NUA/15765/01/01, NUA/15765/01/02 N1994 від 21.09.2021. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних фахівців: для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Hasan A. et al. (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44. 2. Matsuda Y. et al. Effects of risperidone and aripiprazole on neurocognitive rehabilitation for schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014; 68: 425-431. 3. Wang J. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. Neural Regen Res 2013; 8: 277-86. 4. Bervoets C. et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. CNS Drugs. 2012 Nov; 26(11):975-82. 5. Bioequivalence Study Number 464/14, Clin. Report, Jan. 2016.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ТРИВОЖНИХ розладів і нейропротекція: альтернатива бензодіазепінам

Тривожні розлади — велика група різномірних щодо причин і механізмів розвитку станів: від психічних порушень до перевтоми та реакції на стреси. Поширеність тривожних розладів дуже висока, практично кожна людина хоча б раз у житті відчуває підвищену тривожність, що спричинює дискомфорт. Ознаками тривожних розладів є збудження й очікування небезпеки. Дослідники продовжують виявляти додаткові рівні складності патофізіологічних механізмів цих розладів.

Як відомо, тривожні розлади часто є коморбідними з порушеннями адаптації — це реактивні та переважно короткотривалі стани, пов'язані зі складними життєвими ситуаціями. Їх проявами є підвищена тривожність, пригнічений настрій або поведінкові симптоми, які розвиваються після значних змін у житті людини або досвіду психологічного напруження.

Концепція лікування розладів адаптації була переосмислена в Діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) та Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Раніше акцент робили на суб'єктивному дистресі та емоційних порушеннях за розладів адаптації, зокрема з погляду тривожної або депресивної симптоматики, що призводило до їх отождествлення з тривожними розладами й депресіями. Через критику щодо валідності діагностичних критеріїв DSM-IV і МКХ-10 для розладів адаптації в останніх версіях цих класифікацій відбулося зміщення в бік їх концептуалізації як розладів, пов'язаних із травмою та стресом. Діагностичні критерії DSM-5 для розладів адаптації охоплюють тимчасові дезадаптивні або патологічні реакції на ідентифіковані стресори або зміни в життєвих обставинах із розвитком симптомів упродовж трьох місяців після пережитого стресу (Nuss et al., 2019).

Нині тривожність, пригнічений настрій і порушення поведінки розглядають як потенційно асоційовані кваліфікатори, а не як специфікатори. Клінічні ознаки описують як такі, що не відповідають події. Окрім внутрішньої природи, стресор необхідно розглядати в межах особистого та міжособистісного контексту, за якого він стався, а також культурних норм. У МКХ-11 пішли ще далі, визначаючи основні клінічні симптоми, а саме: стурбованість стресором або його наслідками, як-от надмірне занепокоєння, повторювані та тривожні думки про стресор або постійні роздуми про його наслідки; нездатність адаптуватися до стресора, що спричиняє значне порушення в особистих, сімейних, соціальних, освітніх, професійних або інших важливих сферах функціонування. Якщо функціонування зберігається, то лише завдяки значним додатковим зусиллям, а якщо є порушення, воно має бути набагато більшим,

ніж очікувалося, зважаючи на попереднє функціонування індивіда. Своєю чергою, краще визначення розладів адаптації допоможе ідентифікувати пов'язані з ними біомаркери, асоційовані як із ЦНС, так і з функціонуванням організму людини загалом, на основі психобіології травми та стресора, що сприятиме ефективності лікування. Також важливо вивчити роль γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у патогенезі розладів адаптації, нейроендокринних процесів, запалення, імунітету та оксидативного стресу (Poisbeau et al., 2018; Strain, 2018).

Особливості патогенезу тривожних розладів

Традиційна концепція патофізіології підвищеної тривожності ґрунтується на структурній і функціональній дисфункції мозку (Nuss, 2015). Вона розглядає тривожність як наслідок зміни скоординованої активності шляхів мозку, що модулюється локальними й віддаленими «синаптичними реле» через нейромедіатори. Як відомо, до цього процесу залучений набір лімбічних структур, зокрема мигдалеподібного тіла, яке тісно пов'язане з префронтальною корою і, ймовірно, відіграє вирішальну роль у регуляції негативних емоцій. Різні нейротрансмітери та модулятори мають важливе функціональне значення в модулюванні поведінки, пов'язаної з тривожністю. До них належать медіатори, пов'язані з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою (ГГН) віссю, моноамінергічні та ГАМК-ергічні системи нейротрансмісії, нейропептиди (як-от холецистокінін) і ліпідні нейромодулятори (Hauger et al., 2006; Mehta and Ticku, 1999; Boyer, 2000; Bandelow et al., 2017).

На додаток до такого орієнтованого на мозок підходу до патофізіології тривожності все більше є доказів на користь того, що її можна модулювати впливом на мозок соматичних фізіологічних процесів, як-от запалення, імунітет і оксидативний стрес, а також функціонування мікробіоти кишківника (Michopoulos et al., 2017). Дисфункціональні взаємодії за участю ГГН-осі та кишкової мікробіоти були описані як такі, що роблять внесок у патофізіологію тривожних розладів (Sharon et al., 2016).

Стрес — спільна риса всіх тривожних розладів — пов'язаний із декількома фенотипами прозапальної відповіді, які можуть не реагувати на протизапальну дію глюкокортикоїдів (Cohen et al., 2012). Деякі препарати, які, як відомо, зменшують клінічні симптоми тривожних розладів (антидепресанти, певні бензодіазепіни [БЗД] та небензодіазепінові анксиолітики), послаблюють вплив зазначених аномальних фізіологічних процесів, що вказує на можливий — і раніше недооцінений — аспект механізму дії анксиолітичних засобів (Ghareghani et al., 2017).

Сучасне розуміння патогенезу тривожних розладів та їх лікування може потребувати розширення і залучення впливу механізмів, не пов'язаних із нервовою системою. Також варто переглянути розуміння механізмів дії анксиолітичних препаратів як у межах ЦНС, так і поза ними.

Етифоксин, небензодіазепіновий анксиолітичний препарат, що діє як позитивний алостеричний модулятор ГАМК-ергічної передачі, не є винятком із цього правила. Він може виявляти значну протизапальну активність у ЦНС, вплив на імунну та нейроендокринну систему, зокрема через зв'язування з білком-транслокаторм зовнішньої мембрани мітохондрій (TSPO) і синтез нейротрофічного фактора, а також сприяти анксиолітичній активності вказаного засобу (Simon-O'Brien, 2016; Juif et al., 2015; Do Rego et al., 2015; Girard et al., 2008). Такий підхід відкриває нові перспективи для вивчення механізмів дії цього анксиолітика.

Лікування тривожних розладів базується на доказових даних досліджень, а також емпіричних експериментів із застосуванням ліків. Зважаючи на широке розмаїття клінічних ситуацій, які супроводжуються тривожністю, і хронізації цих ознак нереалістично очікувати єдиного оптимального доказового підходу до лікування для таких ситуацій (Nuss et al., 2019). Клініцистам необхідне глибше розуміння різноманітних механізмів дії анксиолітичних засобів, щоб вибрати перспективний анксиолітик для пацієнтів із тривожними розладами.

Взаємодія етифоксину з рецепторами ГАМК-А

Роль нейротрансмісії ГАМК-А у патофізіології тривоги

Результати досліджень на тваринних моделях і вивчення нейровізуалізаційних даних підтвердили, що тривала дисрегуляція мереж мозку, яка охоплює коркові та специфічні підкіркові ділянки (мигдалину, гіпокамп, таламус, префронтальну та поясну кору), позначається на виразності ознак тривожних розладів (Nuss, 2015). Зниження гальмівної ГАМКергічної передачі в ЦНС є критичним для розвитку тривожності (Benham et al., 2014). Структура і функція рецепторів ГАМК-А стали предметом ретельного вивчення. Рецептори ГАМК-А є ліганд-керованими хлорид-селективними іонними каналами, кожен із яких являє собою гетерологімерний білок, що поєднує п'ять субодиниць, які перетинають нейрональну мембрану. Більшість рецепторів ГАМК-А містять дві α -субодиниці, дві β -субодиниці та одну γ -субодиницю (Rudolph et al., 2002). Субодиниці α і β забезпечують зв'язування ГАМК, тоді як γ -субодиниця визначає чутливість до БЗД, оскільки ці препарати зв'язуються в межах ділянки між α - і γ -субодиницями, підвищуючи ймовірність відкриття каналу у відповідь на дію ГАМК (Sigel and Luscher, 2011). Відкриття проникного для хлориду / бікарбонату каналу принаймні двома молекулами ГАМК індукуює приплив негативно заряджених іонів хлориду, спричиняючи тимчасове зниження здатності нейронної мембрани проводити потенціали дії, внаслідок чого виникає фазове гальмування нейрона (Olsen, 2018).

Анксиолітичний ефект лікарських засобів, що зв'язуються з рецептором ГАМК-А, пояснюється полегшенням відкриття хлоридних каналів, яке посилює інгібування нейронів у відповідь на ГАМК. Протягом останнього півстоліття було розроблено численні ліганди рецепторів

ГАМК-А як терапевтичні засоби, зокрема анксиолітики, міорелаксанти снодійні та протинападкові засоби.

Одним із таких анксиолітичних препаратів є етифоксин (6-хлор-2-етиламіно-4-метил-4-феніл-4Н-3,1-бензоксазин). Спорідненість етифоксину до хлоридного каналу, пов'язаного з рецептором ГАМК-А, перебуває в мікромолярному діапазоні, тоді як діапазон спорідненості БЗД до цього каналу є наномолярним (Verleye et al., 1999). Етифоксин діє на ГАМК-ергічну передачу, як через прямий вплив на рецептор ГАМК, так і через непрямий, зумовлений синтезом нейростероїдів, що допомагає алостерично модулювати рецептор ГАМК-А (Belelli and Lambert, 2005).

Пряма дія етифоксину на рецептор ГАМК-А

За даними дослідження *in vitro*, етифоксин може пригнічувати зв'язування специфічного ліганду рецептора ГАМК-А в корі головного мозку гризунів, що свідчить про наявність місць зв'язування етифоксину з рецептором ГАМК-А. Докази *in vivo* про функціональні наслідки зв'язування етифоксину з рецептором ГАМК-А (отримані в дослідженнях на тваринних моделях) продемонстрували, що препарат чинить протисудомну дію, опосередковану через рецептор ГАМК-А (Verleye et al., 1999). Інформацію про взаємодію між етифоксином і ГАМК-А рецепторами було отримано завдяки дослідженням зв'язування радіолігандів, які засвідчили, що сайт зв'язування препарату відрізняється від місць зв'язування ГАМК і БЗД (Verleye et al., 2002).

Анксиолітична дія етифоксину, за даними досліджень *in vivo*, не пригнічується флумазенілом, специфічним антагоністом сайту зв'язування БЗД на рецепторі GABA-A, підтверджуючи уявлення про те, що етифоксин і БЗД зв'язуються з різними ділянками. Ця особливість може пояснювати відсутність негативного впливу етифоксину на седативний ефект і пам'ять порівняно з БЗД. Відповідно до даних дослідження рекомбінантних рецепторів ГАМК-А, стимульована етифоксином ГАМК-ергічна передача зберігається за відсутності субодиниць α або γ , отже, саме β -субодиниця рецептора є критичною для зв'язування препарату. У ЦНС наявні кілька підтипів рецептора ГАМК-А, для яких продемонстровано специфічні анатомічні та субклітинні моделі експресії, а також функціонально різні властивості. Очевидна спорідненість рецепторів ГАМК-А до ГАМК та етифоксину залежить від складу субодиниці, точніше, від димерів α - β субодиниці, що утворюють сайти зв'язування агоністів для ГАМК. У цьому контексті етифоксин має вищу спорідненість до рецепторів, що містять субодиниці $\beta 2$ або $\beta 3$, ніж субодиниці $\beta 1$ (Hamon et al., 2003).

Ефекти етифоксину визначаються наявністю субодиниць β , що чітко відрізняє цей анксиолітичний препарат від інших позитивних алостеричних модуляторів рецептора ГАМК-А, як-от БЗД, оскільки активність останніх залежить від природи субодиниць α і γ (Korpi and Sinkkonen, 2006). Зв'язування етифоксину з β -субодиницями сприяє позитивній алостеричній модуляції хлоридних струмів внаслідок відкриття рецепторів ГАМК-А та пов'язано зі збільшенням тривалості й амплітуди струму в разі ненасичених концентрацій ГАМК. Було продемонстровано поведінкові наслідки такої специфічності зв'язування на стресові стимули, зокрема сильніше реагували тварини, у яких виникла надекспресія $\beta 2$ -субодиниці в ЦНС (Verleye et al.,

2011). Вони були чутливішими до анксиолітичних і проти-нападкових ефектів етифоксину, що свідчить про позитивну кореляцію між часткою β 2-вмісних субодиниць рецептора ГАМК-А та ефективністю препарату (Verleye et al., 2003).

Непряма дія етифоксину на ГАМК-А рецептор

Окрім прямої дії на рецептор ГАМК-А через зв'язування з β -субодиницею, етифоксин може витіснити [3H]-PK11195, високоспецифічний ліганд TSPO, залежно від концентрації (Schlichter et al., 2000). Роль TSPO у процесі синтезу нейростероїдів у нейронах і гліальних клітинах ЦНС, особливо індукованого етифоксином, не з'ясовано. Вважалося, що TSPO розташований у зоні контакту між зовнішньою та внутрішньою мітохондріальними мембранами та є ключовим для транслокації мітохондріального холестерину, який відіграє роль обмежувальної стадії нейростероїдогенезу (Selvaraj and Tu, 2016). PK11195 може стимулювати стероїдогенез навіть без TSPO, що вказує на наявність іншої молекули-мішені (Tu et al., 2015). Етифоксин може збільшувати інтенсивність нейростероїдогенезу через механізм, незалежний від TSPO (Do Rego et al., 2015).

Деякі нейростероїди, що виробляються в мітохондріях, взаємодіють із рецептором ГАМК-А. Прегненолон, який синтезується з холестерину в мітохондріях, перетворюється на прогестерон за допомогою 3 α -гідроксистероїддегідрогенази. Своєю чергою прогестерон перетворюється в цитоплазмі на його 3 α , 5 α -похідні завдяки послідовній дії 5 α -редуктази та 3 α -гідроксистероїддегідрогенази. Найпотужнішими позитивними алостеричними модуляторами рецепторів ГАМК-А є прогестерон, дезоксикортикостерон і метаболіти тестостерону, зокрема алопрегнанолон (Majewska, 1992). Вони збільшують тривалість імпульсу, що відкриває канал ГАМК-А рецептора, а також середній час відкритого стану рецептора (Olsen, 2018). Підвищення рівня алопрегнанолону в мозку після введення етифоксину, яке спостерігалось на тваринних моделях, чинить синергетичний ефект і полегшує ГАМК-ергічну нейротрансмісію, доповнюючи пряму дію етифоксину на β -субодиницю рецептора ГАМК-А (Belelli and Lambert, 2005).

Молекулярний механізм дії етифоксину пояснюється як його прямим впливом на рецептор ГАМК-А, так і непрямым, зумовленим посиленням синтезом нейростероїдів. Такий подвійний механізм дії корелює з анксиолітичним ефектом етифоксину. Оцінювання впливу різних речовин, що блокують центральну ГАМК-ергічну функцію або синтез нейроактивних стероїдів, засвідчило, що зв'язуючись із різними сайтами розпізнавання на рецепторі ГАМК-А, етифоксин і алопрегнанолон виявляють адитивний вплив для посилення інгібіторної ГАМК-ергічної передачі, внаслідок чого відбувається посилення проти-нападкового ефекту (Verleye et al., 2001, 2008).

Етифоксин і серотонінергічна система

У формуванні тривожної поведінки можуть брати участь й інші нейромедіаторні системи, як-от серотонінергічна система. M. Bourin et al. (2010) продемонстрували на тваринній моделі, що анксиолітичний ефект етифоксину модулюється спільним введенням лігандів 5-HT_{2A}. Власне, до анксиолітичного ефекту етифоксину залучений серотонінергічний механізм.

Оскільки етифоксин прямо не взаємодіє із серотонінергічною системою, ці результати свідчать, що анксиолітична активність етифоксину обмежується взаємозв'язком серотонінергічної та ГАМК-ергічної систем.

Вплив етифоксину на симптоми тривожних розладів

Прямі чи непрямі ГАМК-ергічні механізми, за допомогою яких етифоксин регулює вегетативні реакції, пов'язані з тривожністю, вивчали в низці досліджень. За даними дослідження впливу етифоксину на вегетативні реакції і на стрес в експерименті з тваринною моделлю тривожності (гіпертермія, спричинена стресом, поведінка замерзання, спричинена стресом, і активація моторики товстої кишки), етифоксин послаблював гіпертермію, зменшував прояви поведінки замерзання й частоту скорочень сліпої та ободової кишок у тварин, які зазнали стресових подій. Анксиолітичний ефект етифоксину передбачає послаблення як поведінкових, так і вегетативних ознак тривожності (Verleye and Gillardin, 2004).

На думку дослідників, анксиолітичні властивості етифоксину пов'язані з його впливом на ГАМК-ергічну нейротрансмісію, а не із взаємодією з рецепторами CRF1 і CRF2 (Verleye et al., 2006). Застосування етифоксину сприяє зменшенню гіперзбудливості й тривожності за алкогольної абстиненції (Verleye et al., 2009). Анксиолітична активність як етифоксину, так і габапентину була порівнянною з активністю БЗД діазепаму або серотонінергічного агоніста диметоксидоамфетаміну гідрохлориду (Bourin and Hascoet, 2012).

Анксиолітична активність етифоксину

Клінічна фармакологія

Результати дослідження за участю здорових добровольців, метою якого була характеристика фармакокінетичного профілю, продемонстрували, що після введення разової дози етифоксину (150 мг) молекула є надзвичайно біодоступною (приблизно 90 %) і не зв'язується з клітинами крові, проте міцно зв'язується з білками плазми (88–95 %). Етифоксин швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті; час досягнення максимальної концентрації в крові становить 2–3 години. Препарат швидко метаболізується в печінці з утворенням кількох метаболітів, один із яких, діетилетифоксин, є активним. Він може проникати через плацентарний бар'єр. Період напіввиведення етифоксину становить близько 6 годин, а його активного метаболіту — майже 20 годин; виводиться із сечею у вигляді метаболітів, частково — із жовчю (Choi and Kim, 2015).

Клінічна ефективність

Перші дослідження етифоксину в програмі клінічних розробок для отримання дозволу на продаж було проведено за участю пацієнтів із тривожністю та розладами настрою. Етифоксин порівняно із сульпіридом і плацебо ефективно зменшував ознаки тривожності й такі серцево-судинні симптоми, як задишка та тахікардія. Оскільки анксиолітичні ефекти етифоксину на тваринних моделях були найбільш надійно продемонстровані на моделях стресу, клінічні дослідження проводили за участю пацієнтів із розладами адаптації, супроводжуваних підвищеною тривожністю.

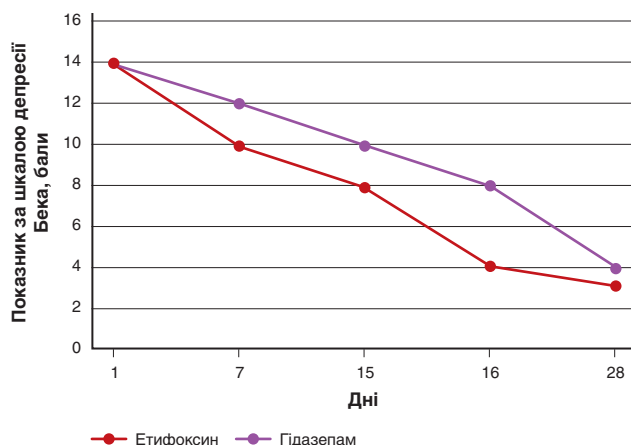


Рисунок 1. Ефективність терапії етифоксином і гідазепамом щодо редукції симптомів депресії

Адаптовано згідно з Л.Н. Юрьєва. Сравнительная оценка эффективности этифоксина (Стрезам®) и гидазепам у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. Вып. 3, № 49.

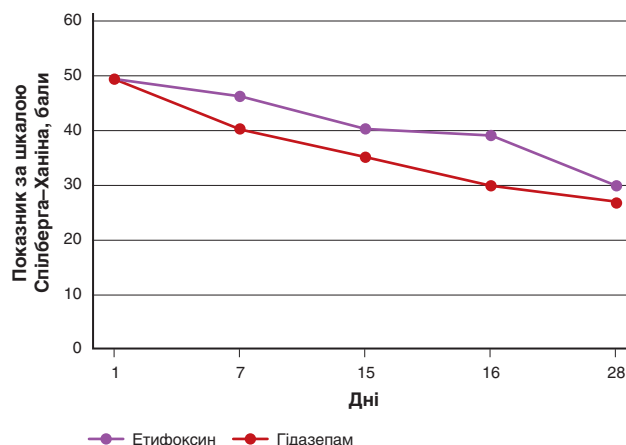


Рисунок 2. Ефективність терапії етифоксином і гідазепамом щодо зменшення ознак тривожності

Адаптовано згідно з Л.Н. Юрьєва. Сравнительная оценка эффективности этифоксина (Стрезам®) и гидазепам у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. Вып. 3, № 49.

У межах багатоцентрового рандомізованого контрольованого подвійного сліпого дослідження, оцінюючи ефективність етифоксину в порівнянні з буспіроном, у 170 пацієнтів із розладами адаптації та тривожністю (≥ 18 балів за шкалою оцінювання тривоги Гамільтона [НАМ-А]), учасники отримували або етифоксин (150–200 мг/день; $n = 83$), або буспірон (15–20 мг/день; $n = 87$). Первинним результатом був скоригований показник за НАМ-А через чотири тижні; вторинними кінцевими точками — показники поліпшення стану та ефективності терапії (зв'язок між анкіолітичною ефективністю та побічними ефектами) за шкалою загального клінічного враження (CGI-I та CGI-E відповідно) (Rickels et al., 1976). Отримані результати підтвердили перевагу етифоксину над буспіроном за середнім показником НАМ-А через чотири тижні ($p = 0,05$). В учасників групи застосування етифоксину був значно кращий показник за CGI-I, ніж за терапії буспіроном, починаючи із 7-го дня лікування ($p < 0,001$ на 7-й день і $p = 0,02$ на 14-й і 28-й дні). Показники CGI-E на 14-й і 28-й дні також були кращими для групи використання етифоксину ($p = 0,01$ і $p = 0,05$). Побічні явища (сонливість, запаморочення та головний біль) зафіксовано в 40,7 і 58,6 % пацієнтів, які отримували лікування етифоксином і буспіроном відповідно.

Терапію етифоксин (50 мг тричі на добу; $n = 93$) і лоразепамом (2 мг/добу, розділені на три приймання: 0,5 мг вранці та вдень і 1,0 мг увечері; $n = 96$) порівнювали в амбулаторних пацієнтів із розладами адаптації й тривожністю (≥ 20 балів за НАМ-А) (Nguyen et al., 2006). Лікування тривало 28 днів. Основним критерієм оцінювання ефективності був скоригований показник за НАМ-А на 28-й день. Вторинними кінцевими точками були показники за CGI, шкалою інвалідності Шихана і шкалою для самооцінювання соціальної адаптації. Обидва види лікування були ефективними для зниження показника за НАМ-А, починаючи із 7-го дня втручання. Анкіолітичний ефект етифоксину не поступався дії лоразепаму (для показників НАМ-А $p = 0,0001$ на 7-й день і $p = 0,0002$ на 28-й день). Проте більша кількість осіб відповіла на лікування (загальне зниження показника НАМ-А від вихідного рівня до 28-го дня на ≥ 50 %) у групі терапії етифоксин (72 проти 56 %; $p = 0,0288$).

В обох групах лікування до 28-го дня поліпшився показник CGI, але частота помітного поліпшення (< 3 балів за CGI) була вищою в групі застосування етифоксину ($p = 0,022$). Показник CGI-E на 28-й день теж був кращим для етифоксину ($p = 0,038$). Ефективність у зниженні інвалідизації та поліпшенні соціальної адаптації була порівняною для двох препаратів. Не виявлено істотної різниці щодо кількості побічних ефектів між групами, які отримували етифоксин або лоразепам. Сонливість фіксували у 10,7 % осіб, які використовували етифоксин, і у 18,7 % — лоразепам. Результати тестів негайного й відстроченого вільного пригадування через 28 днів були порівняними в обох групах лікування. Симптоми відміни оцінювали через тиждень після припинення лікування. Кількість пацієнтів із тривожністю після припинення лікування була значно більшою ($p = 0,034$) у групі приймання лоразепаму (вісім осіб), ніж етифоксину (один учасник).

У дослідженні за участю 32 пацієнтів (25 жінок і сім чоловіків віком 20–50 років, середній вік 31 рік) вивчали порівняльну ефективність етифоксину та гідазепаму в комплексній терапії пацієнтів із тривожно-депресивним розладом (Юрьєва и др., 2012). Тривалість розладів на момент обстеження варіювала від 1 до 8 років. За комплексної терапії змішаного тривожно-депресивного розладу завдяки характерологічним особливостям астеничного радикалу із додаванням етифоксину і гідазепаму спостерігалася гармонійна редукція симптомів афективних, особистісних і вегетативних розладів, оцінена як суб'єктивно, так і об'єктивно. Клінічно значуще поліпшення було зафіксовано в пацієнтів, які отримували етифоксин (група 1), уже до 7-го дня лікування, а в осіб, які приймали гідазепам (група 2), — до 15-го дня. Повне нівелювання тривожно-депресивної симптоматики та об'єктивних ознак вегетативної дисфункції в пацієнтів групи 1 спостерігалася до 16-го дня лікування, тоді як у групі 2 — до 28-го дня (рис. 1 і 2).

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали ефективність етифоксину (150 мг/добу; $n = 100$) порівняно з алпразоламом (1,5 мг/добу; $n = 101$) у 201 амбулаторного пацієнта з розладами адаптації і тривожністю (≥ 20 балів за НАМ-А) (Stein, 2015). Лікування тривало чотири

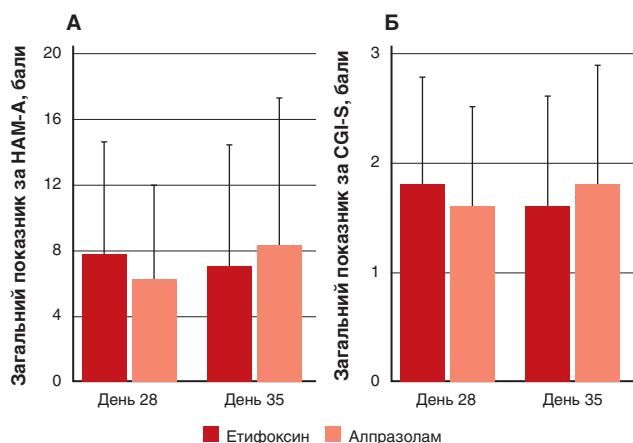


Рисунок 3. Порівняння ефективності терапії етифоксином і алпразоламом (А – показники за шкалою HAM-A; Б – показники за шкалою CGI-S)

Адаптовано згідно з Stein DJ. Etilofexin versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2015. Vol. 32, № 1. P. 57–68.

тижні. Первинним результатом був загальний показник за HAM-A на 28-й день, скоригований відповідно до його значення на 1-й день. Вторинними кінцевими точками — показники за шкалою CGI — тяжкість стану (CGI-S) і частота тих, хто відповів на лікування (зниження показника HAM-A на $\geq 50\%$ між 1 і 28 днями). Терапія як етифоксином, так і алпразоламом сприяла зниженню показників HAM-A на 28-й день, із різницею 1,78 бала між групами лікування на користь застосування алпразоламу (рис. 3).

Однак після припинення лікування показники HAM-A продовжували поліпшуватися в групі терапії етифоксину, але підвищувалися в групі приймання алпразоламу. Різниця між цими групами щодо середньої зміни між 28 і 35 днями була достовірною ($p = 0,019$). На 35-й день вимірювання вторинних результатів продемонструвало подібні результати для етифоксину та алпразоламу.

Більше побічних ефектів, зокрема з боку ЦНС, було пов'язано з лікуванням, у пацієнтів, які отримували алпразолам, а саме значно частіше спостерігалися епізоди сонливості або седатції в групі терапії алпразоламом (14 пацієнтів), ніж етифоксином (чотири пацієнти). Підвищену втомлюваність мали лише пацієнти, які отримували алпразолам (чотири особи). Дані цих досліджень демонструють ефективність етифоксину як анксиолітика для пацієнтів із розладами адаптації і тривожністю, хороший профіль переносимості препарату, зокрема щодо збереження когнітивних функцій і пильності. Терапія етифоксином не асоціювалася ні з тривожністю, ні із симптомами відміни після припинення лікування (Stein et al., 2018).

Нейропротекторна дія етифоксину на центральну та периферичну нервову систему

За даними дослідження на тваринних моделях нейрозапалення, ноцицепції та нейродегенерації, етифоксин чинить нейропротекторну дію, чим може частково пояснюватися його сприятливий вплив за неврологічних і психічних розладів (Gazzo et al., 2019). Особливий інтерес становить його активність щодо збільшення синтезу нейротрофічних факторів, залучених до нейропластичності, особливо на синаптичному рівні (Mariga et al., 2017).

Отримані результати додатково свідчать про сприятливий профіль переносимості етифоксину порівняно з БЗД. Зокрема, на моделі ураження периферичних нервів у тварин підтверджено, що етифоксин сприяє регенерації периферичних нервів і росту аксонів, прискорює й поліпшує відновлення рухових функцій, координації та сенсорних функцій (Girard et al., 2008). Етифоксин підтримує синтез та вивільнення гліального нейротрофічного фактора, посилює експресію нейрофіламентів у регенованих аксонах, поліпшуючи регенерацію сидничного нерва, збільшуючи швидкість нервової провідності та посилюючи експресію нейротрофінів (Zhou et al., 2013). Препарат поліпшує регенерацію сидничного нерва, модулює імунні відповіді та посилює експресію нейротрофіну (Dai et al., 2014). Етифоксин має протизапальні та імуномодулювальні властивості, сприяє зменшенню вироблення прозапальних цитокінів у мікроглії, зокрема інтерлейкінів 1β і 6, фактора некрозу пухлини- α та індукційної синтази оксиду азоту. Цей захисний ефект етифоксину значно зменшує неврологічний дефіцит і перигематомний набряк мозку (Li et al., 2017).

У дослідженні на експериментальній моделі розсіяного склерозу було продемонстровано, що етифоксин може зменшити виразність запальної демієлінізації та інфільтрацію периферичних імунних клітин у спинний мозок. Одуження корелювало зі зменшенням запальної патології в поперековому відділі спинного мозку та посиленням олігодендроцитальної регенерації (Daugherty et al., 2013). Імовірно, такий ефект етифоксину може бути опосередкований модуляцією активності TSPO.

На моделі хронічного звуження сидничного нерва етифоксин пригнічував симптоми нейропатичного болю. Цей ефект був повністю опосередкований 3α , 5α -відновленими нейростероїдами та, ймовірно, також алопрегнанолоном, концентрація якого в спинному мозку значно підвищувалася за лікування етифоксином (Aouad et al., 2014).

Висновки

Етифоксин є анксиолітичним небензодіазепіновим препаратом із селективністю до β -субодиниці рецептора ГАМК-A. Він має специфічні фармакологічні властивості, зокрема як пряме, так і непряме (через синтез нейростероїдів) полегшення ГАМК-ергічної нейротрансмісії, що сприяє потенційній непрямій серотонінергічної активності. Крім того, етифоксин чинить вплив на процеси запалення імунітету, які, як відомо, пов'язані з тривожністю.

Лікування етифоксином було ефективним для пацієнтів із розладами адаптації й тривожністю в добових дозах 150–200 мг. Профіль переносимості етифоксину кращий, ніж у бензодіазепінів, зокрема через відсутність впливу на пам'ять і пильність, а припинення лікування цим препаратом не призводить до синдрому відміни або відновлення тривожності. Анксиолітична ефективність етифоксину, його хороша переносимість без розвитку лікарської залежності є вагомими аргументами на користь використання вказаного препарату для лікування пацієнтів із розладами адаптації з коморбідною тривожністю.

Підготувала **Наталія Купко**

①

НОРДІКСИН®

Ефективний
анксіолітик
з унікальним
профілем дії



ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ІЗ ШИЗОФРЕНІЄЮ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Шизофренія з початком маніфестації в дитячому та підлітковому віці зазвичай пов'язана з вищим ризиком порушень когнітивних функцій і гіршим прогнозом. Застосування ефективного лікування для цих пацієнтів є особливо важливим. До вашої уваги представлено огляд статті C. Ward et al. «Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference» видання *Lancet Psychiatry* (Published Online April 7, 2025. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)), присвяченої результатам терапії брекспіпразолом у підлітків із шизофренією, ефективність якої доведено в дорослих пацієнтів.

Дебют шизофренії в дітей або підлітків (шизофренія з дуже раннім чи раннім початком — до 13 або 18 років відповідно) пов'язаний із хронічними та тяжкими симптомами та гіршим прогнозом, ніж початок захворювання в дорослому віці (Clemmensen et al., 2012; Stentebjerg-Olesen et al., 2016; Coulon et al., 2020). Пацієнтам, у яких шизофренія розвивається в підлітковому віці, часто притаманні виразніший когнітивний дефіцит, тяжча інвалідизація і гірше соціально-професійне функціонування, ніж у тих, хто захворів на шизофренію в дорослому віці (Rajji et al., 2009; Grover et al., 2019).

Згідно з настановами Національного інституту охорони та клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2016) і Канадськими рекомендаціями з фармакотерапії розладів спектра шизофренії та інших психотичних розладів у дітей та осіб молодого віку (CPA/SSC, 2017), першою лінією терапії для підлітків із шизофренією є антипсихотичні препарати в поєднанні з психотерапією (Abidi et al., 2017). Хоча продемонстровано ефективність деяких антипсихотиків (зокрема, атипівих) для лікування підлітків із шизофренією, ці засоби можуть мати менш сприятливий профіль ризику та користі в пацієнтів цієї вікової категорії порівняно з дорослими (Pagsberg et al., 2017; Stafford et al., 2015; Krause et al., 2018; Lee et al., 2020; Rogdaki et al., 2024; Højlund et al., 2025).

До патофізіологічних механізмів шизофренії залучено кілька нейромедіаторів (Mäki-Marttunen et al., 2020). Ключовим чинником розвитку психотичних симптомів вважається дисфункція дофамінової системи, хоча водночас зростає й кількість доказів залучення норадренергічної та серотонінергічної систем (Stahl, 2018; Mäki-Marttunen et al., 2020).

Брекспіпразол є атипівим антипсихотиком, що діє на ці три моноамінергічні системи (Maeda et al., 2014). Препарат схвалено для лікування шизофренії у дорослих і підлітків (віком ≥ 13 років) у США та інших країнах (Сінгапур, Об'єднані Арабські Емірати та Бразилія). Схвалення застосування брекспіпразолу для підлітків Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) ґрунтувалося на екстраполяції даних досліджень за участю дорослих пацієнтів щодо короткострокової ефективності, фармакокінетики та відповідності впливу вказаного препарату в дорослих і підлітків та проміжного аналізу безпеки його довгострокового застосування у відкритому дослідженні за участю підлітків (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Wang et al., 2024; Wang et al., 2023; Atkinson et al., 2023). Ефективність брекспіпразолу для підлітків із шизофренією не оцінювали в контрольованих дослідженнях із контролем плацебо. Тож метою C. Ward et al. було оцінити вплив, безпеку та переносимість брекспіпразолу в підлітків із шизофренією у межах дослідження з таким дизайном.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн і учасники

Це міжнародне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження третьої фази в паралельних групах і з активною референсною групою проводилося в 62 амбулаторних закладах десяти країн (США, Мексика, Франція, Італія, Польща, Румунія, Сербія, Іспанія, Україна та рф). До нього залучали пацієнтів віком 13–17 із первинним діагнозом «шизофренія» за критеріями Діагностичного й статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) і тривалістю

захворювання щонайменше шість місяців до проходження скринінгу, які потребували лікування антипсихотичними препаратами й мали показник ≥ 80 балів за шкалою оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) під час скринінгу та на початковому етапі.

Ключові критерії виключення: діагноз згідно з DSM-5, відмінний від шизофренії, який був основною метою лікування протягом трьох місяців після скринінгу; клінічна картина або анамнез, що відповідали маяченню, деменції, амнезії або іншим когнітивним розладам; психотичні симптоми, зумовлені іншим загальним захворюванням або прямим впливом речовин; госпіталізація тривалістю понад 21 добу з приводу поточного загострення шизофренії на початковому етапі; резистентність до лікування антипсихотиками (рецидив через неналежний комплаєнс або зловживання психоактивними речовинами); високий ризик серйозного самоушкодження чи самогубства або високий ризик заподіяння шкоди для інших (насилства чи вбивства); епілепсія або свідчення про судоми, тяжку травму голови або інсульт в анамнезі; свідчення щодо нестабільного перебігу інших захворювань, як-от печінкових, ниркових, респіраторних, серцево-судинних, ендокринних, неврологічних, гематологічних чи імунологічних, за яких можливий невиправданий ризик клінічно значущої побічної дії; супутнє серйозне системне захворювання, що потребує фармакотерапії; застосування електросудомної терапії в анамнезі; позитивні результати скринінгу на зловживання наркотичними засобами.

Для поліпшення якості сну учасникам дослідження було дозволено обмежене використання бензодіазепінів і небензодіазепінових засобів. Серед заборонених ліків: антипсихотики, антидепресанти, стабілізатори настрою, стимулятори та інші психотропні засоби. За виявлення позитивного результату скринінгу на препарати канабісу оцінювали здатність особи утримуватися від їх вживання під час дослідження. Пацієнтів, залучених до дослідження, розподілили у випадковий спосіб у співвідношенні 1: 1: 1 для приймання брекспіпразолу, арипіпразолу або плацебо в таблетованій формі.

Процедури

Після щонайменше триденного періоду «вимивання» заборонених препаратів (≥ 7 днів для пероральних антипсихотиків) пацієнти розпочали 6-тижневий період лікування брекспіпразолом (2–4 мг/добу), арипіпразолом (10–20 мг/добу) або приймання плацебо. Титрування дози брекспіпразолу відбувалося за такою схемою: 0,5 мг/добу — 1–4-й день; 1 мг/добу — 5–7-й день; 2 мг/добу — 8–14-й день і 2 мг/добу або 3 мг/добу — 15–21-й день; коригування дози на ± 1 мг (2–4 мг) дозволено після періоду титрування (21-й день). Дозу арипіпразолу титрували за такою схемою: 2 мг/добу — 1–4-й день; 5 мг/добу — 5–7-й день; 10 мг/добу — 8–14-й день і 10 мг/добу або 15 мг/добу — 15–21-й день; коригування дози на ± 5 мг (у межах 10–20 мг) дозволено після періоду титрування (21-й день). Арипіпразол було додано як активний препарат порівняння для оцінювання чутливості аналізу, оскільки вважається, що вказаний препарат добре переноситься та ефективний для лікування підлітків із шизофренією (Pagsberg et al., 2017).

Досліджувані препарати пацієнти приймали перорально раз на добу, незалежно від їди. Ефективність, побічні ефекти, результати щодо безпеки та приймання супутніх ліків оцінювали під час амбулаторних відвідувань з інтервалом у тиждень. На 6-му тижні пацієнти, які завершили подвійний сліпий період лікування, могли брати участь у додатковому відкритому дослідженні (Atkinson et al., 2024). Осіб, які не брали участь у відкритому дослідженні, спостерігали через 21 (± 2) день після приймання останньої дози призначеного втручання, щоб зареєструвати наявність побічних ефектів та супутніх ліків.

Прихильність до лікування (оцінена самостійно і перевірена дослідниками) розраховували як частку прийнятих таблеток від загальної запланованої їх кількості для кожного пацієнта.

Оцінювання результатів

Основним показником ефективності був загальний показник за шкалою PANSS, що допомагає оцінити тяжкість 30 симптомів шизофренії (сім позитивних, сім негативних і 16 — загальної психопатології), кожен з яких оцінювали від 1 (немає) до 7 балів (дуже значний). Загальний показник за PANSS (30–210 балів) отримували як суму 30 оцінок симптомів, який вважали основним показником результату, оскільки його широко використовують у клінічних дослідженнях шизофренії (зокрема в підлітків) і він є золотим стандартом для встановлення ефективності антипсихотичної терапії (Kay et al., 1987; Findling et al., 2008, 2012; Pagsberg et al., 2017; Goldman et al., 2017). Такий підхід полегшує порівняння результатів досліджень. Обґрунтованість і надійність PANSS продемонстровано в когорті дорослих пацієнтів, а дані шкали загального клінічного враження (CGI) уможливили оцінювання клінічно важливих показників за PANSS і розрахувати мінімальну клінічно важливу різницю як 15 балів (або 34 %) для зміни від вихідного рівня (Kay et al., 1987; Hermes et al., 2012).

Вторинні результати ефективності: показники за підшкалами PANSS для оцінювання позитивних і негативних симптомів; частота відповіді на лікування (поліпшення загального показника за PANSS на ≥ 30 % порівняно з початковим рівнем або показник за CGI для оцінювання поліпшення стану [CGI-I] 1 або 2 бали) та досягнення ремісії (зміна на ≤ 3 бали показників за пунктами PANSS; показники за шкалами оцінювання загального функціонального стану для дітей (CGAS), CGI для оцінювання тяжкості захворювання (CGI-S) та CGI-I. Також визначали загальний показник за опитувальником щодо задоволеності якістю життя для дітей (PQ-LES-Q). Показник за підшкалою PANSS для оцінювання загальної психопатології розраховували апостериорно.

Оцінювання безпеки передбачало визначення: частоти побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням; зміни маси тіла; результатів лабораторних тестів (вмісту сироваткового пролактину); життєво важливих показників, даних електрокардіографії (ЕКГ); показників за шкалами оцінювання екстрапірамідних симптомів (Сімпсона–Ангуса, аномальних мимовільних рухів і акатизії Барнса), Нью-Йоркською шкалою щодо несприятливих когнітивних ефектів лікування нейропсихіатричних захворювань,

Колумбійського університету для визначення рівня виразності суїцидальних тенденцій (C-SSRS); кількість госпіталізації.

Статистичний аналіз

За даними дослідження ефективності арипіпразолу для лікування підлітків із шизофренією, розмір вибірки зі 105 пацієнтами на групу дозволяв досягти принаймні 80 % потужності за двобічного коефіцієнта $\alpha = 0,05$ для встановлення ефекту лікування (зміни загального показника за PANSS від базового рівня до 6-го тижня на $-7,4$ бала $[\pm 19,0]$) (Findling et al., 2008). Тож запланований розмір вибірки становив 315 пацієнтів.

Первинне статистичне порівняння щодо первинного результату аналізували за допомогою тесту значущості середньої різниці за методом найменших квадратів для загального показника за PANSS між групами терапії брекспіпразолом і плацебо на 6-му тижні. Метою цього дослідження не було пряме порівняння даних ефективності застосування брекспіпразолу та арипіпразолу. Ефективність втручань аналізували на підставі даних учасників, що мали намір лікуватися (ITT), розподілених у випадковий спосіб, які приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали базове і щонайменше ще одне вимірювання загального показника за PANSS після вихідного рівня.

Зміни загальних показників за PANSS (первинний аналіз ефективності), показників за субшкалами PANSS для оцінювання позитивних і негативних симптомів, показників за CGAS, CGI-S і щодо загальної психопатології, оцінених за PANSS, аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань. Оцінювали зміну загального показника за 14-пунктовим PQ-LES-Q за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), зокрема основного ефекту лікування та вихідного значення як коваріати. Безпеку втручань аналізували за даними учасників групи, що охоплювала всіх рандомізованих пацієнтів, які приймали якнайменше одну дозу досліджуваного препарату.

Результати дослідження

Упродовж 2017–2023 рр. 376 пацієнтів пройшли скринінг; 316 осіб у випадковий спосіб були розподілені до груп терапії брекспіпразолом ($n = 110$), арипіпразолом ($n = 102$) або плацебо ($n = 104$). Завершили лікування 107 (97 %) зі 110 пацієнтів у групі приймання брекспіпразолу, 97 (95 %) зі 102 — арипіпразолу й 92 (88 %) зі 104 — плацебо. Аналіз ефективності втручань охоплював дані 314 пацієнтів (110 у групі застосування брекспіпразолу, 101 — арипіпразолу та 103 — плацебо), безпеки — дані всіх 316 рандомізованих пацієнтів.

Вихідні демографічні та клінічні характеристики були подібними для усіх груп, із незначними відмінностями щодо маси тіла. Середній вік рандомізованих пацієнтів становив $15,3 (\pm 1,5)$ року; 166 (53 %) осіб були жіночої статі. Під час останнього візиту середня доза брекспіпразолу становила $3,0 (\pm 0,9)$ мг; арипіпразолу — $13,9 (\pm 4,7)$ мг. Найчастіше використовуваними антипсихотиками до дослідження були рисперидон, оланзапін, галоперидол, кветіапін та арипіпразол. У межах дослідження

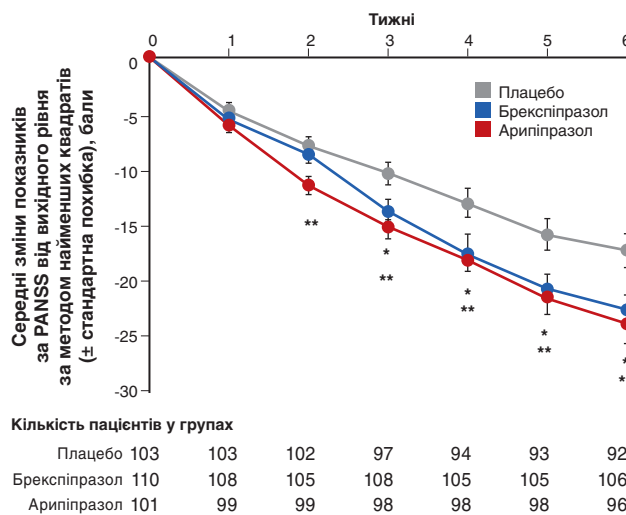


Рисунок. Зміна загальних показників за шкалою PANSS

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

щонайменше один супутній препарат приймали 26 (24 %) зі 110 пацієнтів у групі терапії брекспіпразолом, 23 (23 %) зі 102 — арипіпразолом і 23 (22 %) зі 104 — плацебо. Прихильність до лікування ≥ 90 % зафіксовано у 107 (97 %) зі 110 пацієнтів у групі застосування брекспіпразолу, 100 (98 %) зі 102 — арипіпразолу та 103 (99 %) зі 104 — плацебо. Достовірно значніше поліпшення загального показника за PANSS було продемонстровано в пацієнтів групи терапії брекспіпразолом (середня зміна за методом найменших квадратів $-22,8 [\pm 1,5]$ бала), ніж плацебо ($-17,4 [\pm 1,6]$ бала) від вихідного рівня до 6-го тижня, різниця середніх значень за методом найменших квадратів становила $-5,33$ бала (95 % довірчий інтервал [ДІ] від $-9,55$ до $-1,10$; $p = 0,014$) (рисунок).

Зміна загального показника за PANSS від вихідного рівня до 6-го тижня також була більшою в групі застосування арипіпразолу порівняно з плацебо (різниця середніх значень за методом найменших квадратів становила $-6,53$ бала (95 % ДІ від $-10,8$ до $-2,21$; $p = 0,0032$), що підтверджує правильність методології дослідження та відбору популяції пацієнтів.

На 6-му тижні терапії брекспіпразолом порівняно з плацебо спостерігалось також достовірне поліпшення показника за підшкалою PANSS для оцінювання позитивних симптомів, частоти відповіді на лікування, показника за CGI-I та визначеного апостеріорно показника за підшкалою PANSS щодо загальної психопатології. Показники за підшкалою PANSS для оцінювання негативних симптомів, частота ремісії та за CGAS поліпишилися порівняно з групою приймання плацебо, але це поліпшення не було статистично значущим (табл. 1).

Щонайменше про одну побічну подію, пов'язану з лікуванням, повідомили 44 (40 %) зі 110 пацієнтів у групі застосування брекспіпразолу; 53 (52 %) зі 102 пацієнтів — арипіпразолу та 42 (40 %) зі 104 пацієнтів — плацебо (табл. 2).

Найчастішими (частота ≥ 5 %) побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були головний біль і нудота в разі використання брекспіпразолу та сонливість,

Таблиця 1. Кінцеві результати ефективності втручань через шість тижнів лікування

Показники	Група терапії брекспіразолом (n = 110)			Група терапії арипіразолом (n = 101)			Група приймання плацебо (n = 103)
	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали	Середня різниця з показником для групи плацебо (95 % ДІ)	Значення р порівняно з групою плацебо	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали	Середня різниця з показником для групи плацебо (95 % ДІ)	Значення р порівняно з групою плацебо	Середня зміна показника від вихідного рівня (± СП), бали
Загальний показник за PANSS (первинний)*	-22,8 (1,5)	-5,33 (від -9,55 до -1,10)	0,014	-24,0 (1,6)	-6,53 (від -10,8 до -2,21)	0,0032	-17,4 (1,6)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання позитивних симптомів*	-6,6 (0,4)	-1,44 (від -2,65 до -0,22)	0,021	-7,3 (0,5)	-2,15 (від -3,40 до -0,91)	0,0008	-5,1 (0,5)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання негативних симптомів*	-4,7 (0,4)	-0,88 (від -2,04 до 0,28)	0,14	-4,8 (0,4)	-0,95 (від -2,14 до 0,24)	0,12	-3,8 (0,4)
Показник за підшкалою PANSS для оцінювання загальної психопатології*	-11,5 (0,8)	-2,89 (від -5,08 до -0,70)	0,0098	-12,0 (0,8)	-3,31 (від -5,55 до -1,07)	0,0039	-8,7 (0,8)
Частота відповіді на терапію***	48 (43,6 %)	BP 1,55 (1,09–2,20)	0,011	44 (43,6 %)	BP 1,51 (1,06–2,16)	0,022	29 (28,2 %)
Частота досягнення ремісії***	32 (29,1 %)	BP 1,18 (0,77–1,81)	0,44	36 (35,6 %)	BP 1,48 (1,01–2,16)	0,047	24 (23,3 %)
Показник за CGAS*	10,6 (1,0)	2,48 (від -0,35 до 5,31)	0,085	12,1 (1,1)	3,99 (1,09–6,98)	0,0072	8,1 (1,1)
Показник за CGI-S*	-0,9 (0,1)	-0,11 (від -0,36 до 0,13)	0,36	-1,0 (0,1)	-0,20 (від -0,45 до 0,05)	0,11	-0,8 (0,1)
Середній показник за CGI-I***	2,9 (1,0)	-0,29 (від -0,56 до -0,03)	0,029	2,8 (1,0)	-0,34 (від -0,62 до -0,06)	0,018	3,2 (1,1)
Загальний показник за P-Q-LES-Q***	4,0 (0,7) (n = 104)	0,44 (від -1,62 до 2,50)	0,67	4,5 (0,8) (n = 93)	1,04 (від -1,08 до 3,16)	0,34	3,5 (0,8) (n = 92)

Примітки: за винятком порівняння первинного кінцевого результату для групи брекспіразолу порівняно з плацебо, значення р є номінальними; дані наведено для популяції оцінювання ефективності; CGAS — шкала оцінювання загального функціонального стану для дітей; CGI-I — шкала оцінювання загального клінічного враження (поліпшення стану); CGI-S — шкала оцінювання загального клінічного враження (тяжкості хвороби); зміни показників за методом найменших квадратів; PANSS — шкала оцінювання позитивних і негативних симптомів; PQ-LES-Q — опитувальник щодо задоволеності якістю життя для дітей; BP — відносний ризик. * Змішана модель для повторних вимірювань; ** тест Кохрена–Мантела–Гензеля щодо загальної асоціації, останні спостереження перенесені на наступний період; *** логарифмічний ранговий критерій Кохрена–Мантела–Гензеля, останні спостереження перенесені на наступний період; * зниження на ≥ 30 % від вихідного рівня загального показника за PANSS або як показник за CGI-I 1 чи 2 бали; ** ремісію визначали перехресно як показник ≤ 3 балів за кожним із таких пунктів PANSS: маячення, галюцинаторна поведінка, концептуальна дезорганізація, манерність чи застигання в певній позі, зниження емоційного сприйняття та реагування, пасивне / апатичне соціальне відсторонення; *** ранговий коваріаційний аналіз, спостережувані випадки.

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

втомлюваність і акатизія за терапії арипіразолом. У всіх групах більшість побічних явищ, що виникли під час лікування, були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Троє пацієнтів припинили лікування через побічні ефекти, зокрема двоє пацієнтів отримували плацебо, один — арипіразол. Жоден учасник не припинив лікування через небажані явища, що виникли під час терапії брекспіразолом. Випадків смерті не було. Побічні реакції, пов'язані з екстрапірамідними симптомами (акатизія, ригідність м'язів, тремор, екстрапірамідний розлад, дистонія, психомоторна гіперактивність, гіпокінезія), виникли в семи (6 %) пацієнтів групи застосування брекспіразолу; 11 (11 %) — арипіразолу та п'яти (5 %) — плацебо.

Середні зміни маси тіла від початкового рівня до останнього візиту становили + 0,8 (± 2,6) кг; + 0,5 (2,7) кг і 0,0 (2,2) кг у групах приймання брекспіразолу,

арипіразолу і плацебо відповідно. Збільшення ваги на ≥ 7 % виявлено у дев'яти (8 %), п'яти (5 %) і п'яти (5 %), а втрата ваги на ≥ 7 % у п'яти (5 %), двох (2 %) і чотирьох (4 %) учасників груп використання брекспіразолу, арипіразолу і плацебо відповідно.

За показниками шкали C-SSRS, жоден пацієнт не демонстрував суїцидальної поведінки під час лікування або спостереження. Про виникнення суїцидальних думок повідомили один (1 %) учасник дослідження у групі застосування брекспіразолу, два (2 %) — у групі приймання арипіразолу та два (2 %) — плацебо. Між цими групами не виявлено клінічно значущих відмінностей за середніми параметрами лабораторних тестів, життєво важливими показниками, параметрами ЕКГ, показниками шкал оцінювання екстрапірамідних симптомів або когнітивних несприятливих ефектів. Середня зміна рівня глюкози натще від базового рівня до останнього відвідування становила:

Таблиця 2. Побічні ефекти, які виникали впродовж лікування

Побічні ефекти	Група терапії брекспіпразолом (n = 110)	Група приймання плацебо (n = 104)	Група терапії арипіпразолом (n = 102)
Принаймні один побічний ефект	44 (40 %)	42 (40 %)	53 (52 %)
Принаймні один серйозний побічний ефект	1 (1 %)	3 (3 %)	1 (1 %)
Припинення лікування через побічні ефекти	0	2 (2 %)*	1 (1 %)**
Побічні ефекти, потенційно зумовлені втручанням	24 (22 %)	17 (16 %)	39 (38 %)
Принаймні один легкий побічний ефект	33 (30 %)	32 (31 %)	47 (46 %)
Принаймні один помірний побічний ефект	17 (15 %)	13 (13 %)	16 (16 %)
Принаймні один тяжкий побічний ефект	2 (2 %)***	1 (1 %)****	0
Принаймні одне зниження дози через побічні ефекти	5 (5 %)	2 (2 %)	4 (4 %)
Випадки смерті	0	0	0
Побічні ефекти із частотою $\geq 5\%$			
Головний біль	7 (6 %)	5 (5 %)	5 (5 %)
Нудота	7 (6 %)	4 (4 %)	4 (4 %)
Сонливість	5 (5 %)	5 (5 %)	11 (11 %)
Акатизія	4 (4 %)	3 (3 %)	7 (7 %)
Втомлюваність	2 (2 %)	0	8 (8 %)
Інші небажані явища			
Гіперсомнія	3 (3 %)	2 (2 %)	5 (5 %)
Седація	2 (2 %)	0	4 (4 %)
Збільшення маси тіла	2 (2 %)	4 (4 %)	2 (2 %)
Безсоння	1 (1 %)	4 (4 %)	4 (4 %)
Дисфорія	1 (1 %)	0	1 (1 %)
Ажитация	1 (1 %)	0	0
Тривожність	0	1 (1 %)	1 (1 %)

Примітки: дані представлено у вигляді кількості учасників (%); дані отримано для популяції оцінювання безпеки терапії; побічні ефекти оцінювали за 3-бальною шкалою як легкі (1 бал — помітний дискомфорт, але без порушення повсякденної активності), помірні (2 бали — дискомфорт, достатній для зниження звичайної повсякденної активності або впливу на неї) або тяжкі (3 бали — нездатність працювати або підтримувати звичайну повсякденну активність); * через помірні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням шизофренії (загострення симптомів шизофренії) та психотичного розладу (загострення симптомів психотичного розладу); ** внаслідок акатизії як побічного ефекту помірного ступеня тяжкості; *** значне підвищення рівня активності креатинфосфокінази в крові та загострення симптомів шизофренії як тяжкі побічні ефекти; **** психомоторна гіперактивність як тяжкий побічний ефект.

Адаптовано згідно з C. Ward et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: a multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference. *Lancet Psychiatry*. Published Online April 7, 2025. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00043-4)

+ 0,06 ($\pm$ 0,68) ммоль/л у групі застосування брекспіпразолом; + 0,04 ($\pm$ 0,63) ммоль/л — арипіпразолу та + 0,04 ($\pm$ 0,82) ммоль/л — плацебо.

Рівень пролактину незначно зріс від вихідного рівня до останнього візиту у пацієнтів, які отримували терапію брекспіпразолом, і не був клінічно значущим (діапазон норми для осіб жіночої статі становить 3–30 нг/мл) (Atkinson et al., 2024). Один пацієнт чоловічої статі в групі застосування брекспіпразолу повідомив про помірно тяжкий небажаний ефект (галакторею) під час лікування, який не був пов'язаним із призначенням лікуванням і зник упродовж доби без зміни дози вказаного засобу. Концентрація пролактину в цього пацієнта під час дослідження була в межах норми (2–18 нг/мл для осіб чоловічої статі) (Atkinson et al., 2024).

Обговорення

У дослідженні 3-ї фази за участю підлітків із шизофренією лікування брекспіпразолом сприяло статистично значущому поліпшенню загального показника за PANSS, ніж приймання плацебо. Це перше дослідження з контролем плацебо та застосуванням арипіпразолу як активного препарату порівняння, присвячене оцінюванню ефективності брекспіпразолу для лікування шизофренії в підлітків. Його результати доповнюють сукупність доказів для використання атипичних антипсихотичних засобів за підліткової шизофренії (Findling et al., 2008, 2012; Pagsberg et al., 2017; Goldman et al., 2017).

FDA дозволяє екстраполювати дані щодо ефективності застосування атипичних антипсихотиків у дорослих із шизофренією для підлітків за умов дотримання

встановленого режиму дозування та довгострокового профілю безпеки (Wang et al., 2024). У попередніх 6-тижневих дослідженнях 3-ї фази за участю дорослих із шизофренією було продемонстровано статистично значуще поліпшення загального показника за PANSS у межах використання брекспіпразолу порівняно з плацебо (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015). Аналіз впливу на лікування передбачав ефективну відповідь у підлітків, які отримували терапію брекспіпразолом (Wang et al., 2024).

Фармакокінетика та відповідність експозиції в дорослих і підлітків засвідчили, що цільова доза брекспіпразолу 2–4 мг є прийнятною для підлітків із шизофренією (Wang et al., 2023). Таке дозування брекспіпразолу ефективне в пацієнтів підліткового віку із шизофренією, причому зміна загального показника за PANSS на тлі терапії вказаним препаратом подібна до змін, про які повідомляли в дослідженнях за участю дорослих пацієнтів (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015).

Згідно з проміжним аналізом даних тривалого відкритого продовження поточного дослідження, поліпшення стану в осіб підліткового віку зберігалося протягом шести місяців (Atkinson et al., 2024). Отримані дані свідчать, що відповідь на плацебо може бути вищою в дітей або підлітків (особливо у молодших підлітків), ніж у дорослих, хоча результатів таких досліджень недостатньо (Parellada et al., 2012).

Порівняно з попередніми дослідженнями ефективності застосування інших атипичних антипсихотиків у підлітків із шизофренією, відповідь на плацебо в представленому дослідженні (середня зміна загального показника за PANSS на -17,4 бала від вихідного рівня до шостого тижня) можна вважати вищою межею очікуваного діапазону (Findling et al., 2008, 2012; Goldman et al., 2017).

На таку реакцію у учасників групи приймання плацебо міг мати вплив дизайн із трьома групами, у двох із яких застосовували активні методи лікування. Зміни загального показника за PANSS у разі застосування брекспіпразолу та арипіпразолу подібні до тих, що фіксували в інших дослідженнях ефективності атипичних антипсихотичних засобів у підлітків із шизофренією (Pagsberg et al., 2017). Однак висока відповідь на плацебо перешкоджає порівнянню відмінностей між групами з аналогічними даними інших досліджень.

Високу частоту завершення дослідження (107 [97 %] зі 110 пацієнтів) спостерігали у групі застосування брекспіпразолу. Більшість побічних ефектів, що виникали під час лікування, були легкими або помірними за тяжкістю, а головний біль і нудота — єдиними небажаними явищами, що виникали під час лікування із частотою $\geq 5\%$ у групі терапії брекспіпразолом (сонливість, підвищену втомлюваність та акатизію фіксували в групі застосування арипіпразолу із частотою $\geq 5\%$). Хоча підлітки, як правило, більш чутливі до несприятливих подій, ніж дорослі, загальний профіль безпеки за терапії брекспіпразолом у цьому дослідженні був подібним до того, який спостерігали за участю дорослих із шизофренією (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Marder et al., 2017; Newcomer et al., 2018; Ivkovic et al., 2019).

Зміни метаболічних параметрів (як-от рівня глюкози натщесерце) були невеликими, що збігалось з проміжними результатами тривалого відкритого додаткового

дослідження за участю підлітків та досліджень ефективності брекспіпразолу для дорослих із шизофренією (Atkinson et al., 2024; Newcomer et al., 2018).

У підлітків, які відвідували школу, не виявлено суттєвої різниці щодо когнітивних побічних ефектів між групами терапії брекспіпразолом і приймання плацебо. Власне, такого результату щодо безпеки вимагає Європейське агентство з лікарських засобів (EMA).

Як зазначають C. Ward et al., терапевтичний ефект брекспіпразолу за шизофренії може бути наслідком модуляції систем норадреналіну, серотоніну та дофаміну. Антагонізм щодо $\alpha 2C$ - і 5-HT_{2A}-рецепторів і частковий агонізм щодо 5-HT_{1A}-рецепторів, притаманні брекспіпразолу, можуть сприяти антипсихотичним і прокогнітивним ефектам (Maeda et al., 2014). Часткові агоністи D₂-рецепторів (арипіпразол, брекспіпразол і карипразин) мають антипсихотичний ефект і зазвичай краще переносяться, ніж агоністи та антагоністи D₂-рецепторів (Maeda et al., 2014; Mallet et al., 2019).

Брекспіпразолу властива низька внутрішня активність щодо D₂-рецепторів, що може додатково поліпшувати його переносимість (Maeda et al., 2014).

У підлітків із шизофренією (як і в дорослих пацієнтів) поширеними побічними явищами за терапії антипсихотиками є активаційні та седативні ефекти, зокрема акатизія та сонливість, що порушують функціонування (Kane et al., 2015; Correll et al., 2015; Goldman et al., 2017; Tandon et al., 2020). Для дорослих із шизофренією брекспіпразол не вважається ні активуючим, ні седативним препаратом (Citrome, 2017). За даними дослідження, частота акатизії в разі застосування брекспіпразолу була низькою — 4 % (7 % — арипіпразол, 3 % — плацебо), а за результатами аналізу тривалого відкритого додаткового дослідження — 2 %. Сонливість було виявлено в 5 % осіб у групі використання брекспіпразолу в межах згаданого дослідження (в 11 % — арипіпразолу, у 5 % — плацебо) та в 10 % — за даними проміжного аналізу результатів додаткового дослідження (Atkinson et al., 2024).

Висновки

Терапія брекспіпразолом у дозі 2–4 мг/добу для підлітків із шизофренією сприяла значному зменшенню загальної тяжкості симптомів порівняно з прийманням плацебо. Профіль безпеки брекспіпразолу був сприятливим і відповідав тому, що спостерігався для дорослих із шизофренією. Загальна частота побічних ефектів, спричинених лікуванням, була подібною за використання брекспіпразолу та плацебо і вищою за терапії арипіпразолом. Частота небажаних явищ (переважно головного болю та нудоти) за лікування брекспіпразолом була низькою.

Позитивні результати дослідження C. Ward et al. у поєднанні з попередньою екстраполяцією, даними щодо фармакокінетики та безпеки застосування брекспіпразолу впродовж тривалого періоду свідчать на користь застосування вказаного препарату для ефективного лікування підлітків із шизофренією.

Підготувала **Наталія Купко**

Стимулотон®

Європейський сертралін



Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимулотон 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
- Володар Премії за Інновацію 2004 року

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 Стимулотон. 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. Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 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



ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ В ПАЦІЄНТІВ з ішемічною хворобою серця або ризиком її розвитку

Депресія є доволі поширеним супутнім захворюванням в осіб з ішемічною хворобою серця. K. Seifouri et al. виконали комплексний аналіз даних досліджень щодо ефективності застосування селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну сертраліну для пацієнтів із депресією. До вашої уваги представлено огляд статті «Sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease: a systemic review», опублікованої в *Am J Cardiovasc Dis* (2024 Dec 15; Vol. 14 [6]: 318–329), де проаналізовано потенційні переваги терапії сертраліном у представників цієї популяції.

Депресія, поширений нервово-психічний стан, для якого характерний постійний пригнічений настрій і ангедонія, що чинить негативний вплив на всі аспекти життя людини (Woody et al., 2017). Вона уражає близько 3,8 % населення планети, причому набагато частіше дорослих та осіб літнього віку, посідає друге місце серед причин років життя, прожитих з інвалідністю (показник YLD), і тринадцяте – серед 25 головних причин втрачених років життя з поправкою на тривалість інвалідизації (показник DALY) (GHDx, 2021). Депресія тісно пов'язана з фізичним здоров'ям, на її перебігу позначається складна взаємодія біологічних, психологічних і соціальних чинників. Значущими чинниками ризику, що призводять до розвитку як депресії, так і цукрового діабету (ЦД), серцево-судинних (ССЗ), респіраторних та онкологічних захворювань є стрес, тютюнокуріння, вживання алкоголю та недостатня фізична активність (Woody et al., 2017; Evans-Lacko et al., 2018).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і депресія — два взаємопов'язані стани, які чинять вагомий вплив на здоров'я. Особи з депресією або ризиком розвитку ІХС мають підвищений ризик розвитку несприятливих серцевих подій і спричиненої ними смерті. Часта коморбідність цих станів ще більше посилює їхній значний тягар для глобальної охорони здоров'я (Mendenhall et al., 2017).

Складний взаємозв'язок вказаних станів свідчить, що депресія є важливим незалежним психосоціальним чинником ризику ІХС (Xu et al., 2024). Пацієнти з депресією та ІХС / ризиком її розвитку мають гірший прогноз і підвищену ймовірність несприятливих наслідків (Glozier et al., 2013; Colquhoun et al., 2013; Nordentoft et al., 2013; Murphy et al., 2020).

Коморбідність депресії та ІХС зумовлена кількома чинниками, пов'язаними з поганим прогнозом, а саме:

1) тривожно-відстороненим типом прив'язаності особистості в ранньому дитинстві (Söllner et al., 2018);

2) дизрегуляцією функціонування симпатичної нервової системи; дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (Irani, 2005; McGirr et al., 2010).

Також депресія може погіршувати роботу симпатичної нервової системи, про що свідчить підвищений рівень катехоламінів у сечі. Це, своєю чергою, може призвести до ураження міокарда й коронарних артерій і порушення функцій тромбоцитів (Hoppmann et al., 2021). Гіперактивність тромбоцитів і зниження в них рівня серотоніну пов'язані з розвитком і прогресуванням депресії, ІХС, ЦД, дисфункції ГГН-осі й системного запалення (McGirr et al., 2010; Holt et al., 2014; Mendenhall et al., 2017; Akosile et al., 2018; Hoppmann et al., 2021).

Несприятливі наслідки, пов'язані з депресією в пацієнтів із ІХС / ризиком її розвитку, як-от поганий прогноз, зниження якості життя та підвищений ризик ускладнень, відіграють вирішальну роль у лікуванні депресії для представників цієї популяції (Colquhoun et al., 2013). Адекватна терапія депресії потенційно може зменшити негативний вплив цього стану на здоров'я серцево-судинної системи (Singer and Clair, 2003; Singer et al., 2006). Ефективними та безпечними препаратами першої лінії для лікування депресії в пацієнтів із ІХС серед антидепресантів є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Зокрема, було продемонстровано здатність СІЗЗС значно знижувати захворюваність і смертність, пов'язану з ІХС (Pizzi et al., 2011). Результати дослідження ENRICHD підтвердили ефективність застосування СІЗЗС для зниження ризику інфаркту міокарда (ІМ) (Berkman et al., 2003).

СІЗЗС сертралін є особливо багатообіцяючим варіантом лікування завдяки своєму сприятливому профілю безпеки для серцево-судинної системи, переносимості та продемонстрованій ефективності щодо редукції симптомів депресії, лікування ССЗ та поліпшення якості життя. Дані рандомізованого дослідження SADHART

Таблиця. Характеристики досліджень, дані яких увійшли до систематичного огляду

Публікація	Учасники	Група сертраліну / група плацебо (закінчили дослідження)	Середній вік, роки	Частка жінок у групі сертраліну (плацебо),%	Дозування сертраліну, мг/добу	Тривалість спостереження
A. Sherwood et al. (2016)	Із ВДР, без підтвердженої ІХС	49/49 (42/35)	Сертралін 51,8; плацебо 51,2	76 (78)	50–200	4 місяці
C. Pizzi et al. (2016)	Із ІХС і депресією	50/50 (47/48)	Сертралін 57,4; плацебо 56,3	53,1 (47,9)	50–200	20 тижнів
M. Behzad Khameslo et al. (2021)	Із депресією та АКШ в анамнезі	8/8 (8/8)	53,87	Немає даних	25–50	2 місяці
A.H. Glassman et al. (2002)	Із депресією та ГКС у попередні 30 днів	186/183 (133/137)	Сертралін 56,8; плацебо 57,6	69 (66)	50–200	24 тижні
J.R. Swenson et al. (2003)	Із депресією та ГКС у попередні 30 днів	184/183 (184/183)	Сертралін 56,8; плацебо 57,6	37 (36)	50–200	24 тижні
A. McFarlane et al. (2001)	Із депресією та ІМ у попередні 30 днів	19/19 (12/15)	62	33 (47)	50	22 тижні
V.L. Serebruany et al. (2003)	Із депресією та ГКС у попередні 30 днів	25/39 (25/39)	Сертралін 57,8; плацебо 57,4	44,0 (38,5)	50–200	24 тижні
R.M. Carney et al. (2004)	Із депресією, принаймні 6 місяців після ІМ	585 звичайна терапія + сертралін / 508 звичайна терапія (409/449)	Сертралін 58,50; плацебо 59,26	47,9 (52,6)	50–200	12 місяців
P.A. Shapiro et al. (1999)	Із депресією та ІМ у попередні 30 днів	26 сертралін (19)	57,9	42,3	50–200	16 тижнів
D. Echeverry et al. (2009)	Із депресією і ЦД	45/44 (39/36)	Сертралін 52; плацебо 53	73,3 (72,7)	50–100	6 місяців
C. Rachdi et al. (2019)	Із депресією і ЦД	38 сертралін (33)	58,4	63,6	50	12 тижнів
C.M. O'Connor et al. (2010)	Із депресією і ХСН	234/235 (138/96)	Сертралін 62,9; плацебо 61,4	43,2 (37,9)	50–200	12 тижнів, 6 місяців

Примітки: ІХС — ішемічна хвороба серця; ВДР — великий депресивний розлад; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; АГ — артеріальна гіпертензія; ГКС — гострий коронарний синдром; ІМ — інфаркт міокарда; ГІМ — гострий ІМ; СС — серцево-судинні; ЦД — цукровий діабет; СН — серцева недостатність; ХСН — хронічна СН; ТІА — транзиторна ішемічна атака; FMD — потік-залежна ендотелій-опосередкована дилатація; ASCVD — атеросклеротична СС патологія; ІМТ — індекс маси тіла; АТ — артеріальний тиск; HAM-D — шкала оцінювання депресії Гамільтона; BDI — шкала оцінювання депресії Бека; CGI-I — шкала оцінювання загального клінічного враження; SF-36 — Короткий опитувальник щодо стану здоров'я із 36-пунктів; IDD — Опитувальник для діагностування депресії; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЧТКА — чотирьохсегментна транскатетеральна коронарна ангіопластика; СРБ — С-реактивний білок; ІЛ-6 — інтерлейкін-6; SDNN — стандартне відхилення всіх 24-годинних інтервалів NN щодо середніх значень; ЕКГ — електрокардіографія; HbA1c — глікований гемоглобін.

підтвердили важливість лікування депресії в пацієнтів із ІХС і важливий зв'язок між нелікованою депресією та підвищеним ризиком смерті (Glassman et al., 2002).

Хоча для повного з'ясування впливу сертраліну на серцево-судинні результати у пацієнтів із ІХС необхідні подальші дослідження, наявні дані свідчать, що терапія цим препаратом є багатообіцяючим варіантом лікування з потенційними додатковими перевагами (Parissis et al., 2007).

Матеріали та методи дослідження

Систематичний огляд було здійснено відповідно до вказівок щодо бажаних елементів звітності для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA) із застосуванням розширених стратегій пошуку публікацій в електронних базах даних, зокрема PubMed, Google Scholar і Scopus.

Для огляду було відібрано статті, які відповідали таким вимогам:

- містили дані рандомізованих контрольних досліджень (РКД), у яких оцінювали вплив терапії сертраліном на пацієнтів із депресією та ризиком розвитку ССЗ;
- містили адекватну інформацію про дизайн дослідження, характеристики учасників та результати;
- опубліковані англійською мовою.

Під час аналізу методологічної якості досліджень використовували інструмент Кокранівської співпраці для встановлення ризику упередженості, що забезпечує його точну оцінку. Дослідники брали до уваги інформацію про: автора(ів), рік публікації, країну проведення дослідження, розмір вибірки, статтю і середній вік учасників, дозу сертраліну, час спостереження, спосіб коригування даних, отримані результати.

	Серцево-судинні побічні ефекти	Коригування даних	Результати
	Не спостерігалось	За віком, статтю, ступенем тяжкості депресії, базовим рівнем кожного параметру, вихідним діаметром артерій для FMD	Показники функціонування СС системи: ↑ FMD, ↓ IMT, ↓ ASCVD
	Не спостерігалось	За віком, IMT, прийманням ліків для контролю АТ та обміну ліпідів, показниками АТ, рівнем ліпідів	Настрій: ↓ показник за BDI (порівняно з плацебо та базовим рівнем) Маркери запалення: ↓ рівні СРБ та ІЛ-6 СС система: ↑ FMD Усі результати статистично значущі
	Не спостерігалось	Немає даних	Якість життя: ↑ показник за SF-36 Біомаркери СС захворювань: без суттєвих змін рівнів тропоніну I та серцевої фракції креатинкінази
	Дві смерті, п'ять ІМ, два інсульти, у п'яти учасників ХСН, у 26 стенокардія	Немає даних	Настрій: ↓ показник за HAM-D Сертралін був безпечним щодо кардіологічних показників: без значущих змін ФВЛШ, ЧСС, АТ, тощо
	Немає даних	За віком, вихідним загальним показником за HAM-D, попередніми епізодами депресії, кардіальним синдромом (ГІМ проти нестабільної стенокардії) та класом СН за Кілліпом	Якість життя: ↑ показник за SF-36 Настрій: ↓ показники за HAM-D, BDI, CGI
	Немає даних	За віком, статтю, IMT, ФВЛШ, попереднім ІМ, курінням, ЦД, АГ, прийманням антигіпертензивних препаратів, ЧТКА, АКШ, показником IDD	Настрій: ↓ показник за IDD Кардіологічні показники: ↑ SDNN
	Немає даних	Немає даних	↓ рівні Е-селектину і β-тромбоглобуліну
	28 смертей	За віком, належністю до групи зі слабкою соціальною підтримкою, ЦД, ФВЛШ, рівнем креатиніну, перенесеним ІМ, захворюванням легень в анамнезі, перенесеними ТІА / інсультом, СН в анамнезі та АКШ	Без суттєвих змін рівня смертності
	Немає даних	Немає даних	Настрій: ↓ показники за HAM-D, BDI, CGI СС показники: без суттєвих змін ЧСС, АТ, ФВЛШ, компонентів ЕКГ Коагуляційні показники: без суттєвих змін
	Немає даних	Немає даних	Настрій: ↓ показники за HAM-D та шкалою оцінювання болю Фактори ризику СС подій: ↓ HbA1c, ↓ АТ
	Немає даних	Немає даних	Настрій: ↓ показник за HAM-D Антропометричні показники: ↓ вага, окружність талії, IMT
	Немає даних	Немає даних	Настрій: ↓ показник за HAM-D

Адаптовано згідно з K. Seifouri et al. Sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease: a systemic review. *Am J Cardiovasc Dis.* 2024 Dec 15. Vol. 14, № 6. P. 318–329.

Результати дослідження

За допомогою стратегії пошуку після оцінювання відповідності досліджень критеріям включення було відібрано 12 (11 РКД і одне пілотне дослідження, опублікованих протягом 1999–2021 рр., за участю пацієнтів із діагнозом «великий депресивний розлад» (ВДР) і ССЗ в анамнезі або ризиком їх розвитку. Методологічні дані та результати цих досліджень представлено в таблиці.

Характеристика учасників і груп втручання

У дев'ятих дослідженнях взяли участь пацієнти з депресією та гострим коронарним синдромом (ГКС) (діагнози підтверджено за 30 днів до початку лікування), в одному — із депресією та серцевою недостатністю (СН), у двох — із депресією і ЦД (оцінювали чинники схильності до серцево-судинних подій) (O'Connor et al., 2010;

Echeverry et al., 2009; Rachdi et al., 2019). Жінки становили більшість (понад 50 %), а середній вік пацієнтів коливався від 51,8 до 62,9 року (Glassman et al., 2002; Echeverry et al., 2009; Sherwood et al., 2016; Rachdi et al., 2019).

За винятком трьох досліджень, усі учасники отримували терапію сертраліном, що є потужним і специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну. Лікування починали з дозування 50 мг/добу і збільшували до 200 мг/добу; надалі всі пацієнти отримували по 200 мг сертраліну на добу (Echeverry et al., 2009; Rachdi et al., 2019; Behzad Khameslo et al., 2023).

Тривалість спостереження становила від 2 до 6 місяців. Лише в двох дослідженнях не було групи приймання плацебо (Shapiro et al., 1999; Rachdi et al., 2019). Крім того, у межах трьох досліджень вивчали можливий вплив серотоніну на погіршення серцево-судинного статусу

пацієнтів (McFarlane et al., 2001; Glassman et al., 2002; O'Connor et al., 2010). Серед 680 реципієнтів сертраліну було зафіксовано 46 летальних випадків. Найпоширенішими серед інших серцево-судинних несприятливих наслідків були стенокардія та загострення СН; проте частота цих подій суттєво не відрізнялася від такої для групи приймання плацебо.

Ефективність сертраліну для лікування депресії

За результатами дев'яти досліджень, терапія сертраліном сприяла зменшенню ознак депресії, про що свідчила зміна показників за шкалами оцінювання депресії Гамільтона (HAM-D) або Бека (BDI), або за шкалою оцінювання загального клінічного враження — поліпшення стану (CGI-I).

Дані двох досліджень свідчать про поліпшення якості життя на тлі терапії сертраліном, згідно з результатами опитування за Коротким опитувальником щодо стану здоров'я із 36-пунктів (SF-36) (Björntorp, 1995; Behzad Khameslo et al., 2021).

Потенційні переваги в зниженні ризику серцевих захворювань

Для визначення потенційної користі терапії сертраліном і для зниження ризику серцевих захворювань у дослідженнях використовували різні показники. Значне поліпшення стану спостерігалось за такими параметрами:

- Потік-опосередковане розширення плечової артерії (збільшення) (Pizzi et al., 2009; Sherwood et al., 2016).
- Показник за інструментом оцінювання атеросклеротичної серцево-судинної патології (ASCVD) (зменшення) (Sherwood et al., 2016).
- Товщина інтими-медії сонної артерії (зменшення) (Sherwood et al., 2016).
- Стандартне відхилення інтервалів NN (RR) щодо середніх значень (подовження) (McFarlane et al., 2001).
- Тромбоцитарні / ендотеліальні біомаркери (зниження вмісту β -тромбоглобуліну та E-селектину) (Serebruanu et al., 2003).
- Запальні біомаркери (зниження рівнів інтерлейкіну-6 і С-реактивного білка) (Pizzi et al., 2009).

У межах одного дослідження було підтверджено взаємозв'язок ефективності лікування депресії та поліпшення показників функціонування серцево-судинної системи (Pizzi et al., 2009).

Обговорення

Дані систематичного огляду ефективності та серцево-судинної безпеки застосування сертраліну в пацієнтів із депресією підтвердили тісний зв'язок між афективним психічним розладом та СН, що може бути зумовлено спільною нейроендокринною основою цих двох станів. Зокрема, за даними дослідження, наявність ВДР у пацієнтів із СН може чинити негативний вплив на клінічні результати та збільшувати витрати на лікування (Tousoulis et al., 2010).

Такий зв'язок можуть зумовлювати декілька механізмів. Моделі поведінки, які зазвичай спостерігаються в осіб із депресією, як-от вибір нездорового способу

життя, можуть призводити до розвитку або загострення традиційних чинників серцевого ризику. У пацієнтів із депресією часто підвищені рівні С-реактивного білка та інших маркерів імунної дисфункції, внаслідок чого може виникнути ендотеліальна дисфункція та зміна агрегації тромбоцитів. Окрім того, депресія та стрес можуть спричиняти дизрегуляцію функціонування вегетативної нервової системи. Психологічний стрес, пов'язаний із депресією, також може спровокувати активацію серцевих симпатичних нервів (Bunker et al., 2003).

Це спричиняє уповільнення кровообігу, підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС), збільшення лівого шлуночка, призводить до серцевих нападів і раптової серцевої смерті (L'Abbate et al., 1991; Carney et al., 1995; Spieker et al., 2002; Schlaich et al., 2003).

Депресія також може спричиняти дисбаланс у гіпоталамо-гіпофізарній осі, причому у таких пацієнтів зазвичай спостерігається вищий рівень кортизолу, що є відомим чинником ризику розвитку метаболічного синдрому (Wong et al., 2000).

Як відомо, метаболічний синдром асоційований із порушенням толерантності до глюкози, високим рівнем холестерину та збільшенням маси тіла (Björntorp et al., 1995; Björntorp and Rosmond, 2000).

Це також підтверджує гіпотезу, згідно з якою депресія може зумовлювати серцево-судинні захворювання. На думку дослідників, запалення є «посередником» між депресією та ССЗ (Shao et al., 2020). Крім того, депресія може призводити до розвитку ССЗ через збільшення рівня гіперкоагуляції, запалення та розвитку таких відомих чинників ризику, як ожиріння та недотримання режиму лікування (Joynt et al., 2003).

Позитивний вплив терапії сертраліном на серцево-судинні наслідки в пацієнтів із депресією та високим ризиком ІХС було продемонстровано в декількох дослідженнях. Дані рандомізованого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження за участю 100 пацієнтів із ІХС та депресією підтвердили значне поліпшення потік-залежної ендотеліо-опосередкованої дилатації в пацієнтів, які отримували терапію сертраліном, порівняно з учасниками групи приймання плацебо. Зв'язок між згаданим параметром і підвищеним ризиком ССЗ було встановлено в попередніх дослідженнях (Pizzi et al., 2009; Akosile et al., 2023).

У межах РКД 500 пацієнтів із ВДР і СН були у випадковий спосіб розподілені для приймання сертраліну або плацебо. Серед тих, хто отримував сертралін, спостерігався нижчий рівень побічних серцевих подій, зокрема смерті, ІМ, інсульту, погіршення перебігу стенокардії та проявів застійної СН (Jiang et al., 2008).

Порівняно з тими, хто не приймав антидепресанти загалом або антидепресанти, які не належать до СІЗЗС, пацієнти, які отримували СІЗЗС, як-от сертралін, мали значно менший ризик розвитку гострого ІМ (Jiang et al., 2008; Kimmel et al., 2011). Терапія СІЗЗС також може сприяти певному зниженню ризику ішемічного інсульту (Sauer et al., 2001; Douros et al., 2019).

Однак у деяких дослідженнях не виявлено зв'язку між використанням СІЗЗС і ризиком гострого ІМ або інсульту (Coupland et al., 2016; Wu et al., 2017).

Потенційні механізми, що лежать в основі зниження ризику гострого ІМ, пов'язаного із застосуванням СІЗЗС, можуть включати або їхній вплив на активацію тромбоцитів, або здатність зменшувати ознаки депресії. Ризик гострого ІМ може зрости через місяць після припинення терапії СІЗЗС, що може бути асоційовано з такими симптомами відміни, як запаморочення, підвищена тривожність і втомлюваність, нудота (Walsh et al., 2002; Schlienger et al., 2002; Schlienger et al., 2004; Parissis et al., 2007; Grech et al., 2022).

Стандартне відхилення всіх 24-годинних інтервалів NN по відношенню до середніх значень (SDNN) є визнаним предиктором серцевої смерті. Після ІМ у пацієнтів із депресією лікування сертраліном було асоційоване зі значним підвищенням цього показника (McFarlane et al., 2001). Ці результати свідчать, що терапія антидепресантами може ефективно поліпшувати параметри варіабельності серцевого ритму і клінічні результати загалом — імовірно, завдяки вирішальній ролі серцево-судинних ефектів (Balogh et al., 1993; McFarlane et al., 2001; Glassman et al., 2007). СІЗЗС, зокрема сертралін, не чинять антихолінергічних або периферичних вегетативних побічних ефектів, як-от постуральна гіпотензія або проаритмічні ефекти.

Потенційними механізмами, що лежать в основі сприятливих клінічних результатів терапії СІЗЗС та β-адреноблокаторами в пацієнтів із СН, є гіперактивація серотонінових 5-HT_{2A}-рецепторів, поліпшення ендотеліальної функції внаслідок підвищення біодоступності оксиду азоту та ефект збереження міоцитів, пов'язаних із серотонінергічними рецепторами. Усі вони сприяють посиленню серцевої скоротливості без надмірного навантаження кальцієм (Tousoulis et al., 2010).

На тлі терапії сертраліном у поєднанні з аеробними вправами може знижуватися рівень тропоніну I та серцевої фракції креатинкінази, що свідчить про менше ураження міокарда. Як приймання сертраліну, так і фізичні вправи можуть модифікувати чинники ризику ІХС, а саме поліпшувати функції ендотелію судин (зокрема, плечової артерії), знижувати ймовірність розвитку атеросклерозу та зменшувати 10-річний ризик прогресування серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Товщина інтими-медії сонної артерії є підтвердженим маркером атеросклерозу та потенційним предиктором серцево-судинних подій. Кожне збільшення цього параметра на 0,1 мм пов'язане зі збільшенням ризику інфаркту міокарда на 10–15 % та інсульту — на 13–18 % (George et al., 2013; Sherwood et al., 2016).

За даними дослідження, терапія сертраліном може чинити позитивний вплив на якість життя та функціональний стан пацієнтів, які нещодавно перенесли ГКС і мають діагноз ВДР (Swenson et al., 2003).

У дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою депресією після ІМ було продемонстровано, що інтервали PR і QRS суттєво не змінювалися на тлі терапії сертраліном (Shapiro et al., 1999). СІЗЗС можуть мати помірний вплив на ЧСС (Yekehtaz et al., 2013). S.P. Roose et al. (1998) повідомляли про зниження ЧСС на 3–4 уд./хв під час лікування флуоксетином і пароксетином. За комбінованого застосування флуоксєтину та метопрололу спостерігалася брадикардія (Walley et al., 1993).

Однак за даними проведеного дослідження P.A. Shapiro et al. (1999), середня ЧСС не зменшувалася, а значна брадикардія розвинулася лише в одного пацієнта, ще до початку терапії антидепресантами. Артеріальний тиск (АТ) залишався стабільним під час терапії сертраліном, і не виявлено жодних ознак ортостатичної гіпотензії (Echeverry et al., 2009).

Після ІМ у таких пацієнтів часто виникає депресія, зокрема з поширеністю 15–20 %. До того ж майже половина всіх смертей протягом перших шести місяців після ІМ припадає саме на пацієнтів із депресією. Тому ефективна антидепресивна терапія має вирішальне значення для зниження смертності від серцевих захворювань (Shapiro et al., 1999).

На думку K. Seifouri et al., сертралін чинить мінімальний вплив на ЧСС і АТ, тобто є оптимальним варіантом антидепресанту для пацієнтів із депресією після ІМ. У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні оцінювали серцево-судинну безпеку сертраліну в пацієнтів із ВДР після ІМ.

Як зазначають дослідники, не було виявлено істотних відмінностей між групами застосування сертраліну та плацебо щодо показників функціонування серцево-судинної системи, як-от АТ, ЧСС, наявність аритмії, об'єм фракції викиду лівого шлуночка та SDNN за даними 24-годинної електрокардіографії (Cohen et al., 2000).

Частота загрозливих для життя серцево-судинних подій була нижчою серед пацієнтів, які отримували сертралін, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості. Терапія сертраліном не призводила до будь-яких несприятливих медичних станів (Glassman et al., 2002; Liu et al., 2016). На відміну від СІЗЗС, застосування трициклічних антидепресантів асоціюються з підвищеним ризиком ІМ у пацієнтів.

За даними дослідження SADHART-CHF, лікування сертраліном є безпечним підходом для застосування в пацієнтів із СН. Проте не продемонстровано значного зменшення частоти серцево-судинних подій або зниження серцево-судинного ризику для пацієнтів із СН і депресією за терапії сертраліном порівняно з прийманням плацебо (O'Connor et al., 2010).

Висновки

Депресія є поширеним супутнім захворюванням у пацієнтів із захворюваннями серця та пов'язана з несприятливими серцево-судинними наслідками. K. Seifouri et al. уперше здійснили поглиблений огляд даних РКД, присвячених оцінюванню впливу терапії сертраліном на пацієнтів із депресією та ІХС або високим ризиком її розвитку.

Лікування сертраліном чинить сприятливий вплив на показники функціонування серцево-судинної системи в пацієнтів із депресією. Завдяки профілю безпеки щодо серцево-судинної системи сертралін вважається антидепресантом першої лінії для пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі.

Підготувала **Наталія Купко**

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАКОГНІТИВНОЇ терапії в лікуванні депресії, спричиненої емоційним вигоранням у медичного працівника під час війни в Україні

Володимир Русанов,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Професійне вигорання є гострою проблемою серед медичних працівників, особливо в умовах війни в Україні [1]. Хронічний стрес, надмірні навантаження та емоційний вплив роботи з пораненими військовими та цивільними призводять до високого ризику розвитку вигорання, яке часто подібне до депресії [2].

Військові дії стали серйозним випробуванням для медиків, що значно погіршило їхній психічний стан. Нині на базі Charité — Universitätsmedizin Berlin та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в межах проєкту Solomiya проводиться онлайн-тренінг із профілактики вигорання серед українських медиків, який спрямований на зниження рівня стресу та профілактику депресії. Після проходження цього тренінгу пацієнт звернувся за терапевтичною допомогою, що стало ключовим моментом у його рішенні отримати індивідуальну психотерапію.

Пацієнт С., 40 років, лікар-травматолог, звернувся до відділення психотерапії з приводу симптомів емоційного вигорання та епізодів депресії. На тлі війни в Україні, постійних професійних навантажень через роботу з пораненими військовими та цивільними, пацієнт відзначав зниження емоційної стійкості, втрату професійної мотивації, відчуття виснаження та занепад сил. Він також звертав увагу на труднощі зі сном, зокрема із засипанням та ранніми пробудженнями, відсутність апетиту, пригнічений настрій та відчуття безнадійності. Тривалий час він не міг належно відпочити, відчував постійну психоемоційну напругу, що в подальшому переросло в значне погіршення емоційного стану. Симптоми, які він переживав, почали негативно позначатися на його професійній діяльності та особистому житті. Для вирішення цих проблем пацієнт звернувся за допомогою, аби уникнути подальшого погіршення якості життя та професійної діяльності.

Анамнез життя

Пацієнт С., 40 років, народився у м. Київ від здорової вагітності без ускладнень. Єдина дитина в сім'ї. Фізичний та розумовий розвиток відповідав нормі, ходити та говорити почав своєчасно. У дитинстві відвідував дитячий садок, де характеризувався як активний, допитливий хлопчик. У віці 6 років пішов до школи, де навчався добре.

Під час шкільного навчання виявляв комунікабельність, легко контактував з однолітками, активно брав участь у громадському житті школи, цікавився спортом (захоплювався легкою атлетикою та футболом). Вільний час присвячував читанню художньої літератури та наукових журналів, що сприяло його подальшому вибору професії лікаря.

А після закінчення школи вступив до медичного університету на спеціальність «Лікувальна справа». Рішення про вибір професії було свідомим, базувалося на його бажанні допомагати людям, а також на прикладі батьків, які працювали в медичній сфері. Під час навчання у медуніверситеті виявляв високу зацікавленість у практичній медицині, проходив практику в лікарнях, де мав можливість набувати початкового досвіду в роботі з пацієнтами. Закінчив університет у віці 22 років і вступив до інтернатури за спеціальністю «травматологія».

Після завершення інтернатури почав працювати лікарем-травматологом у міській лікарні. Професійна діяльність приносила задоволення, С. активно впроваджував нові методи лікування, цікавився міжнародними практиками та відвідував конференції для підвищення кваліфікації. У віці 28 років одружився. Дружина також лікар, працює в галузі педіатрії. Через два роки після одруження народився син, вагітність і пологи проходили без ускладнень.

Стосунки в сім'ї пацієнт характеризує як гармонійні, відзначаючи високий рівень взаємної підтримки. Пацієнт вказує, що дружина була однією з основних мотивацій для нього підтримувати емоційну стійкість і зосереджуватися на професійному розвитку.

Із початком широкомасштабної війни в Україні професійне навантаження значно зросло. Пацієнт був задіяний у лікуванні поранених як військових, так і цивільних осіб. Робота стала значно більш напруженою, що призвело до тривалих періодів фізичного та емоційного виснаження. Через часті робочі відрядження чоловік став рідше бачитися з родиною, що негативно вплинуло на його настрій і стосунки в сім'ї. Крім того, він помітив, що із часом став менш толерантним до інших, виникали конфлікти як на роботі, так і вдома. Він також зазначає, що намагався стримувати негативні емоції, аби не додавати напруження оточенню.

Сімейний анамнез. Походить із родини медичних працівників. Мати працювала медсестрою, характеризувалася як емоційно відкрита та готова підтримати. Пацієнт має позитивні спогади про дитинство та тісні стосунки з матір'ю, яка була завжди готова допомогти та підтримати. Батько був лікарем, однак чоловік зауважує, що батько часто був емоційно відстороненим через велике професійне навантаження. Власне, стосунки з ним характеризує як складні: батько був вимогливим, часто критикував С., що спричиняло певний емоційний дискомфорт у дитинстві. Крім того, батько мав проблеми з алкоголем, що, можливо, стало джерелом частих конфліктів у родині. Він помер у віці 62 років. Також пацієнт зазначає про наявність симптомів депресії в матері в періоди сильного стресу, хоча вона ніколи не зверталася по допомогу до фахівців.

Соматичний анамнез. Пацієнт заперечує наявність серйозних захворювань у дитинстві, а також шкідливих звичок, як-от куріння чи зловживання алкоголем, за винятком періодичного вживання алкогольних напоїв для зняття стресу. На момент звернення скаржився на постійне безсоння, зниження апетиту, частий головний біль та періодичні больові відчуття в спині через професійне навантаження.

Анамнез захворювання

С. вважає себе хворим із середини 2023 року, коли його емоційний стан почав погіршуватися через інтенсивне професійне навантаження, що виникло в умовах війни в Україні. Серед перших симптомів — постійна втома, виснаження, втрата мотивації та значне зниження емоційної стійкості. Пацієнт відчував, що став менш продуктивним на роботі, йому було важко зосереджуватися на завданнях, він помічав, що виявляє підвищену дратівливість як на роботі, так і вдома. Стали виникати негативні думки, зокрема щодо його власної професійної неспроможності, почуття провини через недостатню увагу до членів родини, що, за його словами, почало сильно пригнічувати.

На тлі важких переживань щодо поранених пацієнтів та неперервного тиску професійної відповідальності в пацієнта розвинулися соматичні симптоми депресії: головний біль, м'язова слабкість, відчуття стиснення в грудній клітці. Пацієнт почав скаржитися на зниження апетиту, внаслідок чого втратив близько 6 кг ваги за 3 місяці. Розвинулися порушення сну, зокрема труднощі із засинанням, часті пробудження вночі, після яких важко було знову заснути. Як зазначає чоловік, він став відчувати постійну пригніченість, його переслідували думки про безперспективність професійної діяльності та майбутнього, нав'язливі роздуми про «безглуздість власного існування».

А на початку 2024 року пацієнт спробував самостійно впоратися зі своїм станом, намагаючись зменшити робоче навантаження, більше часу проводити з родиною, активно займатися спортом. Однак, попри ці зусилля, симптоми продовжували погіршуватися. Пацієнт відчував себе емоційно спустошеним, апатичним, втрачав інтерес до речей, які раніше приносили задоволення. Робота, яка колись надихала, стала здаватися беззмістовною і виснажливою. На той момент С. пройшов на роботі онлайн-тренінг із профілактики вигорання в межах проєкту Solomiya, після чого вирішив звернутися по психотерапевтичну допомогу. У квітні 2024 року пацієнт звернувся до лікаря-психотерапевта, коли

відчув, що ситуація виходить із-під контролю, і він більше не може ефективно виконувати свої професійні обов'язки. Симптоми, які турбували на момент звернення: постійне безсоння (сон тривалістю < 5 годин на добу), відчуття стиснення в грудній клітці, зниження емоційної стійкості, постійні негативні думки, відчуття безнадійності та провини. Пацієнт скаржився на зниження здатності до концентрації уваги, підвищену дратівливість, що створювало труднощі як у професійному середовищі, так і в особистому житті. Також помітив, що перестав приділяти час хобі, яке раніше було для нього джерелом ресурсів і натхнення — зокрема, бігом на довгі дистанції. Втрата інтересу до спорту та інші ознаки ангедонії стали тривожним сигналом для нього і спонукали до звернення по допомогу.

Психічний статус

Під час первинного звернення пацієнт С. виказував скарги на значне порушення сну, зокрема часті нічні пробудження, труднощі із засинанням та ранні прокидання протягом останніх декількох місяців. Він наголошував на зниженні настрою, постійну втому, труднощі з концентрацією та зниження працездатності. Пацієнт відчував стиснення у грудній клітці, напади серцебиття, зниження апетиту та мав втрату ваги. Часто виникали негативні думки, особливо вночі, що заважало заснути. Також пацієнт акцентував на відсутності інтересу до занять, які раніше приносили йому задоволення.

Психічний статус: контакт із пацієнтом продуктивний, орієнтація в місці, часі, оточенні та власній особистості збережена. Чоловік висловлює скарги на власний стан. Патологічних змін у сфері сприйняття не виявлено. Він зазначає, що часто відчуває фізичний дискомфорт, що може бути пов'язаний із посиленими інтероцептивними симптомами, характерними для депресії. Пам'ять та інтелектуальна продуктивність без значних змін, однак пацієнт відзначає труднощі із зосередженням на тривалих завданнях, сповільнене мислення та знижену здатність до концентрації уваги. Активна увага швидко виснажується, чоловік часто відволікається і має труднощі з утриманням зосередженості на діяльності. Мислення сповільнене, із песимістичними тенденціями. Як зазначає пацієнт, він часто «прокручує» негативні думки про своє професійне майбутнє та невдачі. Маячення або галюцинації не виявлено. Мова уповільнена, монотонна, з емоційним відтінком безнадійності, що характерно для стану депресії.

Загальний фон настрою знижений, переважає сум, ангедонія, відчуття втрати інтересу до речей, які раніше приносили задоволення. Суїцидальні думки або наміри не демонструє, однак пацієнт часто думає про безвихідність ситуації. Критика до власного стану збережена, чоловік усвідомлює необхідність лікування, але зазначає, що йому важко змусити себе активно займатися покращенням стану. Вищі почуття розвинуті достатньо, зі збереженою емпатією та співпереживанням. Нижчі інстинкти — харчовий, орієнтовний, статевий — помірно ослаблені, що узгоджується із загальним зниженням емоційного тону. Пацієнт астенизований, висловлює готовність співпрацювати для поліпшення свого стану, однак зазначає, що потребує підтримки як із боку лікаря, так і з боку членів родини для відновлення емоційного рівноваги.

Психодіагностичне обстеження

Пацієнт С. був обстежений за допомогою кількох шкал для оцінювання його психічного та емоційного стану. За даними опитувальника Brief-COPE28 виявлено підвищене використання стратегій уникнення (емоційне уникнення, заперечення), що свідчить про труднощі в конструктивному управлінні стресом. Пацієнт рідше застосовує активні механізми подолання, як-от позитивне переосмислення або активне розв'язання проблем. Деадаптивні стратегії становлять 15 балів, адаптивні — 18.

Опитувальник професійного вигорання MBI (Maslach burnout inventory): пацієнт набрав високі бали за підшкалою емоційного виснаження (34 бали), що вказує на значний рівень емоційного вигорання. Деперсоналізацію оцінено на середньому рівні (20 балів), а почуття особистої професійної успішності — на зниженому рівні (15 балів), що свідчить про відчуття професійної неспроможності та недостатньої самореалізації в роботі.

Опитувальник професійної самоефективності (Short occupational self-efficacy scale): рівень професійної самоефективності оцінено як середній (23 бали із можливих 36). Пацієнт виявляє труднощі у впевненості щодо ефективного виконання своїх професійних обов'язків, особливо в умовах підвищеного стресу. Опитувальник «Індекс благополуччя ВООЗ-5» (WHO-5 Well-being index): за його результатами пацієнт набрав 40 балів, що свідчить про значне зниження рівня благополуччя. Пацієнт зазначає брак життєвої радості й енергії, а також високу втомлюваність. Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS): рівень депресії за шкалою HADS становив 17 балів, що свідчить про наявність виразних клінічних ознак епізодів депресії. Тривожність за цією шкалою була на рівні 14 балів, але симптоми депресії чітко переважають. Пацієнт часто відчуває безнадійність, безвихідність, зневіру у власних силах і можливості покращити ситуацію.

Шкала депресії Бека (BDI-II): рівень депресії пацієнта становив 29 балів, що вказує на середньо виражений стан депресії. Пацієнт зазначає про наявність емоційного виснаження, ангедонію, зниження апетиту, а також порушення сну, зокрема труднощі із засинанням та ранні пробудження. Отримані результати свідчать про наявність епізоду депресії, емоційного вигорання та недостатньої професійної самоефективності, що загалом відображає погіршення емоційного стану пацієнта та негативний вплив на його професійне функціонування та особисте життя. Чоловік має тенденцію до уникання розв'язання проблем, що призводить до посилення стресових симптомів та негативно позначається на загальному рівні його психічного здоров'я.

Діагноз та його обґрунтування

Діагноз: 1) епізод депресивного розладу, середньої тяжкості (МКХ-11, 6A70.1); 2) синдром емоційного вигорання (МКХ-11, QD85).

Обґрунтування діагнозу:

1. Епізод депресивного розладу, середньої тяжкості (6A70.1). Діагноз депресії середньої тяжкості було встановлено на підставі симптомів, які пацієнт демонстрував під час клінічного обстеження, а також результатів психодіагностичних тестів. За Госпітальною шкалою тривоги

та депресії (HADS) рівень депресії становив 17 балів, що вказує на наявність виразних клінічних ознак депресії. Результати шкали депресії Бека (BDI-II) також свідчать про середньо виразний стан депресії (29 балів).

Пацієнт скаржився на пригнічений настрій, брак інтересу до діяльності, яку раніше вважав приємною (ангедонія), підвищену втомлюваність, зниження апетиту, порушення сну, а також відчуття безнадійності та безвихідності. Усі ці ознаки відповідають критеріям діагнозу депресії середньої тяжкості згідно з МКХ-11.

2. Синдром емоційного вигорання (QD85) був діагностований у пацієнта як наслідок хронічного професійного стресу в умовах високої професійної відповідальності та робочих навантажень, на тлі війни в Україні. Основні ознаки, які спостерігалися в пацієнта і відповідають критеріям синдрому емоційного вигорання за МКХ-11: емоційне виснаження — скарги на постійну втому, втрату енергії, нездатність належно відпочити. Пацієнту складно відновити сили після робочого дня, що свідчить про тривале виснаження, зниження інтересу до професійної діяльності, зокрема втрата мотивації та недостатній професійний рівень самореалізації, відчуття емоційного відчуження від роботи, про що свідчить психологічне дистанціювання. Має труднощі з концентрацією уваги, погіршення професійних навичок, підвищену дратівливість під час виконання робочих завдань, що призвело до зниження загальної ефективності в роботі.

Професійне вигорання пацієнта спричинило розвиток епізоду депресії, оскільки тривалий стрес на робочому місці призвів до емоційного виснаження, втрати мотивації та, як наслідок, розвитку афективного психічного розладу. Відчуває сум, втрату інтересу до професійної діяльності та зниження загальної життєвої активності. Вигорання та епізод депресивного розладу, які виникли в пацієнта, мають тісний взаємозв'язок, що підтверджено даними клінічних обстежень і психодіагностичних тестів.

Лікування

Для лікування пацієнта С. було застосовано комплексний підхід, який передбачав метакогнітивну терапію (МКТ) у поєднанні з мінімальною фармакотерапією. Основна мета такого підходу — полегшити симптоми депресії, зменшити емоційне виснаження, відновити життєву енергію та мотивацію, а також повернути здатність пацієнта насолоджуватися життям і професійною діяльністю.

Психотерапія

МКТ було обрано для корекції симптомів депресії, спричиненої емоційним вигоранням. Така терапія охоплювала вісім основних сесій раз на тиждень і дві бустерні сесії (таблиця).

Фармакотерапія

Для фармакотерапії було обрано мінімальне втручання, зважаючи на загальний стан пацієнта та його бажання уникнути залежності від медикаментів та впоратися зі своїм станом переважно завдяки психотерапевтичному втручанням: буспірон — 15 мг/день для контролю гострих станів тривоги. Цей анксіолітик було обрано, оскільки він не призводить до розвитку залежності та має доведену

ефективність для зниження симптомів тривожності та депресії [4]. Вказаний препарат пацієнт застосовував короткочасно — лише на початкових етапах лікування, щоб ефективніше брати участь у терапевтичних сеансах.

Результати лікування

Для оцінювання ефективності проведеної терапії та моніторингу змін стану пацієнта, було проведено повторне психодіагностичне обстеження через два місяці після початку лікування (після завершення 8-ї сесії). Використані шкали дали змогу оцінити динаміку емоційного стану та ступінь ефективності проведених втручань.

Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS): через місяць рівень тривожності знизився із 14 до 8 балів, показник депресії — із 17 до 9 балів, що вказує на субклінічний рівень і суттєве зменшення інтенсивності симптомів депресії. Так, за шкалою Бека (BDI-II) рівень депресії знизився з 29 до 14 балів, що свідчить про значне зменшення інтенсивності симптомів депресії, зокрема зменшення ангедонії, почуття безнадійності, покращення апетиту та сну. За шкалою MBI, показник емоційного виснаження зменшився з 34 до 25 балів, що свідчить про значне зниження емоційного вигорання. Рівень деперсоналізації зменшився з 20 до 14 балів, що вказує на поліпшення ставлення до пацієнтів і зниження відчуження.

Рівень особистої професійної ефективності зріс із 15 до 24 балів, що свідчить про відновлення впевненості у своїх професійних можливостях. За даними Опитувальника професійної самоефективності (Short occupational self-efficacy scale), рівень професійної самоефективності зріс із 23 до 32 балів, що вказує на покращення впевненості у власній здатності ефективно виконувати робочі завдання. Із 40 до 72 балів зросли результати за Опитувальником «Індекс благополуччя ВООЗ-5», що свідчить про значне покращення емоційного стану, зменшення тривожності та підвищення енергії. За даними Опитувальника Brief-CORE28, використання адаптивних стратегій подолання стресу, як-от планування та позитивне переорієнтування, значно зросло (із 18 до 26 балів).

Зниження використання дезадаптивних стратегій, як-от уникнення та самозвинувачення (із 15 до 8), свідчить про підвищення здатності пацієнта ефективніше справлятися з викликами. Такі результати підтверджують ефективність застосованої МКТ та мінімальної фармакологічної підтримки в лікуванні епізодів депресії, спричинених професійним вигоранням.

Висновки

Цей клінічний випадок підтверджує наявність тісного зв'язку між професійним вигоранням і депресивним розладом. Вигорання пацієнта, спричинене тривалим впливом хронічного стресу в умовах війни, призвело до розвитку депресії, що суттєво знизило якість життя пацієнта та його працездатність. Поєднання МКТ із мінімальною фармакотерапією сприяло досягненню значних позитивних результатів за короткий термін, як-от зниження інтенсивності симптомів депресії та тривожності, відновлення мотивації до роботи та поліпшення загального емоційного стану.

Такий підхід, орієнтований на зміну метакогнітивних переконань і розвиток адаптивних стратегій управління

Таблиця. Метакогнітивна терапія

№	Назва та опис сесії (деталі та вправи)
1	<i>Діагностична сесія.</i> Проведення клінічного інтерв'ю, збір анамнезу, визначення основних мішеней терапії. Психодіагностика за допомогою Metacognition Questionnaire (MCQ-30), Thought Control Questionnaire (TCQ), Anxious Thoughts Inventory (AnTI) та Meta-Worry Questionnaire (MWQ). Узгодження плану терапії та обговорення методів, очікуваних результатів і ролі пацієнта в терапії
2	<i>Психоедукація та побудова формулювання проблеми.</i> Ознайомлення з концепцією метакогніцій та роллю метакогнітивних переконань у формуванні депресивних і румінативних думок. Обговорення факторів, що сприяють вигоранню та депресії. Узгодження мішеней терапії та формування розуміння зв'язку між думками, почуттями та поведінкою
3	<i>Техніка розмежування між думками та реальністю.</i> Навчання розмежовувати думки від реальності за допомогою технік «думки — це лише думки» для зниження їх значення. Використання техніки «Дистанціювання». Домашнє завдання: відстежувати та записувати негативні думки протягом тижня, практикувати техніку дистанціювання, спостерігати як змінюється рівень тривожності
4	<i>Поведінкова активація.</i> Відновлення активностей, які приносили задоволення, зокрема фізичні вправи (наприклад, біг або прогулянки). Пояснення, як поведінкова активація впливає на зниження симптомів депресії через підвищення рівня серотоніну та дофаміну. Домашнє завдання: щоденне планування активності, зокрема фізичної, заповнення щоденника активності
5	<i>Контроль негативних думок.</i> Робота з TCQ для розвитку стратегій контролю думок. Пацієнт вчився замінювати дезадаптивні механізми контролю думок на більш адаптивні стратегії, навчався уникати катастрофізації. Вправи для контролю думок: зміна «катастрофічних» думок на більш реалістичні. Домашнє завдання: використання методів контролю думок у повсякденних ситуаціях
6	<i>Робота з негативними переконаннями</i> (Когнітивна реструктуризація). Виявлення дезадаптивних переконань («Я недостатньо хороший», «Моя робота не має сенсу»). Навчання критично оцінювати ці переконання за допомогою сократівських питань. Домашнє завдання: записувати негативні переконання та аналізувати їх за допомогою питань, вивчених на сесії
7	<i>Навчання технік майндфулнес:</i> зосередження на диханні, майндфулнес у повсякденних ситуаціях (під час приймання їжі, фізичної активності). Вправи на майндфулнес, спрямовані на зниження рівня румінативних думок. Домашнє завдання: щоденна практика майндфулнес у щонайменше двох різних контекстах (їжа, прогулянка, робота)
8	<i>Оцінювання досягнень та планування майбутнього.</i> Оцінка досягнень, яких вдалося досягти під час терапії. Обговорення можливих тригерів для рецидиву депресії та вигорання. Розробка стратегій їх уникнення та планування подальшої підтримки
9–10	<i>Бустерні сесії.</i> Перша бустерна сесія через 2 тижні після завершення основного курсу терапії. Друга бустерна сесія через місяць після завершення основного курсу терапії. Оцінка досягнень, обговорення можливих тригерів, які могли з'явитись за цей період, підкріплення вивчених технік та розробка додаткових стратегій для запобігання рецидиву

стресом, засвідчив ефективність як для зниження симптомів депресії, так і для профілактики рецидивів вигорання. Комплексне лікування є найдоцільнішим в умовах значних психоемоційних навантажень, оскільки допомагає не лише знизити ознаки депресії та вигорання, але й зміцнити здатність пацієнта до самостійного контролю над власним емоційним станом.

Список літератури знаходиться в редакції

Психосоматична медицина та загальна практика. 2024.
Том 9, № 4. DOI: 10.26766/ptmgr.v9i4.567

ПРОФІЛАКТИЧНА фармакотерапія епізодичного мігренозного головного болю в амбулаторних умовах

Мігрень — це поширений тяжкий інвалідизувальний стан, що спричиняє значний тягар як для суспільства, так і для системи охорони здоров'я. Американська колегія терапевтів (ACP, 2025) розробила настанови для лікарів, які надають допомогу пацієнтам з епізодичним мігренозним головним болем в амбулаторних умовах. До вашої уваги представлено короткий огляд основних положень цього документа, викладеного в публікації A. Qaseem et al. «Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians». *Ann Intern Med.* [Epub 4 February 2025].

Мігрень є посідає друге місце серед причин інвалідизації дорослих осіб у світі (вираженої як роки, прожиті з інвалідністю). Крім того, є головною причиною втрати працездатності особами жіночої статі віком 15–49 років (Steiner et al., 2020; Global health metrics: headache disorders, 2020). Уражає мігрень приблизно 16 % населення США, причому жінки страждають частіше, ніж чоловіки (21 проти 11 %) (Burch et al., 2021). Як відомо, поширеність мігрені є непропорційною серед дорослих віком 18–44 років (18 %), безробітних (21 %) і осіб із доходом сім'ї < 35 тис. доларів на рік (20 %) (Burch et al., 2018). Протягом останніх 30 років у США зросла частота інвалідизації, пов'язаної з мігренню, хоча при цьому її поширеність залишалася відносно стабільною (Cohen et al., 2024). За статистикою, мігрень є причиною приблизно 4 млн відвідувань відділень невідкладної допомоги та понад 4,3 млн візитів до медзакладів на рік (Burch et al., 2021). Вона становить серйозну проблему для здоров'я та зумовлює значний економічний тягар, зокрема у США — понад 78 млрд доларів щорічно, витрачених на охорону здоров'я та зумовлених втратою продуктивності осіб, що працюють (Gooch et al., 2017).

Для перебігу мігрені характерні періодичні епізоди головного болю з аурую (сенсорними розладами) або без неї, середньої або сильної інтенсивності, що тривають від 4 до 72 годин. Біль, як правило, має пульсуючий характер і часто супроводжується нудотою, блюванням, світлобоязню або фонофобією. Інвалідизувальна мігрень може заважати повсякденній активності та чинити негативний вплив на якість життя. Основною метою профілактики є зменшення частоти та тяжкості мігренозного головного болю. Профілактична фармакотерапія епізодичної мігрені мають враховувати її частоту, тяжкість, тривалість і наявність функціональних порушень.

Нині спостерігається тенденція недостатнього діагностування та лікування пацієнтів із мігренню; зокрема профілактичну фармакотерапію за цим показанням отримує лише незначна частка осіб. Так, за даними дослідження R.B. Lipton et al. (2022), 40 % осіб, які мали право на профілактичну фармакотерапію мігрені, її отримували лише 17 %.

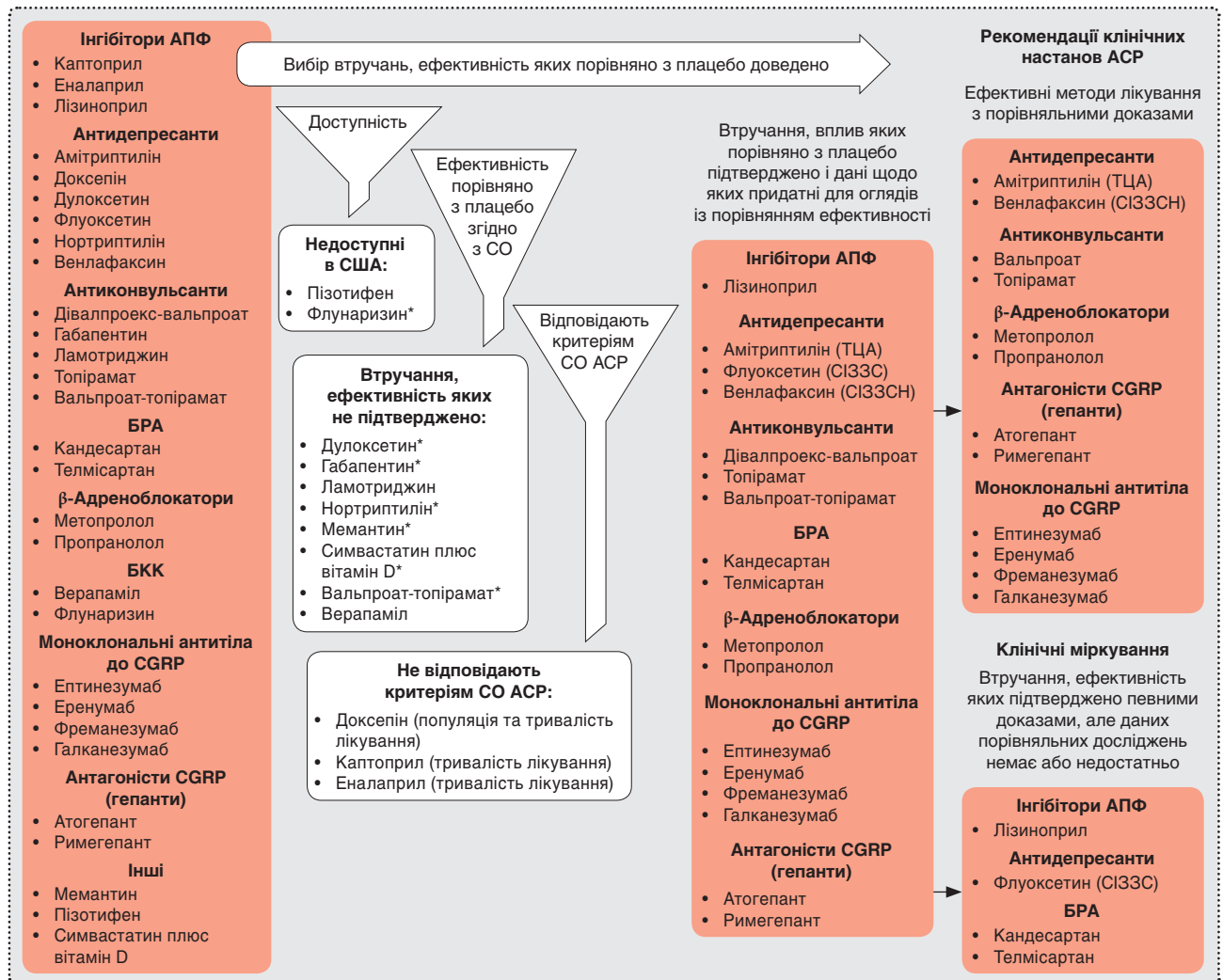
Фармакологічні методи лікування були розроблені для цілей, відмінних від профілактики мігрені, і застосовуються поза затвердженими показаннями (як-от терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [іАПФ] і блокаторами рецепторів ангіотензину II [БРА]).

Використання інших фармакологічних опцій схвалене Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для профілактики мігрені, наприклад терапія пропранололом, топіраматом, вальпроатом; антагоністами пептиду, кодованого геном кальцитоніну (CGRP), — гепантами; препаратами моноклональних антитіл до CGRP.

Сфера застосування рекомендацій

Американська колегія терапевтів (ACP) розробила клінічну настанову, що містить рекомендації щодо визначення пріоритетних підходів серед ефективних фармакологічних методів профілактичного лікування осіб з епізодами мігренозного головного болю. Рекомендації розроблено на підставі якісних доказів щодо переваг і шкоди цих методів, з урахуванням вподобань пацієнтів та даних про економічну ефективність (Damen et al., 2025; Yang et al., 2025).

Представлені рекомендації стосуються лікування дорослих пацієнтів з епізодичною мігренню (які не є вагітними або не годують грудьми). Більшість учасників досліджень були жінками репродуктивного віку, які страждали на епізодичний мігренозний головний біль з аурую або без неї; середня частота головного болю становила 7–8 днів на місяць



Примітки: АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; АСР — Американська колегія терапевтів; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; БKK — блокатори кальцевих каналів; CGRP — пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну; CO — систематичні огляди; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; * виключено до того, як протокол було опубліковано.

Рисунок. Вибір фармакотерапевтичних втручань

Адаптовано згідно з A. Qaseem et al. Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* [Epub 4 February 2025].

(2–14 днів на місяць). Пацієнти раніше розпочинали лікування для профілактики епізодичного мігренозного головного болю, яке виявилось неефективним.

Вибір втручань

Комітет із клінічних рекомендацій АСР визначав методи фармакотерапії на підставі даних наукової літератури та думок експертів, застосовуючи такі критерії, як доступність у США, наявність доказів на підтвердження очікуваної дії (порівняно з плацебо) в опублікованих систематичних оглядах, відповідність критеріям прийнятності, визначеним у систематичному огляді порівняльної ефективності (Damen et al., 2025).

На рисунку представлено додаткову інформацію щодо вибору відповідного лікування. Огляд порівняльної дії охоплював такі методи фармакотерапії:

- іАПФ — лізиноприлу.
- Протинападкових препаратів (ПНП) — топірамату та вальпроату.
- БРА — кандесартану й телмісартану.
- β-адреноблокаторів — метопрололу й пропранололу.

- Гепантів — атогепанту й римегепанту.
- Моноклональних антитіл до CGRP — ептинезумабу, еренумабу, фреманезумабу й галканезумабу.
- Селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) — флуоксетину й венлафаксину.
- Трициклічних антидепресантів (ТЦА) — амітриптиліну.
- Поєднання будь-яких із цих методів лікування.

Ці рекомендації стосуються дорослих пацієнтів з епізодичним мігренозним головним болем (1–14 днів із головним болем на місяць), які лікуються в амбулаторних умовах. Вони не стосуються дорослих осіб, які страждають від хронічної мігрени (≥ 15 днів із головним болем на місяць) або хронічного кластерного головного болю (як-от сильний головний біль, що виникає кілька разів на день, причому кожний такий напад триває тижнями або місяцями).

Настанову розроблено для терапевтів та інших медпрацівників, які надають допомогу дорослим з епізодичним мігренозним головним болем в амбулаторних умовах.

Таблиця. Оцінювання достовірності доказів і сили рекомендацій у клінічних настановах АСР відповідно до системи GRADE

Оцінювання достовірності доказів			
Висока	Упевненість щодо того, що отриманий ефект близький до очікуваного (втручання «спричиняє» ефект)		
Середня	Помірна впевненість: отриманий ефект, можливо, буде близьким до очікуваного, але є значна ймовірність того, що він буде суттєво відрізнятися (втручання «ймовірно спричиняє» ефект)		
Низька	Упевненість в оцінці ефекту є обмеженою: отриманий ефект може суттєво відрізнятися від очікуваного (втручання «може спричиняти» ефект)		
Оцінювання сили рекомендацій			
Сила	Співвідношення користі та шкоди	Популяція пацієнтів	Практичні висновки
Сильна (АСР рекомендує)	Упевненість у тому, що користь явно переважає ризики та тягар (або навпаки)	Застосовується до більшості пацієнтів у більшості випадків	Лише сильні рекомендації можуть розглядатися як індикатори якості для управління розробкою програм щодо забезпечення, звітування та фінансування
Умовної сили (АСР пропонує)	Переваги, ймовірно, переважають ризики та тягар (або навпаки), але є значна невизначеність	Застосовується до багатьох пацієнтів, але може варіювати залежно від обставин або цінностей та вподобань пацієнта	Формування стратегії вимагатиме ґрунтовних дискусій та залучення багатьох зацікавлених сторін. Крім того, стратегії, найімовірніше, будуть відрізнятися в різних регіонах. Показники якості мають фокусуватися на належному обговоренні варіантів ведення пацієнтів

Примітки: АСР — Американська колегія терапевтів; GRADE — система оцінювання, розробки та дослідження ефективності рекомендацій.

Адаптовано згідно з H. Schünemann et al. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Eds. GRADE Handbook. Updated October 2013.

Комітет із клінічних рекомендацій АСР розробив цю настанову відповідно до системи оцінювання та дослідження ефективності рекомендацій (GRADE), принципи якої відображено в таблиці (Schünemann et al., 2013).

Рекомендації базуються на результатах супровідного систематичного огляду та мережевому метааналізі даних рандомізованих контрольованих досліджень із тривалістю лікування щонайменше 12 тижнів і подальшим спостереженням, у межах яких автори порівнювали переваги та шкоду фармакотерапії для профілактики епізодів мігренозного головного болю (Damen et al., 2025).

Члени Комітету з клінічних рекомендацій АСР та експертної групи незалежно оцінювали важливість клінічних результатів для прийняття рішень, визначаючи їх як «критичні», «важливі» або «менш важливі».

Рейтинг клінічних результатів

Результати, оцінені як критичні:

- Кількість днів приймання препаратів для невідкладного лікування.
- Побічні явища.
- Припинення лікування через побічні явища.
- Відвідування відділення невідкладної допомоги.
- Госпіталізація.
- Тривалість нападів мігрені.
- Частота нападів мігрені.
- Інвалідизація, пов'язана з мігренню.
- Фізична активність.
- Якість життя.
- Серйозні побічні явища.

Результати, оцінені як важливі:

- Емоційне функціонування.
- Соціальна діяльність.
- Продуктивність праці (Qaseem et al., 2025).

Пріоритетними результатами, які оцінювали щодо достовірності доказів, були: частота епізодів мігрені, їх тривалість, кількість днів приймання препаратів для

невідкладного лікування, частота відвідувань відділень невідкладної допомоги у зв'язку з мігренню; інвалідизація, пов'язана з мігренню; якість життя, фізична активність та припинення лікування через побічні ефекти. Крім того, останні фіксували на підставі інформації в Інструкціях для медичного застосування, що відповідає вимогам FDA, та даних відповідних досліджень (якщо різниця між групами за частотою побічних ефектів становила $\geq 5\%$).

Рекомендації

Рекомендація 1

Для запобігання епізодичному мігренозному головному болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними) в амбулаторних умовах розпочніть монотерапію, вибравши один із таких методів фармакотерапії:

- β -адреноблокатор (метопролол або пропранолол).
- ПНП (вальпроат).
- СІЗЗСН (венлафаксин).
- ТЦА (амітриптилін) (умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності).

Рекомендація 2

Використовуйте монотерапію гепантом (атогепантом або римегепантом) або препаратом моноклональних антитіл до CGRP (ептинезумабом, еренумабом, фреманезумабом або галканезумабом) для запобігання епізодам мігренозного головного болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними) в амбулаторних умовах, якщо вони не переносять терапію β -адреноблокатором (метопрололом або пропранололом), ПНП вальпроатом, СІЗЗСН венлафаксином або ТЦА амітриптиліном або не відповідають у належний спосіб на пробний курс (пробні курси) лікування зазначеними препаратами (умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності).

Рекомендація 3

Монотерапію ПНП топірамамом використовуйте для запобігання епізодам мігренозного головного болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними), якщо вони не переносять терапію β-адреноблокатором (метопрололом або пропранололом), ПНП вальпроатом, СІЗЗСН венлафаксином або ТЦА амітриптиліном або не відповідають в належний спосіб на початковий пробний курс (курси) лікування цими препаратами, а також на подальший пробний курс (курси) лікування гепантом (атогепантом або римегепантом) або препаратом моноклональних антитіл до CGRP (ептинеzumабом, еренумабом, фреманезумабом або галканезумабом) (*умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності*).

У разі виборі фармакотерапії для запобігання епізодичній мігрени необхідно використовувати інформований підхід до прийняття рішень і обговорювати переваги, шкоду, вартість лікування, зважаючи на вподобання пацієнтів (фінансовий тягар і спосіб лікування), протипоказання, вагітність і репродуктивний стан у жінок, наявність супутніх захворювань і доступність препаратів.

Обґрунтування

Комітет із клінічних рекомендацій АСР як основні чинники для обґрунтування цих настанов використовував економічні дані та вподобання пацієнтів, оскільки щодо клінічної користі жоден рекомендований метод профілактичного лікування для запобігання епізодам мігренозного головного болю не має явних переваг над іншими. Винятком є докази з низьким рівнем достовірності щодо невеликої, але сприятливої клінічної користі застосування β-адреноблокаторів і препаратів моноклональних антитіл до CGRP порівняно з лише одним іншим препаратом для профілактики мігрени (топірамамом): головню завдяки меншій частоті припинення лікування через побічні ефекти, а також через зниження частоти епізодів мігрени та зменшення потреби в ліках для невідкладної терапії.

Застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP також може сприяти зменшенню частоти епізодів мігрени порівняно з терапією вальпроатом, а на тлі застосування венлафаксину може зменшуватися тривалість епізодів мігрени порівняно з терапією амітриптиліном (*дані з низьким рівнем достовірності*). Однак усі інші дані щодо з'ясування пріоритетів (зокрема шкоди) або були недостатньо достовірними, або не повідомлялися, тож укладачі дійшли висновку, що користь цих порівнянь є невизначеною. Більшість даних аналізу пріоритетності результатів засвідчили брак порівняльних відмінностей щодо ефекту, а також порівняльних доказів або даних порівняння (Damen et al., 2025). Як зазначають автори настанов, є декілька відмінностей, при застосуванні β-адреноблокаторів можливе зменшення кількості випадків припинення лікування через побічні ефекти порівняно з терапією топірамамом (на 157 подій на 1 тис. осіб, які отримували лікування) (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Порівняно з топірамамом застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP може сприяти: зниженню частоти епізодів мігрени (на 0,80 доби на місяць) і скороченню потреби в прийманні препаратів для невідкладного

лікування (на 1,02 доби менше на місяць) (*докази низької достовірності*); імовірно, зменшенню частоти припинення лікування через побічні ефекти (на 162 події на тисячу осіб, які отримували лікування) (*докази помірної достовірності*).

Застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP також може сприяти зменшенню частоти епізодів мігрени (на 0,76 доби на місяць) порівняно з терапією вальпроатом (*докази з низьким рівнем достовірності*), а лікування венлафаксином ефективніше, ніж приймання амітриптиліну зменшує тривалість нападу мігрени (на 6,11 год) (*докази з низькою достовірністю*). Автори настанов зазначили погану переносимість топірамаму порівняно з β-адреноблокаторами та препаратами моноклональних антитіл до CGRP, але дійшли висновку, що в інших аспектах відмінності щодо бажаних ефектів були незначними, а дані щодо них — суперечливими (або їх бракувало щодо пріоритетності результатів). Також бракує даних, які б уможливили порівняння співвідношення вартість / ефективність для фармакологічних класів. Якщо порівнювати застосування окремих препаратів, то вартість лікування атогепантом, римегепантом, ептинеzumабом, еренумабом, фреманезумабом і галканезумабом була значно вищою, ніж вартість терапії метопрололом, пропранололом, амітриптиліном, топірамамом і вальпроатом. Автори об'єднали докази (*помірної достовірності*) щодо надання пацієнтами переваги лікуванню пероральними засобами над ін'єкційним способом (препаратів моноклональних антитіл до CGRP) і висловили припущення, що для осіб із мігреною більш значущими можуть бути переваги щодо лікування (як-от зменшення частоти нападів мігрени), ніж наявність побічних ефектів (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Побічні ефекти

Для різних класів препаратів профілі побічних ефектів різняться, але більшість препаратів асоційовані із загально легкими побічними ефектами, як-от парестезія, біль, зниження фізичної активності, висип або запаморочення. Терапія топірамамом була пов'язана з більшою кількістю побічних ефектів, що позначилося на визначенні пріоритетних менш дорогих методів лікування з подібною ефективністю та більш сприятливими профілями побічних реакцій. Під час обговорення варіантів профілактичного лікування мігрени клініцисти мають інформувати таких пацієнтів щодо профілів побічних ефектів та брати до уваги попередження FDA щодо рекомендованих методів лікування. Порівняльних даних для будь-якого оціненого лікування щодо частоти відвідувань відділення невідкладної допомоги та показників фізичної активності недостатньо. Рекомендації не включають іАПФ лізиноприл, БРА кандесартан і телмісартан та СІЗЗС флуоксетин через брак порівняльних досліджень або недостатню достовірність доказів щодо пріоритетних результатів.

Уподобання пацієнтів

Докази щодо цінностей і вподобань пацієнтів свідчать, що для них, імовірно, важливішим є вплив лікування мігрени на результати (ефективність), а не побічні ефекти (*докази з низьким рівнем достовірності*). Тривалість нападів головного болю та його вплив на повсякденну активність були важливішими, ніж рецидиви мігрени (*докази з високим рівнем достовірності*), а її тяжкість могла

бути важливішою за частоту таких нападів (*докази з низьким рівнем достовірності*). Тривалість мігрені і її тяжкість могли бути важливішими за побічні ефекти (*докази з низьким рівнем достовірності*). Проте спосіб застосування лікарських засобів для профілактики епізодичного мігренозного головного болю так само важливий, як і їх вплив на частоту мігрені (*докази з помірним рівнем достовірності*) (Yang et al., 2025).

Пацієнти віддають перевагу лікуванню пероральними засобами над ін'єкційними (*докази з помірним рівнем достовірності*). Є труднощі з вибором бажаних методів лікування через брак суттєвих відмінностей у пріоритетних результатах між фармакологічними методами лікування. Перевагу слід надавати використанню амітриптиліну, препаратів моноклональних антитіл до CGRP та C133C / C133CH. Чинниками, які зумовили ці переваги, були показники співвідношення ймовірної користі та шкоди, вартість лікування. Якщо вартість лікування не брали до уваги для прийняття відповідного рішення, перевагу віддавали препаратам моноклональних антитіл до CGRP, а за її врахування — іншим, менш дорогим альтернативам.

Клінічні міркування

У настанові оцінювали порівняльну ефективність ліків, що є дієвими для запобігання епізодичній мігрені, щоб допомогти клініцистам визначити, які препарати використовувати для профілактики:

- Перед початком будь-якого фармакологічного лікування для запобігання епізодичній мігрені дослідіть, чи існують модифіковані тригери та чинники, які спричиняють гострий мігренозний головний біль. Обговоріть важливість зміни способу життя, як-от вживання достатньої кількості води, регулярний і достатній сон, фізична активність. Також оцініть, чи використовує пацієнт відповідні ліки достатньої ефективності для невідкладного лікування нападів мігрені.
- Наразі бракує доказових визначень або порогових значень, які можна використовувати як орієнтир для початку фармакологічного лікування з метою профілактики епізодів мігренозного головного болю. Розгляньте призначення фармакотерапії для профілактики нападів мігрені пацієнтам, які відчувають сильний виснажливий головний біль, попри адекватне невідкладне лікування, а також тим, хто не переносить невідкладні заходи, має протипоказання до цього або використовує їх частіше, ніж рекомендовано.
- Наголосіть, що дотримання призначеного фармакологічного лікування має вирішальне значення, оскільки поліпшення стану може відбуватися поступово, а ефект стане очевидним лише після перших кількох тижнів.
- Через схожі клінічні переваги рекомендованих методів лікування АСР розгляньте їх вартість як ключовий чинник у визначенні пріоритетності методів профілактики мігрені. Під час вибору найприйнятнішого ретельно оцініть економічні аспекти та особисті вподобання пацієнта.
- Якщо рекомендована терапія не переноситься або призводить до неадекватної відповіді, розгляньте призначення іАПФ (лізиноприлу), БРА (кандесартану) або СІЗЗС (флуоксетину).

- Із пацієнтками дітородного віку, вагітними та жінками, які годують грудьми, обговоріть побічні ефекти фармакологічного лікування під час вагітності та лактації.
- Розпочніть фармакотерапію для профілактики мігрені з призначення низької дози препарату та поступово збільшуйте її до досягнення бажаних результатів.
- Змініть профілактичну фармакотерапію, якщо не досягнуто адекватної відповіді упродовж прийнятного випробувального періоду (зазвичай 2–3 місяці) або раніше, якщо наявні побічні ефекти.
- Використання щоденника головного болю може допомогти визначити ефективність лікування, виявити надмірне приймання анальгетиків, а також уможливити спостереження за прогресуванням мігрені. Існує невизначеність щодо того, чи слід (і коли саме) припиняти профілактичне лікування мігрені. Однак варто розглянути можливість переоцінювання балансу користі, шкоди та витрат із пацієнтом.
- Певні психотерапевтичні втручання, як-от когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), навчання релаксації або КПТ, ґрунтована на усвідомленості (майндфулнес), окремо або в поєднанні з іншими компонентами можуть зменшити частоту мігренозного головного болю, а процес навчання, спрямований лише на зміну поведінки, також може зменшити ступінь непрацездатності, пов'язаної з мігренню (Treadwell et al., 2024).
- Призначайте менш дорогі рекомендовані препарати (Choudhry et al., 2016).

Призначення лікування поза затвердженими показаннями

Порівняльні докази не є переконливими для надання рекомендацій щодо призначення іАПФ (лізиноприлу), БРА (кандесартану та телмісартану) й СІЗЗС (флуоксетину). Ці методи лікування висвітлено в розділі «Клінічні міркування». Є обмежені докази, отримані в дослідженнях із невеликими розмірами вибірки та ризиком системної помилки від «деякого» до «високого», що підтверджують ефективність, але даних про їхню порівняльну дію бракує або недостатньо. Немає рекомендацій щодо використання комбінованої терапії топірамамом та амітриптиліном через недостатність додаткової користі порівняно з монотерапією та потенційне збільшення частоти побічних ефектів при застосуванні обох препаратів одночасно.

Прогалини в доказах і потреба в майбутніх дослідженнях

Члени Комітету з клінічних рекомендацій АСР наголошують на потребі в спланованих у належний спосіб порівняльних клінічних дослідженнях ефективності (зокрема економічної) усіх відповідних фармакологічних методів для профілактичного лікування епізодичного мігренозного головного болю. Крім того, необхідно оцінити результати, орієнтовані саме на пацієнта (як-от показники якості життя). У майбутніх дослідженнях слід проаналізувати вплив лікування на підгрупи пацієнтів, визначені за віком, расовою та етнічною належністю.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.search.acponline.org

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

СТРАТЕГІЇ ЗНИЖЕННЯ дозування бензодіазепінів: коли ризики переважають користь

Швидкий розвиток залежності від бензодіазепінів, для якої характерне зокрема, підвищення толерантності (поступове зниження ефекту), потреба збільшувати дозу, поява симптомів відміни в разі її зниження та продовження вживання ліків попри побічні дії, є складною проблемою сучасної медицини. Фахівці Американського товариства адиктивної медицини (ASAM, 2025) розробили настанову для допомоги клініцистам у визначенні, коли ризики довготривалого застосування препаратів бензодіазепінового ряду переважають користь та як слід безпечно зменшувати дозування для запобігання залежності. До вашої уваги представлено стислий огляд рекомендацій спільної клінічної практики «The Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering: Considerations when Benzodiazepine Risks Outweigh Benefits», оригінальний текст яких доступний в електронному вигляді за посиланням: <https://downloads.asam.org>.

Проблема скорочення дозування бензодіазепінів (БЗД) не є специфічною для медицини залежностей. Майже в усіх пацієнтів, які приймають БЗД понад місяць, розвивається залежність, а в 1,5 % — розлад, спричинений застосуванням цих препаратів.

Фахівці Американського товариства адиктивної медицини (ASAM, 2025) розробили рекомендації для клініцистів різних спеціальностей, у яких ідеться про важливість орієнтованого на пацієнта підходу до зниження дозування БЗД, що передбачає повільний початок зниження дози та регулювання його темпу залежно від реакції пацієнта.

Вказаний документ містить рекомендації щодо ведення пацієнтів із розладами, пов'язаними зі зловживанням психоактивними речовинами, осіб літнього віку, вагітних жінок і які годують грудьми.

Основний принцип, на якому базуються представлені рекомендації, полягає в тому, що не слід різко скасовувати терапію БЗД пацієнтам, які, ймовірно, мають фізичну залежність від препарату і схильні до ризику синдрому відміни; натомість дозу вказаних препаратів слід зменшувати поступово протягом певного періоду часу й під клінічним наглядом.

Для кожної наданої рекомендації вказано достовірність її доказів і силу. Зокрема, достовірність доказів відображає рівень впевненості / визначеності щодо того, наскільки точно оцінки ефекту відображають дійсний клінічний ефект, а отже, якою мірою на ці докази можна покладатися, приймаючи відповідне рішення.

Кожну таку рекомендацію оцінювали за системою градації якості аналізу, розробки та оцінки (GRADE)

із використанням категорій високого, помірного або низького рівнів. Інформацію щодо формулювання, силу та інтерпретацію рекомендацій наведено в таблиці 1.

Як зазначають автори цих настанов, якщо рекомендація базується на консенсусі Комітету з клінічних настанов ASAM, підґрунтям якого є дані клінічного досвіду, а не доказові дані, отримані в дослідженнях, у дужках зазначено термін «клінічний консенсус» і вказано відповідну силу рекомендації.

Якщо під час розробки рекомендацій використовували докази, отримані в дослідженнях, у дужках зазначено рівень достовірності доказів (низька, помірна або висока) та силу рекомендації.

Скасування застосування бензодіазепінів

Рекомендація 1. Оцінюйте ризики та переваги постійного призначення БЗД принаймні що три місяці для кожного пацієнта, який приймає препарати БЗД (табл. 2 і 3) (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*):

- За кожного нового призначення БЗД або поновлення приймання цих препаратів оцінюйте відповідні ризики та переваги (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).
- Переглядайте інформацію програм із контролю за рецептурними лікарськими засобами (prescription drug monitoring programs PDMP) для оцінювання можливих ризиків і переваг (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 2. Уникайте різкого припинення приймання препаратів групи БЗД пацієнтами, які можуть бути фізично залежними від них і мають ризик розвитку

Таблиця 1. Формулювання, сила та інтерпретація рекомендацій

Сила рекомендації	Рекомендоване формулювання	Інтерпретація
Сильна	«Слід / необхідно / клініцисти повинні...» «Не слід / клініцисти не повинні...»	Переваги явно переважають ризики (або навпаки) Може застосовуватися щодо більшості пацієнтів за більшості обставин
Умовна	«Можна розглянути...»	Переваги тісно збалансовані з ризиками Правильні дії можуть відрізнитися залежно від уподобань пацієнта. Для конкретних пацієнтів будуть доречними різні клінічні рішення. Метою має бути прийняття рішень, орієнтованих на пацієнта, на основі його потреб, цінностей і вподобань

Адаптовано згідно з The Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering. Considerations when Benzodiazepine Risks Outweigh Benefits. Guideline from the American Society of Addiction Medicine. Practice Guideline, March 2025.

синдрому відміни (табл. 3) (*низька достовірність доказів, сильна рекомендація*):

- Зниження дози показано пацієнтам, які можуть бути фізично залежними, коли ризики приймання препаратів групи БЗД переважають користь (*низька достовірність доказів, сильна рекомендація*).
- Розгляньте можливість скасування приймання БЗД або зниження їх дози впродовж короткого періоду для пацієнтів із низькою ймовірністю фізичної залежності, коли ризики застосування цих препаратів переважають користь (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 3. У разі скасування терапії препаратом БЗД без поступового зниження дозування в пацієнтів, які навряд чи мають фізичну залежність, порадьте їм відразу повідомляти про розвиток синдрому відміни та/або синдрому «рикошету» (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*):

- За появи значущих симптомів розгляньте призначення медикаментозних засобів для контролю симптомів або відновлення приймання БЗД і розпочніть поступове зниження їх дози (*клінічний консенсус, умовна рекомендація*).

Співпраця з пацієнтами

Рекомендація 4. За можливості, розробіть стратегію поступового зниження дози БЗД у взаємодії з пацієнтами та їхніми доглядальниками в межах спільного процесу прийняття рішень (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Надання медичної допомоги

Рекомендація 5. Поступове зменшення дозування БЗД, як правило, варто здійснювати в амбулаторних умовах. Однак можливо розглянути стаціонарне лікування у випадках, якщо:

- Стан пацієнта свідчить про неминучий ризик значної шкоди, пов'язаної з продовженням приймання БЗД (як-от взаємодії з іншими препаратами,

передозування, нещасні випадки, падіння, суїцидальні наміри або інші види самоушкодження), який навряд чи буде швидко зменшений за початкового зниження дози БЗД (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

- Очікується, що наявні в пацієнта симптоми та/або супутні фізичні / психічні розлади можуть настільки ускладнити відмову від БЗД, що лікування в амбулаторних умовах не може бути безпечним (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).
- У пацієнта спостерігається або неминуче очікується тяжкий / ускладнений синдром відміни БЗД (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Поступове зменшення дозування бензодіазепінів

Рекомендація 6. При визначенні початкового темпу зниження дози БЗД клініцисти розгляньте її зменшення на 5–10 %. Темп зниження дози зазвичай не має перевищувати її скорочення на 25 % що два тижні (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 7. Якщо пацієнт не має протипоказань, розгляньте можливість його переведення на терапію препаратом БЗД тривалішої дії у порівнянні дозі для здійснення її подальшого поступового зниження (*клінічний консенсус, умовна рекомендація*).

Рекомендація 8. Підберіть стратегію зменшення дози БЗД для кожного окремого пацієнта і коригуйте її на основі відповіді пацієнта (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 9. У разі кожного зниження дозування препаратів бензодіазепінового ряду оцінюйте стан пацієнтів, які отримують терапію за схемою поступового зменшення дози БЗД, зокрема на наявність ознак і симптомів, які можуть бути пов'язані з такою стратегією (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Додаткові втручання

Рекомендація 10. Запропонуйте пацієнтам, які отримують лікування препаратами бензодіазепінового ряду, поведінкові втручання, адаптовані щодо їхніх основних захворювань (як-от когнітивно-поведінкова терапія [КПТ], КПТ безсоння [КПТ-І]), або скеруйте їх для отримання доступу до цих втручань (*низька достовірність доказів, сильна рекомендація*).

Рекомендація 11. Розгляньте можливість призупинення або вповільнення темпу зниження дози БЗД за наявності в пацієнта симптомів, що суттєво перешкоджають такому зниженню (як-от труднощі зі сном, тривожність). Крім того, можливо розглянути застосування допоміжних препаратів (*клінічний консенсус, умовна рекомендація*).

Лікування пацієнтів із тяжким або ускладненим синдромом відміни

Рекомендація 12. Ведення пацієнтів із тяжким або ускладненим синдромом відміни здійснюйте в умовах стаціонарного лікування, програма якого передбачає:

- Моніторинг симптомів відміни БЗД, зокрема регулярне вимірювання життєво важливих показників

Таблиця 2. Потенційна користь і ризики продовження використання бензодіазепінів та поступового зменшення їх дози*

Потенційна користь	Потенційні ризики	
Застосування бензодіазепінів	Застосування бензодіазепінів	Поступове зменшення дози бензодіазепінів
- Ефективний контроль психічного та фізичного здоров'я пацієнта - Відповідне поліпшення функціонування - Підвищення якості життя (у разі застосування наприкінці життя або за надання паліативної допомоги)	- Гіперседация, зокрема через вживання з іншими седативними засобами, алкоголем або іншими препаратами - Падіння та пов'язані з ними травми - Погіршення пам'яті та когнітивних функцій - Дорожньо-транспортні пригоди - Проблеми медичної безпеки (лікарська взаємодія) - Погіршення перебігу супутніх психічних і соматичних захворювань - Порушення режиму сну - Негативний вплив на професійну діяльність і сімейні обов'язки - Передача / перепродаж препарату іншим особам - Розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин - Передозування - Шкідливий вплив на плід - Суїцидальність	- Симптоми відміни, зокрема тяжка / ускладнена абстиненція (як-от судом, маячення) - Рецидив стану, для лікування якого було призначено бензодіазепіни - Вплив на супутні психічні та соматичні захворювання - Затяжний абстинентний синдром - Повернення до незаконного вживання бензодіазепінів - Перехід до незаконного вживання бензодіазепінів, зокрема контрафактних

Примітка. * Клініцистам слід зважати на ймовірність усіх аспектів користі та ризику для кожного пацієнта.

Адаптовано згідно з The Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering. Considerations when Benzodiazepine Risks Outweigh Benefits. Guideline from the American Society of Addiction Medicine. Practice Guideline, March 2025.

Таблиця 3. Ризик клінічно значущого синдрому відміни в разі припинення приймання бензодіазепінів

Тривалість застосування бензодіазепіну	Частота застосування бензодіазепіну	Загальна добова доза бензодіазепіну	Ризик клінічно значущого синдрому відміни
Будь-яка	≤ 3 днів на тиждень	Будь-яка	Рідкісні випадки
> 1 місяць	≥ 4 днів на тиждень	Будь-яка	Низький ризик, але розвиток синдрому відміни можливий
1–3 місяці	≥ 4 днів на тиждень	Низька (еквівалент ≤ 10 мг діазепаму: ≤ 0,5 мг клоназепаму, ≤ 2 мг лоразепаму, ≤ 1 мг алпразоламу)	Низький ризик, але розвиток синдрому відміни можливий
1–3 місяці	≥ 4 днів на тиждень	Від середньої (еквівалент 10–15 мг діазепаму: 0,5–1,5 мг клоназепаму, 2–3 мг лоразепаму, 1–2 мг алпразоламу) до високої (еквівалент > 15 мг діазепаму: > 1,5 мг клоназепаму, > 3 мг лоразепаму, > 2 мг алпразоламу)	Наявний ризик, який підвищується зі збільшенням дозування та тривалості застосування бензодіазепіну
≥ 3 місяці	≥ 4 днів на тиждень	Будь-яка	Наявний ризик, який підвищується зі збільшенням дози та тривалості застосування бензодіазепіну

Адаптовано згідно з The Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering. Considerations when Benzodiazepine Risks Outweigh Benefits. Guideline from the American Society of Addiction Medicine. Practice Guideline, March 2025.

із використанням структурованих інструментів оцінювання (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

- Оцінювання ризику виникнення судомних нападів, здійснюване відповідно до ситуації (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

Рекомендація 13. Зменшуйте дозування БЗД у разі застосування препаратів дуже тривалої дії, як-от фенобарбітал:

- Розгляньте можливість лікування синдрому відміни БЗД у стаціонарних умовах (низька достовірність доказів, сильна рекомендація).
- Такий підхід мають здійснювати тільки лікарі із досвідом застосування препаратів бензодіазепінового ряду для лікування синдрому їх відміни, або в разі консультування ними (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

Рекомендація 14. Уникайте призначення антагоністів БЗД швидкої дії, як-от флумазеніл, для зниження дозування препаратів бензодіазепінового ряду, зокрема через ризик виникнення рефрактерних судом (що виникають внаслідок аномальної синхронної активності нейронів),

серцевих дизритмій та інших побічних ефектів (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

Рекомендація 15. Уникайте призначення загальних анестетиків, як-от пропофол або кетамін, для зниження дози БЗД (клінічний консенсус, умовна рекомендація).

Одночасне застосування бензодіазепінів та опіоїдів

Рекомендація 16. Оскільки пацієнти, яким одночасно призначають БЗД та опіоїди, мають підвищений ризик розвитку дихальної недостатності, оцінюйте ризики та переваги продовження приймання БЗД принаймні що три місяці або за кожного призначення / поновлення призначення відповідних препаратів, залежно від того, що відбувається частіше (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

Рекомендація 17. Пропонуйте або призначайте препарати для запобігання передозуванню опіоїдів (наприклад, налоксон) усім пацієнтам, які одночасно застосовують препарати бензодіазепінового ряду та опіоїди (клінічний консенсус, сильна рекомендація).

Рекомендація 18. Розгляньте додаткові стратегії для зниження ризику, зокрема використання препаратів бензодіазепінового ряду та опіоїдів у найнижчих ефективних дозуваннях і оптимізацію таких втручань без застосування опіоїдних засобів (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Ведення пацієнтів із розладами, пов'язаними з прийманням бензодіазепінів та інших психоактивних речовин

Рекомендація 19. Розгляньте можливість частішого, ніж зазначено в Рекомендації 1, оцінювання ризиків і переваг продовження призначення БЗД пацієнтам із супутніми залежностями від психоактивних речовин (ПАР) та/або іншими супутніми залежностями (як-от поведінкові) (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 20. У разі зменшення дозування препаратів бензодіазепінового ряду в пацієнтів із розладами внаслідок вживання ПАР призначте відповідне лікування останніх одночасно зі зменшенням дози БЗД (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 21. Призначення препарату БЗД або його скасування не має бути причиною припинення / переривання приймання пацієнтом препаратів для лікування розладів, спричинених ПАР, як-от бупренорфіну та метадону (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 22. Після завершення зниження дозування препаратів бензодіазепінового ряду продовжуйте моніторинг стану здоров'я та лікування будь-яких супутніх розладів, спричинених ПАР, або скеруйте такого пацієнта для отримання медичної допомоги відповідного рівня (*клінічний консенсус, настійна рекомендація*).

Рекомендація 23. Запропонуйте пацієнтам із розладами, пов'язаними з вживанням бензодіазепінів та інших ПАР, послуги зі зменшення шкоди або скеруйте їх для отримання належного доступу до таких послуг (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*):

- Пропонуйте / призначте препарати для усунення наслідків через передозування опіоїдів (як-от налоксон), а також надайте пацієнтам відповідну інформацію або скеруйте їх для отримання такої інформації (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).
- Розгляньте скерування пацієнтів до громадських служб для перевірки на вживання наркотичних речовин або на безпечність використання інших засобів (зокрема, із застосуванням тест-смужок на фентаніл і ксилазин, стерильних шприців) та відповідного навчання (*клінічний консенсус, умовна рекомендація*).

Ведення пацієнтів із супутніми психічними розладами

Рекомендація 24. Оптимізуйте доказове лікування будь-якого психічного розладу до скасування терапії БЗД або одночасно, якщо є відповідні клінічні показання (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 25. Розгляньте можливість скасування терапії препаратами БЗД пацієнтам із посттравматичним стресовим розладом (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Рекомендація 26. Ретельно контролюйте якість сну в разі скасування терапії БЗД у пацієнтів з афективними або психотичними розладами, особливо з біполярним афективним розладом, оскільки такі порушення сну може спровокувати епізоди манії (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*):

- Якщо у пацієнтів з афективними та/або психотичними розладами спостерігаються значні порушення сну, призупиніть процес відміни терапії БЗД до зникнення симптомів через ризик дестабілізації стану (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Ведення пацієнтів літнього віку

Рекомендація 27. Зменшуйте дозування БЗД для лікування літніх осіб, якщо немає вагомих причин для продовження застосування препарату без зниження дози (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Ведення вагітних жінок або тих, які годують грудьми

Рекомендація 28. Ретельно аналізуйте ймовірні ризики та користь для матері й плоду в разі розгляду питання щодо продовження призначення БЗД вагітним пацієнткам або скасування такої терапії (*клінічний консенсус, настійна рекомендація*).

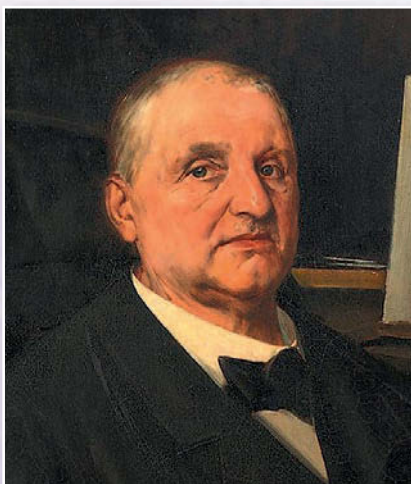
Рекомендація 29. Щодо немовлят, які зазнали впливу БЗД внутрішньоутробно і мають ризик неонатального синдрому відміни:

- Заохочуйте грудне вигодовування, що може зменшити симптоми неонатального синдрому відміни (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).
- Приймайте спільне рішення разом із неонатологами (за згодою батьків) щодо впливу БЗД (*клінічний консенсус, сильна рекомендація*).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.downloads.asam.org

Антон Брукнер: провінційний геній



Видатний австрійський композитор, органіст і педагог Антон Брукнер (1824–1896) відомий як один із найбільших симфоністів другої половини XIX століття та віртуозний органіст-імпровізатор, що пройшов довгий і тернистий шлях від сільського вчителя до викладача столичної консерваторії та музиканта придворної капели, досягнувши професійного успіху лише на схилі віку, але так і не зазнавши особистого щастя. За життя його вважали диваком, зробили героєм анекдотів і карикатур, піддавали нещадній критиці його творчість і діяльність. Сучасні фахівці ретроспективно діагностують у нього комплекс неповноцінності, депресію, низку неврозів, obsесивно-компульсивний розлад, параною тощо.

Музика й релігія

Композитор народився 4 вересня 1824 р. у містечку Ансфельден (Верхня Австрія) у сім'ї вчителя Антона Брукнера-старшого та доньки службовця Терези Гельм. Його предки по батьківській лінії споконвіку були селянами й ремісниками, і тільки дід Йозеф зумів здобути педагогічну освіту. По материнській лінії простежується спадкова схильність до тяжкої депресії, один із братів Терези навіть покінчив життя самогубством. Також з обох боків передавалося захворювання на туберкульоз. Антон був найстаршим з одинадцяти дітей, із яких шестеро померли ще в ранньому віці. Окрім нього, вижили тільки три сестри та брат Ігнац, якого вважали розумово відсталим.

У родині панував беззаперечний авторитет батька, який виховував синів і доньок за допомогою різок. Мати теж була досить суворою і властолюбною жінкою, а ще дуже набожною. Вона співала в церковному хорі й часто брала дітей із собою до меси. Батько як учитель викладав також основи музики і за сумісництвом грав у соборі на органі. Тож Антон зростав у релігійній і музичній атмосфері та уже в чотири роки виконував на дитячій скрипці церковні мелодії, а згодом — ще й на спінеті. Він сидів поряд із батьком біля органа та з 10 років уже почав заміняти його за інструментом. Брукнер-старший, помітивши таку обдарованість, віддав сина на навчання до хрещеного в сусіднє містечко, де той опановував гармонію, імпровізував на органі та навіть пробував писати власні твори.

Однак через тривалу хворобу батька і його зловживання алкоголем Антон мусив повернутись додому та у свої 12 років утримувати сім'ю, заробляючи грою на органі і скрипці.

Брукнер-старший помер у червні 1837 р. від туберкульозу. Убитий горем хлопець, який був дуже прив'язаним до батька, під час похорону знепритомнів і ще довго не міг оговтатись від цієї втрати. Вдову одразу виселили зі службового помешкання.

Разом із меншими дітьми (від семи до року) вона переїхала до м. Ебельсберг, де влаштувалася пралею, а Антона віддала до церковного хору в монастир Святого Флоріана, розташованого в передмісті м. Лінц.

Як зазначав біограф А. Ноймайр, для розвитку особистості композитора роки, проведені в батьківському домі, відіграли ключову роль. Постійні вимоги підлеглості та цілковитої покорі стали визначальними для всього його наступного життя, сформували невпевненість у собі й занижену самооцінку.

Також великий вплив мало його подальше навчання в закритому середовищі народної школи при монастирі. Однокласники пригадували Антона як старанного, жвавого та веселого учня, для якого, однак, завжди на першому місці лишалася релігія. У його листах до рідних звучав смуток, відчуття самотності й покинутості, також його пригнічувала залежність від чужих людей, хоча прелат і ценці ставились до нього приязно.

Водночас зі шкільною освітою він здобув ще й ґрунтовні знання з гармонії, вокалу, гри на різних музичних інструментах. Коли в нього мутував голос, через що Брукнер уже не міг співати в хорі, його зробили помічником органіста. Згодом прелат запитав його, ким він хоче стати — священником чи учителем, на що юнак відповів: «Учителем, як батько». Його відправили на підготовчі курси при Головній школі в Лінці, де він успішно склав вступні іспити, а через десять місяців — і випускні.



Йоганн Август Дюрнбергер



Батьківський дім



Монастир Св. Флоріана



Симон Зехтер

Крім цього, Антон міг відвідувати там концерти, спілкуватися з місцевими музикантами, а ще брати уроки у відомого педагога Йоганна Августа Дюрнбергера, чий підручник із гармонії, за його словами, «зробив мене тим, ким я є зараз».

Я ніколи не буваю радісним

Напередодні 17-ліття він отримав місце помічника вчителя в маленькому прикордонному селі Віндхаг, де за символічну платню й харчі проводив заняття із 70 учнями, допомагав священнику в церкві, працював у полі, виконував обов'язки прислужника в домі вчителя і їв разом із челяддю. Відчуті приниження залишили глибокий відбиток у його душі. Однак його любили школярі за вміння цікаво викладати матеріал і селяни — за музичний супровід усіх свят.

За рік із лишком через скарги вчителя Брукнер перевівсь до ще меншого села Кронсдорф, де, проте, керівництво ставилося до нього прихильніше. Хоча обов'язків у нього теж було немало, але платили більше і не перешкоджали займатися музикою. Там юнак знайшов однодумців й організував квартет, для якого написав свої перші світські композиції. До того ж поряд знаходились міста Штірія та Енс, де він мав змогу слухати твори віденських класиків і тричі на тиждень займатись у відомого органіста Леопольда фон Зенетті.

У травні 1845 р. Антон склав іспити на звання вчителя й повернувся до монастиря Святого Флоріана, де провів наступні 10 років. Спочатку він викладав шкільні предмети, співи та гру на скрипці, а згодом ще й обійняв посаду органіста, за що заздрисники почали звинувачувати його в нехтуванні вчительськими обов'язками та гомосексуальних нахилах.

А. Ноймайр писав із цього приводу: «Жахлива невпевненість у собі й пов'язана з нею занижена самооцінка засвідчили, що він просто не готовий до подібних інтриг. Уперше з'явилися два симптоми, які стали характерними і для його подальшого життя: недовіра до оточення, яка могла перерости в манію переслідування, та властива невпевненим людям перебільшена потреба в безпеці».

Наближаючись до свого 30-ліття, Брукнер дуже гостро відчував принизливість власного становища й намагався добитися визнання. «Наш монастир ставиться з повною байдужістю до музики та, відповідно, до музикантів, — нарікав він другові. — Я ніколи не буваю тут радісним

і маю приховувати від усіх свої плани». Так, наприклад, із нагоди призначення нового прелата він написав месу й організував її виконання, однак після виступу його навіть не запросили до святкового столу. «Я сиджу завжди нещасний і самотній, усіма покинутий і сумний у своїй комірчині», — читаємо в одному з його листів.

Два роки Антон безоплатно виконував обов'язки писаря в надії отримати посаду службовця в суді, але марно. Коли ж наприкінці 1855 р. раптом звільнилося місце органіста в соборі Лінца, він успішно пройшов конкурс, а згодом став органістом ще й у міській церкві, суміщаючи все це з викладацькою діяльністю.

Упродовж 1856–1861 рр. митець проходив курс навчання у видатного композитора Симона Зехтера, який передбачав повну відмову від самостійної творчості. Прищеплена змалку покірність авторитетам спонукала його фанатично займатися по сім годин щодня. Ніколи не забуваючи про своє селянське походження, він відчайдушно прагнув заповнити пробіли у власній освіті й укріпити віру в себе.

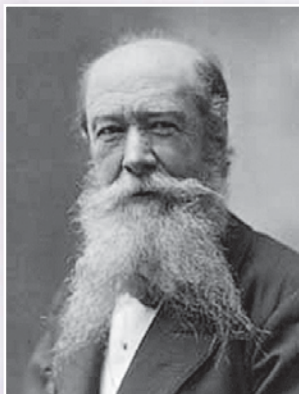
Занепокоєний Зехтер писав йому: «Дуже ціную Вашу наполегливість і старанність, але не хотілося, щоб Ви підірвали своє здоров'я... У мене ще ніколи не було учня, більш здібного й посидючого, ніж Ви».

Велике значення для нього мало спілкування з композиторами й диригентами Отто Кіцлером та Йоганном Гербеком, які познайомили його із сучасною музикою, що дало йому поштовх до відступу від класичних канонів симфонізму і пошуку інструментовки нового типу. По закінченні курсу Зехтера Брукнер взявся інтенсивно писати власні твори. Крім цього, він ще диригував, їздив із виступами та здобув уже певний успіх серед містян.

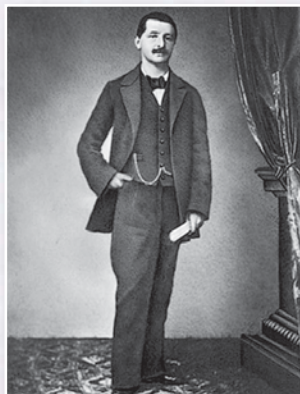
Відчуття повної втрати

Вирішивши в злиднях, він завжди прагнув досягти фінансової стабільності і постійно допомагав грошима матері, яка лишалася для нього головною людиною в житті, та неодноразово пропонував їй переїхати до Лінца.

Її смерть від туберкульозу 1860 р. стала для Антона страшним ударом. Він замовив її фото на смертній постелі, яке незмінно тримав у кімнаті, де проводив уроки, і в складних ситуаціях молився на нього як на ікону. Це було однією з перших ознак його патологічного зацікавлення смертю. Згодом композитор забрав до себе найменшу сестру, слабку й хворобливу Марію Анну (Нані),



Отто Кіцлер



Брукнер у 30 років



Йоганн Гербек



Сестра Нані

яка раніше жила із матір'ю. Двоє інших його сестер вийшли заміж, а брат перебував у монастирі Святого Флоріана.

Його власний психічний стан залишався нестабільним. За словами біографів, години радісного прояснення в Брукнера змінювалися тривалими фазами депресії, які загрожували цілісності його особистості. «Весь світ мене дратує, мені зосталось тільки мистецтво і кілька цінних друзів», — писав Антон у листах, нарікаючи на те, що його єдиним співбесідником є рояль, а «світ — важкий тягар».

До того ж Брукнер був перевтомленим, адже мав безліч службових обов'язків, які майже не лишали йому часу для творчості. У професійній діяльності він стикався з різними невдачами, наприклад, провалом планів щодо закордонних гастролей. А виклопотаний для нього Й. Гербеком виступ у Віденській придворній капелі замість радості спричинив тільки надмірні хвилювання й загострення депресії.

У митця й раніше спостерігалися ознаки психічної нестійкості. Наприклад, якось до монастиря Святого Флоріана прийшла трупа мандрівних музикантів, яка викликала в нього «напад божевілля». Виведений із рівноваги їхнім аматорським виконанням, він кинувся до лісу, і лише після довгих пошуків його вдалося знайти на дні прірви в несамовитому стані.

Після 40 років у нього почався нестерпний головний біль, до якого невдовзі додалася «непереборна потреба рахувати». Навіть у моменти спокою Антон перелічував довколишні предмети або читав молитви, гарячково перебираючи чотки. Художник, який писав його портрет, пригадував, що він безперервно рахував навіть на сеансі.

Сучасні фахівці Альфред і Франсуаза Браунер характеризують такі його дії як нав'язливий невроз, пов'язаний із постійним відчуттям тривоги. Його листи з того часу свідчать про вкрай пригнічений стан і навіть суїцидальні наміри. Занепокоєні товариші прислали до нього священника, який повинен був не залишати його наодинці та підтримувати духовно.

Зрештою Брукнер дійшов до невротичної кризи і звернувся за допомогою до лікаря. Одному з друзів він зізнався: «У мене було відчуття повної втрати й безпорадності — цілковите виснаження та крайня вразливість! Я перебував у найжахливішому стані... Ще трохи, і я втрапив би себе назавжди. Доктор Фадінгер уже попередив мене про небезпеку божевілля як наслідку захворювання».

На початку літа 1867 р. композитор вирушив до курортного Бад-Кройцена (Верхня Австрія). Коли сестра Розалі навідала його в сукні з паетками, він взявся їх перелічувати і вже не міг зупинитись, а пізніше непомітно втік до лісу — його знайшли на пеньку в сльозах. Фахівці діагностували в Антона нервовий розлад і призначили лікування холодною водою за методикою Макса Кайхля. Його загортали в мокрі простирадла або він приймав холодні ванни, також здійснював прогулянки, пив мінеральну воду й кисле молоко. Крім того, йому суворо заборонили інтелектуальну працю.

Після трьох місяців перебування в закладі його стан поліпшився, і в серпні 1867 р. Брукнера виписали як одужалого. Проте, повернувшись до Лінца, він був охоплений бажанням кудись переїхати — то до Баварії, то до Зальцбурга, а то і до Мексики. Й. Гербек допоміг йому виклопотати місце органіста в придворній капелі та посаду викладача у Віденському університеті. Митець перебрався до столиці разом із сестрою Нані 1868 р., яка через два роки померла від туберкульозу, що знову спровокувало в нього тяжку депресію.

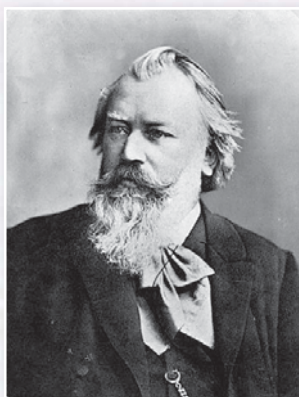
Нещасний безумець

Брукнер у Відні опинився в епіцентрі музично-теоретичних сварок та інтриг, до яких не був готовий. На той час існувало два ворожі табори — прихильники двох видатних композиторів Йоганнеса Брамса і Ріхарда Вагнера. Брамс, який жив у цьому місті, мав потужну й беззаперечну підтримку. Але Антон, потрапивши в середовище його прихильників, лишався фанатично відданим Вагнеру. Вони познайомилися за кілька років до цього в Мюнхені, і відтоді Ріхард став для нього об'єктом гіпертрофованого поклоніння: Брукнер називав його «Майстром над усіма майстрами», а при зустрічах падав навколішки та цілував йому руку.

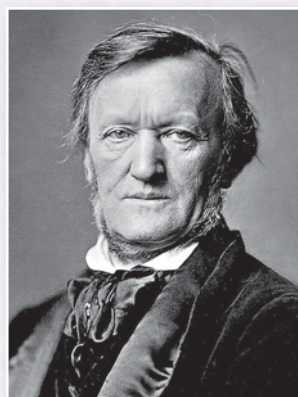
У своїх спробах утвердитись як композитор Антон зіткнувся з відвертою жорстокістю колег, які чинили всілякі перешкоди виконанню його творів. Так, диригент філармонічного оркестру після репетиції назвав його Другу симфонію нісенітницею та відмовився додавати її до концерту. Митець скоротив її на 40 тактів і врешті змушений був диригувати сам. Свою Третю симфонію Брукнер присвятив Вагнеру, тому понад чотири роки добивався її виконання у Відні. Його друг Гербек, який мав диригувати, несподівано помер, і більше жоден диригент



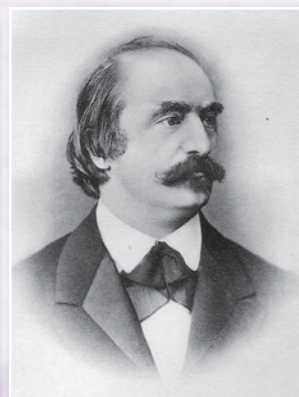
Брукнер, 1873



Йоганнес Брамс



Ріхард Вагнер



Едуард Ганслік

не погодився. Знову Брукнер диригував сам, але музиканти умисне фальшивили, а глядачі почали демонстративно виходити, так що до закінчення концерту залишилась майже порожня зала. Виконання своєї Четвертої симфонії композитор чекав аж сім років, а П'яту — так і не почув. Але при цьому він продовжував писати твори, навіть без надії на їх оприлюднення, що свідчить про його впевненість у власному покликанні.

Не маючи змоги виконувати свій репертуар у Відні, Антон виступав із ним у Німеччині, де він здобув приголомшливий успіх. Це ще більше загострило неприязнь до нього на батьківщині. Брамс в одному листі глузував: «Брукнер — це композитор не від світу цього. Про якість його робіт важко щось сказати, краще не говорити зовсім нічого. І як про людину — теж. Це нещасний безумець...»

Крім цього, Антон викладав у Віденському університеті й консерваторії, а ще певний час у музичному училищі, постійно клопотав про підвищення собі зарплатні, що дало підстави для додаткових заздрощів і звинувачень. Наприклад, впливовий критик Едуард Ганслік спочатку виступав його благодійником і допомагав отримати стипендію, але згодом став закидати йому «очевидні пробіли в освіті». Педагог Леопольд Цельнер говорив, що Брукнер «як органіст ніщо», його «симфоніям місце на сміттязі», і навіть під час його лекцій гасив світло в аудиторії або вмикав у сусідній сирену. Митець постійно займався самоосвітою, вніс багато нового у викладання, мав повагу серед студентів і називав їх «єдиним, що надає бадьорості, найкращим на світі».

На думку дослідників, через численні напади і приниження Брукнер усе більше став потерпати від комплексу неповноцінності, що зумовив комплекс недовіри до оточення (як до ворогів, так і до доброзичливців), який межував із манією переслідування. А нездатність дати відсіч чи виразити обурення могла призвести до агресії, яку йому повсякчас доводилося притлумлювати (А. Ноймайр).

Симфонічні удави

Як зауважив біограф І. Білецький, творчі здібності Брукнера розкривалися повільно, що пояснюється умовами провінційного середовища й особливостями його особистості: він був так званою «пізньою» натурою і всі свої основні твори написав у віці після 39 років. Найперше Антон зарекомендував себе як віртуозний органіст-імпровізатор, гастролюючи не лише в Австрії, а й у Франції

та Англії, і запал його креативної енергії був невичерпним. За спогадами сучасників, його виступи відзначала не тільки довершена техніка, а ще величезна натхненність та урочиста піднесеність, які вражали слухачів. Однак за звання композитора йому довелося довго і наполегливо боротися.

Брукнера вважають неперевершеним симфоністом: усього його авторству належить одинадцять симфоній — дві без номерів і дев'ять номерних, із яких остання незавершена. Крім цього, у його доробку низка творів релігійного спрямування (реквієми, меси, псалми, мотети тощо), менше — світського з нагоди різних свят, струнний квінтет і, як не дивно, лише кілька незначних робіт для органа.

Упродовж багатьох років його композиції не сприймалися всерйоз, а його неортодоксальна техніка та нетрадиційна гармонічна мова викликали гостру критику. Як зазначають дослідники, Антон є одним із найбільших самотників в історії музики. Після того, як він знайшов свій оригінальний стиль, його творчість постійно розвивалась у власному ключі, цілком незалежно від тогочасних тенденцій. Брукнер не вписувався у жоден із таборів: різко відрізнявся від Брамса і, хоча був палким шанувальником Вагнера, його манеру теж не перейняв.

На думку А. і Ф. Браунерів, йому вдалося перенести свою боротьбу з тривожністю на музику, в якій звучить і неспокій, і розпач, і спустошеність тощо. Для його композицій характерні постійні заколисувальні повтори в багатьох уривках, які психіатри називають «консервацією». Митець нерідко стикався з тим, що сучасники не розуміли його. Ганслік писав про його Шосту симфонію, що це «оригінальний твір, у якому безладно чергуються натхненні моменти, сповнений ледь ясних банальностей, порожніх і нудних клаптів, які тягнуться до безжалісної довжини». Усі його роботи були незвично тривалими.

Симфоніям Брукнера притаманні великі масштаби форми, потужний оркестр (причому з відокремленням одних груп інструментів від інших), а також часте використання генеральних пауз. Публіка іноді реагувала на це вкрай нетерпляче, завчасно залишаючи концертну залу. Брамс їдко називав його роботи «симфонічними удавами».

Тож не дивно, що, прагнучи досконалості й визнання, Антон постійно редагував свої твори — від простого уточнення деталей до майже повністю нових партитур цілих рухів. Перші їхні версії дійсно майже не враховували



Йозефіна Ланг



Марі Демар



Іда Буц



Мінна Райхль

практичні можливості того часу. У пізніших він приділяв більше уваги архітектурному балансу композиції та намагався створити коротші та лаконічніші послідовності. Крім цього, від ще й дозволяв своїм учням за публікації здійснювати суттєві скорочення і власні аранжування, що нерідко спотворювало їх і робило фрагментарними.

Цікаво, що композиторська діяльність не принесла Брукнеру фактично жодного збагачення. За все життя він отримав тільки 200 гульденів як диригент власної Меси № 2 на концерті в Лінці та 50 гульденів за видання свого гімну «Te Deum». Найчастіше йому доводилося самому платити музикантам і диригентам за виконання.

Наполовину геній, наполовину ідіот

У Відні Антона вважали диваком, його поведінку — ексцентричною й інфантильною, із нього кепкували, малювали карикатури й розповідали про нього анекдоти. Диригент Ганс фон Бюлов якось назвав його «наполовину генієм, а наполовину ідіотом».

Найперше жителям столиці впадали в очі його простакувата зовнішність і манери: мішкуваті чорні костюми незмінного фасону з укороченими штанами органіста і широким коміром сорочки, м'який капелюх, короткі зачіски та маленькі вуса. Митець розмовляв верхньо-австрійською говіркою, любив попоїсти й випити, але за надлишкової ваги був досить швидким у ході й різким у рухах. Власне, на думку деяких дослідників, він умисно намагався відрізнятись від вороже налаштованого оточення. А один із його друзів зазначав: «Брукнер був наївний як дитя, але як розумне дитя, що чудово знає, чого хоче. І як дитя він ставив себе у центр світу й оцінював усе, що відбувалося, із наївним егоїзмом».

Провінційний імідж Брукнера дисонував із його маніакальним прагненням відзнак, високих звань і титулів. Композитор постійно складав якісь іспити, брав участь у різних конкурсах, збирав атестати й сертифікати тощо. Імовірно, це було зумовлено його незадоволеністю собою та невпевненістю у власних здобутках. Він наполегливо писав і розсилав численні рекомендаційні листи та клопотання, сповнені громіздких застарілих конструкцій і нагромадження канцеляризмів. Найбільше його займало присудження йому вчених ступенів у різних університетах — не лише в Європі, а й у США.

Антон був глибоко релігійною людиною і прихильником благочестивого життя, що інколи межувало

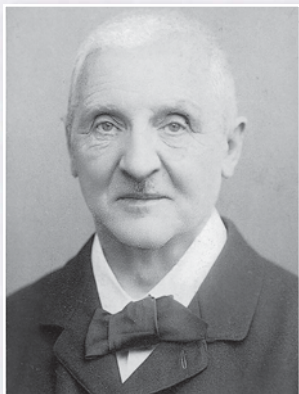
з фанатизмом. Він ніколи не пропускав недільної меси (навіть під час подорожей), постійно ходив до сповіді, дотримувався постів тощо.

На схилі віку Брукнер ретельно вів молитовний щоденник, де зазначав, коли і скільки читав яких молитов, а ще занотовував усі з'їдені страви, засвідчивши їх підписом кухарки. Сучасники пригадували й певну театральність його поведінки, із якою він демонстрував власну святобливість. Зачувши під час лекції церковний дзвін, зупиняв заняття і починав палко молитися, а по завершенні гри на органі завжди подовгу стояв навколішки.

Після терапії в Бад Кройцені Антон, проте, так і не зміг позбутися манії підрахунку предметів. Він перелічував вікна в будинках, цеглини в стінах, камені бруківки, квіти на шпалерах тощо. Якось митець намагався порахувати навіть листя на дереві, зірки на небі та піщинки на пляжі. Ходив ще й анекдот про те, як він одного разу накинувся на ошатну даму зі словами: «Ідіть геть! Адже я маю безперервно лічити, скільки перлин у вашому намисті! Я цього не витримаю!».

Біографи зазначають, що такі нав'язливі тенденції простежуються і в його рукописах, де пронумерований кожен такт, навіть у майже 750-тактовому фіналі Восьмої симфонії. Композитор не просто рахував рядки, а групував їх у послідовності по 4, 8, 12 і под., щоб переконатися, що їхні пропорції статистично правильні. Можливо, це було для нього одним зі способів структурувати власні неконтрольовані тривожні думки. Зокрема, він сам говорив, що, написавши месу фа-мінор, «звільнився від загрози божевілля». Сучасні фахівці вважають, що в його випадку простежуються ознаки нумероманії (одного з різновидів obsesивно-компульсивного розладу).

Втім, найдивнішою була його підвищена зацікавленість в усьому, пов'язаному зі смертю, яка могла походити ще з юності, коли він зі священником відвідував умирущих. Антон полюблив читати в газетах кримінальні хроніки про вбивства та звіти про страту злочинців і дуже переживав, що може спізнитися на публічну демонстрацію у Відні страченого короля Мексики. Коли 1881 р. сталася велика пожежа в театрі поряд із його будинком, він ходив до трупарні оглядати обвуглені тіла, а потім боявся повертатися додому, бо нібито бачив за вікном душі померлих. Йому подобалося відвідувати похорони не відомих йому людей, а також блукати цвинтарем, вивчаючи епітафії й заодно перераховуючи в них букви.



Антон Брукнер, 1894



Із братом, лікарем і економікою



Партитури Брукнера



Пам'ятник Брукнеру

Після самогубства свого хрещеного Брукнер намагався отримати його череп, а ще добивався ексгумації тіла свого кузена. Він був присутній на перепохованні Бетховена та Шуберта, під час яких, за спогадами очевидців, обмацував їхні черепи і навіть цілував їх. Особливо його потішило, що скельце з його пенсне впало до труни Бетховена, і в такий спосіб він ніби наблизився до великого митця. Деякі дослідники вбачають у цьому ознаки його релігійності (поклоніння мощам). А. Ноймайр писав: «Ця своєрідна риса характеру Брукнера містила компоненти садизму й мазохізму, магічна притягальна сила яких штовхала його до дій, за які він мав розплачуватися подальшими нападами страху»

Так; ні; можливо

Ще одним приводом для кепкувань було неодноразове сватання літнього музиканта до молоденьких дівчат. Інтерес до протилежної статі закономірно проявився у нього в пубертатний період. Відомо, що вчителюючи по селах, Антон захоплювався різними юнками, однак суворе релігійне виховання не давало йому помислити про інший фізичний контакт із ними, крім освяченого церквою шлюбу. Проте досить довго на першому місці для нього стояли робота і творчість.

Брукнер закохувався часто, але платонічно й швидкоплинно. У нього була звичка ретельно записувати всі зустрічі з дівчатами, які будь-де привертали його увагу. Але, якщо вірити анекдотам, найчастіше під час спроби знайомства він потрапляв у різноманітні конфузи і поспішно ретирувався. Незалежно від того, скільки йому вже було років, композитор завжди розглядав як потенційних наречених винятково заможних і гарних 16–19-літніх панянок. Щоразу він діяв за однією схемою: спілкувався з обраницею тільки за присутності батьків або друзів, а потім надсилав їй стандартного листа з пропозицією.

Ці освідчення демонстрували його невпевненість і повну безнадію та ще й були сповнені таких громіздких зворотів, як і його ділове листування: «Моє найбільше та найсердечніше прохання, яке я смію адресувати Вам, полягає в тому, щоб фройляйн люб'язно, відкрито і щиро дала мені свою останню та остаточну, але рішучу відповідь у письмовій формі для мого майбутнього заспокоєння. Виберіть один із пунктів, поданих у запитанні: Чи можу я просити Вашої руки у ваших дорогих батьків: а) так; б) ні; в) можливо?».

Офіційно Антон сватався дев'ять разів — та щоразу отримував відмову. Наприклад, 1866 р. він покликав до шлюбу молодшу на 20 років доньку різника Йозефіну Ланг і навіть надіслав їй разом із листом золотий годинник та молитовник. Дівчина просто повернула йому подарунки і згодом вийшла заміж за крамаря. А 1890 р. митець несподівано прийшов до неї в гості й ще несподіваніше захопився її 18-річною донькою Кароліною.

У віці 56 років під час відвідування монастиря він закохався в 17-річну пансіонерку Марію Бартль і незабаром просив її руки, але дістав відкоша. Коли Брукнеру виповнилося 60 років, він зробив безрезультатну пропозицію студентці Віденської консерваторії, юній співачці Марі Демар. А у віці 67 років освідчився спочатку 18-річній покоївці з Берлінського готелю Іді Буц, яка відмовила йому через своє лютеранське віросповідання, а потім — її ровесниці, купецькій доньці з Австрії Мінні Райхль, але цього разу на заваді стали її батьки, засудивши велику різницю у віці. Цікаво, що, коли Едуард Ганслік наполегливо сватав йому свою кузину, він досить грубо відмовився.

На думку фахівців, пояснення цих постійних невдач слід шукати в невротичній структурі його особистості, бо такі повторювані дії характерні для неврозу. Однак, попри численні поразки, Антон не кидав своїх спроб і навіть не втрачав через них душевної рівноваги, скоро про все забуваючи. Біографи погоджуються, що незадоволені бажання, із якими йому, безперечно, доводилося боротися, могли стати додатковою причиною його підвищеної тривожності. Власне, саме музика була для нього одним зі способів вивільнення сексуальної енергії. Сам він у старості зізнався друзі, що мав гріх на душі: якимось у юності поцілував був панянку. Цей факт дає підставу припускати, що митець помер незайманим.

А. Ноймайр підсумовував, що в нього ніколи не було великого кохання до єдиної дівчини, адже він по-справжньому любив тільки одну жінку — свою матінку: «Можливо, у такій незвичній прив'язаності до матері, поряд із найсуворішим католицьким вихованням, і криються причини підсвідомого неприйняття жінок, особливо в сексуальному аспекті». Певно, Брукнер був нездатним установити тривалі емоційні стосунки чи просто боявся представниць протилежної статі. Навіть після смерті сестри з ним проживала лише економка Катарина Кахельмайр, яка «до кінця життя оточувала його материнською турботою і ставилася до нього з добродушним деспотизмом».

На схилі віку

В останнє десятиліття в композитора на тлі постійних нападок і критики розвинувся хронічний маячний розлад (параноя). Хоча після 60 років він усе ж дочекався омріяного успіху в Австрії: його Сьома симфонія була сприйнята публікою із захватом, а виконання Восьмої стало справжнім тріумфом. За цим послідували й різні відзнаки — Лицарський хрест ордена Франца Йозефа, імператорська стипендія, титул почесного доктора Віденського університету, звання почесного члена «Товариства Шуберта» і «Штірійського співочого ферейну» та ін.

Із 1885 р. здоров'я композитора невпинно погіршувалося: розвинулася водянка, постійна ядуха, набряки ніг, застійні явища в печінці, біль у шлунку, запалення верхніх дихальних шляхів тощо. На початку 1890-х років Брукнер мусив залишити викладацьку діяльність і посаду в придворній капелі. Медики, які лікували його, рекомендували ліжковий режим, вживання молока, відмову від алкоголю, утримання від інтелектуальної праці.

Але стан Брукнера був нестабільним — після кризових моментів наставало полегшення, і він знову повертався до звичайної діяльності, втім, не надовго. А 1893 р. Антон уклав заповіт, у якому лишав свої рукописи бібліотеці, гроші — брату й сестрам, а ще значну суму виділяв монастирю, аби щорічно чотири рази служили за ним месу. Він описав детально власне поховання, яке мало відбутись під великим органом монастиря Святого Флоріана: «Тіло моє, набальзамоване, мусить бути покладено в подвійну металічну труну, внутрішню частину якої слід обладнати застакленим віконцем на рівні обличчя, а труну — вільно встановити в склепі... У жодному разі не засипати землею».

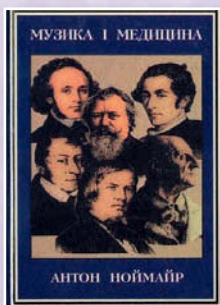
Попри підвищений інтерес до смерті, його лякала можливість поховання заживо. Із 1895 р. у Брукнера розвинувся прогресуючий розпад особистості. Він «почувався покинутим усіма», хоча сам віддалявся від друзів і забороняв їм відвідування. Грав із дисонансом, демонстрував дивну байдужість до власної творчості, однак продовжував з останніх сил працювати над Дев'ятою симфонією, хоча вже не розумів, що пише, та спорадично знищував цілі сторінки. Усе більше митець впадав у дитинство, ставав розгубленим і примхливим, а його наполегливість у молитвах переросла в релігійну манію.

На думку більшості фахівців, Брукнер страждав від хронічної серцевої недостатності. Захворювання коронарних судин призвело до атеросклерозу, який загострило незбалансоване харчування, алкоголь, паління і сидячий спосіб життя. Зміни його особистості були зумовлені склерозом судин головного мозку. В останній місяць життя 72-річний митець почав говорити нерозбірливо, а його лист до брата був просто набором випадкових фраз. 11 жовтня 1896 р. він помер від інфаркту.

Попри всі свої комплекси й тривожні розлади, у супереч численним невдачам і перешкодам, Брукнер став, поряд із Брамсом і Вагнером, композитором, чия творчість мала визначальний вплив на подальший розвиток західної музики (хоча була дещо замовчувана після Другої світової війни, адже фашисти зловживали нею в пропагандистських цілях).

Сьогодні австрійський композитор, органіст і педагог Антон Брукнер посів гідне місце в історії європейського мистецтва, і пам'ять про нього увічнена в назвах фестивалів, оркестрів, хорів, навчальних закладів тощо.

ЩО ПОЧИТАТИ



Антон Ноймайр «Музика і медицина»

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

ЩО ПОДИВИТИСЯ



«Дивна недуга Антон Брукнера» (2010) (у гол. ролі — Пітер Макріл)

Стрічка оповідає про тримісячне перебування композитора в санаторії. Одержимий нумероманією, він без упину перераховує всі довколишні предмети, а ще намагається втекти і накласти на себе руки. На той час головними

способами терапії для нього були крижані ванни, тривалі прогулянки садами та довірливі бесіди з лікарем про ключові події з його життя.



«Рішення Брукнера» (1995) (у гол. ролі — Йоахім Бауер)

Робота режисера Яна Шмідта-Гарре, як і багато творів Брукнера, поетична та красива. Драматизація професійної та особистої кризи в житті Антона Брукнера, який, успішно завершивши всі мислимі курси навчання музиці, тепер має прийняти найважливіше у своєму житті рішення: чи залишитися в рідному Лінці вчителем та органістом, чи поїхати до Відня і працювати як композитор. Це період душевних пошуків 43-річного митця, який ще не повністю розкрив свій музичний потенціал і не вірить у власне покликання. Згаданий етап у житті австрійського композитора робить пізні симфонії Брукнера ще потужнішими. Нині його симфонії належать до вершин так званої непрограмної, «абсолютної» музики, яка не має конкретного літературного сюжету. Вони є глибоко-драматичними та водночас ліричними, монументальними та дуже особистими.

Підготувала **Олена Тищенко**

Передплатний індекс
96489



психоневрологія та нейропсихіатрія

Шановні колеги!

Триває передплата на журнал
«НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія»
на 2025 рік

Журнал «НейроNEWS»: психоневрологія та нейропсихіатрія» – міждисциплінарне видання з психіатрії та неврології, головною метою якого є підвищення рівня професійних знань лікарів цільової аудиторії: неврологів та психіатрів, а також фахівців загальної практики, сімейних лікарів – шляхом інформування їх про найактуальніші проблеми та досягнення в цих галузях.

Журнал виходить 10 разів на рік
Передплатний індекс видання – **96489**

Ціна річної передплати – **2080** грн,
на півріччя – **1050** грн,
на місяць – **226** грн

Із правилами оформлення редакційної передплати
можна ознайомитися на сайті:
<https://health-ua.com/page/peredplata>

Адреса відділу передплати та розповсюдження
ВД «Здоров'я України». «Медичні видання»:
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23д
podpiska@health-ua.com

www.neuronews.com.ua



ПЕРЕДПЛАТНИЙ КУПОН

Прізвище																			
Ім'я																			
По батькові																			
СПЕЦІАЛЬНІСТЬ																			
Електронна адреса (для отримання електронної версії)																			
Адреса доставки:	☐	домашня	☐	службова	Дата народження:														
Область																			
Район (якщо необхідно)																			
Місто, смт, село (підкреслити)																			
Вул., просп., бул., пров. (підкреслити)																			
Будинок:					Корпус:			Квартира:				Індекс:							
Тел. (моб., дом.)																			
Місце роботи																			

Передплата дійсна лише після того, як до редакції надійде заповнений купон і копія оплаченої квитанції

Заповнений купон і копію квитанції про передплату надсилайте на адресу:

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23д або на email: podpiska@health-ua.com

Детальніше про умови передплати можна дізнатися на нашому сайті

neuronews.com.ua

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Отримувач платежу

ТОВ «Медичний журнал «Нейроньюс»

Код ЄДРПОУ

38391828

П/р

UA 743510050000026009637208800

Банк отримувача: **ПАТ «УкрСиббанк»**

МФО 351005

Платник

ПІБ

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на журнал «НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія» (передплатний індекс — 96489)	12 місяців (2025 р.)	2080

Підпис платника _____ Дата «__» _____ 20__ р.

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу

ТОВ «Медичний журнал «Нейроньюс»

Код ЄДРПОУ

38391828

П/р

UA 743510050000026009637208800

Банк одержувача: **ПАТ «УкрСиббанк»**

МФО 351005

Платник

ПІБ

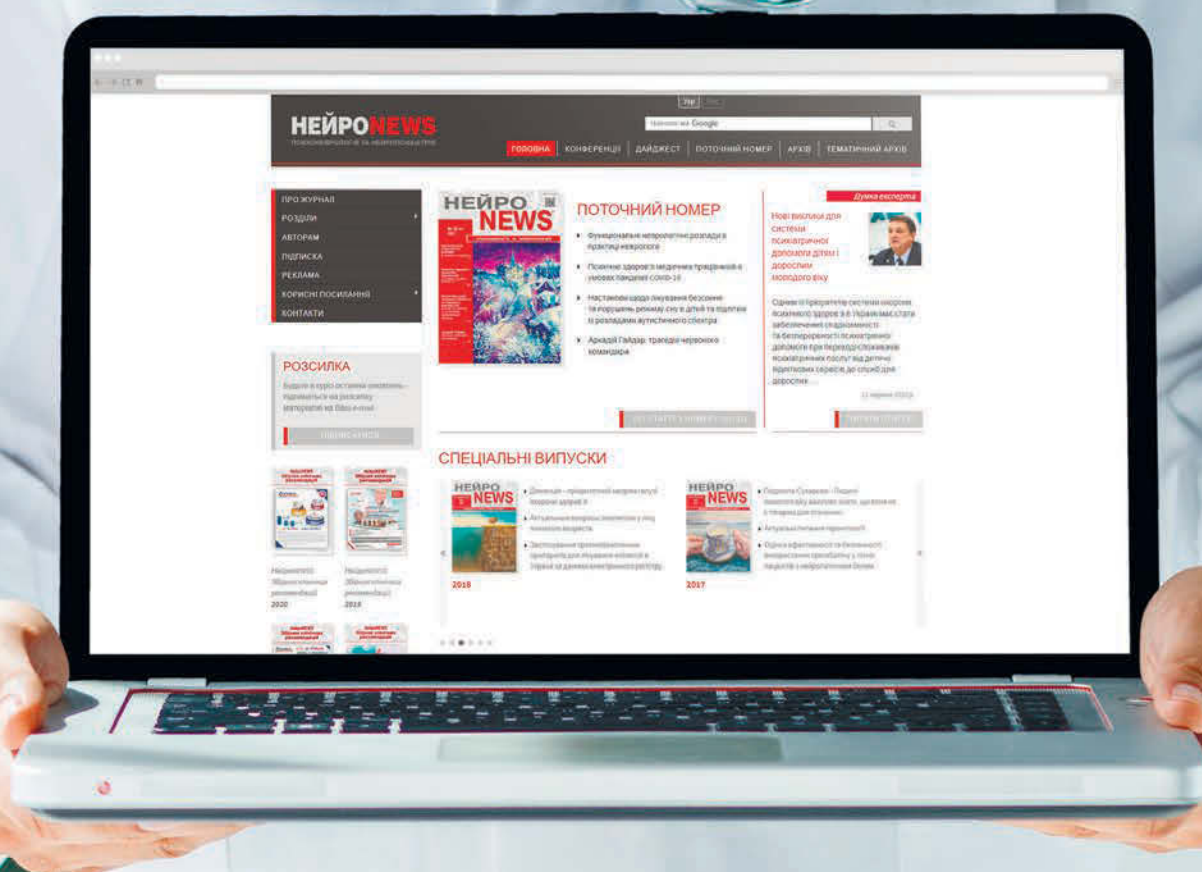
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на журнал «НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія» (передплатний індекс — 96489)	12 місяців (2025 р.)	2080

Підпис платника _____ Дата «__» _____ 20__ р.

* Вся інформація про платника є конфіденційною. Підтверджую свою згоду на використання моїх персональних даних редакцією журналу «НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія» для розсилки. Власник персональних даних має право скасувати цю згоду, якщо надішле письмове повідомлення на адресу редакції

Архів усіх
випусків з
2006
року



Шукайте повний
електронний архів
нашого журналу
на сайті

neuronews.com.ua



СПІТОМІН®

Ясний розум без тривоги буспірон

 Зменшення
симптомів тривоги

 Додаткова
антидепресивна дія

 Відсутність
залежності¹



¹ Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

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

