

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

редакційна колегія**Берадзе Т.І.**

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

Долішня Н.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Дубенко А.Є.

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

Карабань І.М.

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

Каспер З.

Президент Всесвітньої федерації біологічної психіатрії, Віденський медичний університет, Австрія

Левада О.А.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 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.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Слободін Т.М.

Національний університет охорони здоров'я України 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
ilynyska@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 06.10.2025

Друк: ТОВ «ЛІВ ПРИНТ»

03134, м. Київ, вул. Симиренка, 5-В, кв. 32

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, 04215
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

- 5 Державна стратегія наркополітики до 2030 року

Огляд

- 7 Минуле та сьогодення Української протиепілептичної ліги: тридцять років складного та успішного шляху

- 13 Можливості фармакотерапії за уражень мозку, що супроводжуються порушенням свідомості

Клінічний випадок

- 20 Гострий розсіяний енцефаломієліт Ю.О. Сухоручкін

Клінічні дослідження

- 24 Застосування високих доз оланзапіну в лікуванні пацієнтів із резистентними формами шизофренії

Зарубіжний досвід

- 31 Лікування пацієнтів із нейропатичним болем на первинній ланці допомоги

Рекомендації

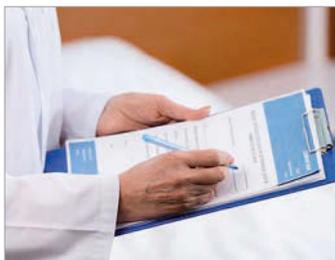
- 38 Біль, тривога і делірій (бойова травма) Новий клінічний протокол медичної допомоги

Цікаво дізнатися

- 44 Йозеф Рот: п'яний, злий, але розумний



ДЕРЖАВНА СТРАТЕГІЯ наркополітики до 2030 року



Наркополітика держави — один із найвагоміших чинників, що мають вплив на ситуацію з вживанням психоактивних речовин, зокрема на доступ осіб, які зловживають чи мають залежність, до програм зменшення шкоди та лікування; 20 серпня 2025 року уряд ухвалив Державну стратегію наркополітики до 2030 року, що є важливим досягненням на шляху до створення здорового і стійкого суспільства.

Аналіз поточного стану щодо вживання психоактивних речовин

Станом на 01.01.2025 в Україні під наглядом у диспансерній групі перебувало понад 354 тис. осіб із розладами психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин (ПАР), зокрема алкоголю. Із них кількість осіб, які перебували на обліку внаслідок відповідних розладів, спричинених вживанням наркотичних та/або психотропних речовин, становила понад 64 тис. осіб, із них 67,8 % — через вживання опіоїдів. Частка таких осіб залишається стабільною протягом багатьох років. Ці дані корелюють із результатами, отриманими в межах інтегрованого біоповедінкового дослідження та оцінювання кількості осіб, які вживають ін'єкційні наркотичні речовини. За останніми доступними даними (2019 р.), ця кількість становила 317 тис. осіб (на підконтрольній уряду України території), із них вживали лише опіоїди — понад 200 тис. осіб (63,3 %), стимулятори — понад 386 тис. осіб (12,2 %), практикували змішане застосування наркотичних речовин — понад 77 тис. осіб (24,5 %). Втім, даних щодо кількості осіб, які вживають наркотичні засоби неін'єкційним шляхом, в Україні немає.

Аналіз останніх доступних даних, які характеризують поточну ситуацію на ринку наркотичних препаратів, свідчить про нові тенденції та негативний вплив широкомасштабного вторгнення російської федерації на територію України. Так, зокрема, зменшення територій вирощування нарковмісних рослин і зміна каналів збуту призвела до збільшення кількості лабораторій із виробництва синтетичних наркотичних засобів; до зростання поширення постачання комбінованих нарковмісних лікарських засобів і прекурсорів, обіг яких в Україні заборонено, але дозволено в країнах Європейського Союзу; до збільшення попиту на синтетичні ПАР, зокрема синтетичні катинони й канабіноїди, та пропозиції цих речовин. Серед нових загроз для системи охорони здоров'я — збільшення частоти звернень пацієнтів із гострою інтоксикацією альфа-піролідінопентіофеноном (α -PVP), амфетаміном і канабісом та висока поширеність психозів, що може свідчити про вживання синтетичних канабіноїдів.

Попри значне поширення вживання наркотичних засобів, психотропних речовин, їхніх аналогів і прекурсорів, наразі доступ до заходів з ефективною профілактики, виявлення та лікування осіб із розладами, пов'язаними із їх вживанням, є обмеженим, як і доступ до наркотичних лікарських засобів, які призначають із лікувальною метою. За міжнародними оцінками, серед осіб із розладами, пов'язаними з вживанням вказаних речовин, лише одна з десяти отримує відповідне лікування.

Тенденції та обґрунтування необхідності розв'язання виявлених проблем

Від початку повномасштабного вторгнення росії в Україну збільшилась кількість громадян, які потребують медичної допомоги внаслідок отриманих поранень і психологічних травм. Крім того, стрімко зростає кількість осіб, зокрема і дітей, які мають посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

Залучення найкращих світових практик для надання допомоги таким особам допоможе швидше впоратись із цим викликом та відновити їхній стан. Спрощення логістичних шляхів постачання наркотичних лікарських засобів для військовослужбовців сприятиме збереженню життя важкопоранених, для яких своєчасна допомога є життєво необхідною. Лише скоординовані та послідовні дії з допомоги військовослужбовцям та іншим особам, які цього потребують у період військового стану, допоможуть протистояти агресії росії проти України.

Основними проблемами, що потребують нагального розв'язання протягом 2025–2030 років, є:

- Брак стійкої та збалансованої системи науково обґрунтованих заходів, засобів і способів, що гарантують верховенство права, дотримання прав і свобод людини.
- Необхідність зниження попиту, незаконної пропозиції та шкоди внаслідок вживання наркотичних засобів і психотропних речовин в умовах забезпечення доступності до наркотичних засобів і психотропних речовин для медичних і наукових цілей.

- Необхідність переорієнтації заходів протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їхніх аналогів і прекурсорів для осіб, які вживають згадані препарати, від кримінально-каральних до соціально-виховних, медичних, психосоціальних та профілактичних.

До 2030 року необхідно розв'язати ці проблеми, зокрема через упровадження ефективної реформи наркополітики України, розширення доступу до медичних і соціальних послуг, зміни ставлення до наркозалежних осіб та підвищення рівня суспільної обізнаності про проблеми пацієнтів із розладами поведінки та психіки внаслідок вживання ПАР.

Ключові положення стратегії наркополітики

Стратегія наркополітики на період до 2030 року базується на положеннях Конституції України, національного законодавства та відповідних міжнародно-правових документах Організації Об'єднаних Націй (ООН), Ради Європи та Європейського Союзу, зокрема Конвенції про захист прав людини і основоположних свобод, згідно з якою ніхто не може бути підданий катуванню, нелюдському чи такому, що принижує гідність, поводженню або покаранню. Одним із ключових аспектів подолання поширення психічних та поведінкових розладів внаслідок вживання наркотичних засобів і психотропних речовин є забезпечення максимального зосередження на належному лікуванні із залученням соціально-виховної компоненти. Така стратегія передбачає системний підхід до лікування залежностей і трансформацію ставлення суспільства до осіб із залежностями, упровадження в клінічну практику якісних, доказових і пацієнто-орієнтованих моделей лікування, що відповідають сучасним міжнародним стандартам.

Ухвалена Стратегія наркополітики базується на ключових положеннях відповідної Європейської стратегії наркополітики 2021–2025 (*англ.* EU Drugs Strategy 2021–2025) та має на меті забезпечити:

1. Популяризацію здорового способу життя, зменшення попиту на наркотичні засоби, психотропні речовини або їхні аналоги — завдяки розвитку послуг профілактики, лікування та ресоціалізації.
2. Гарантування безперервного й своєчасного доступу до контрольованих лікарських засобів для осіб, які цього потребують, забезпечення адекватного знеболення, доступності замісної підтримувальної терапії та інших препаратів медичного призначення, які застосовують для лікування пацієнтів із залежностями і супутніми станами.
3. Протидію незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їхніх аналогів і прекурсорів, а також зменшення пропозицій таких засобів і речовин, які перебувають у незаконному обігу, та своєчасне їх вилучення, зокрема через упровадження системи раннього оповіщення про появу нових ПАР.
4. Розбудову системи моніторингу та збору стратегічних даних щодо наркотичної та алкогольної ситуації, що використовуватимуться для обґрунтованого прийняття рішень суб'єктами наркополітики.
5. Стратегічну співпрацю — розвиток партнерств, інновацій та ефективної координації суб'єктів.

Висновки

Вживання наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів не за медичним призначенням несе значні ризики для громадського здоров'я та суспільного добробуту, економіки та національної безпеки держави. Залежність від ПАР є захворюванням центральної нервової системи: біохімічні процеси в активних центрах (рецепторах) мозку змінюються так, що потреба в наркотичних речовинах стає біологічно зумовленою і дуже сильною. Наркозалежність є рецидивним захворюванням — пацієнти з розладами, пов'язаними з уживанням наркотичних речовин, які пройшли лікування або лікуються, мають підвищений ризик повернутися до вживання ПАР навіть після кількох років відмови.

Для повноцінного використання сучасних підходів і кращих міжнародних практик ефективної наркополітики необхідним є дотримання високих стандартів, як-от:

- Формування серед населення, медичних працівників, фахівців закладів освіти та наукових установ тощо розуміння проблеми вживання наркотичних засобів і психотропних речовин, природи залежності та методів профілактики і лікування.
- Проведення наукових досліджень для розробки нових підходів до формування програм і заходів, упровадження новітніх методів профілактики, діагностики та медичної й психосоціальної допомоги (зокрема, використання наркотичних лікарських засобів).
- Виконання наукових досліджень і забезпечення прямого використання отриманих даних для прийняття рішень, створення нормативних актів у сфері використання наркотичних засобів.
- Підвищення кваліфікації осіб, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками мають володіти основними практичними навичками з рятування та збереження життя людини, яка перебуває у невідкладному стані.
- Розвиток неформальної, інформальної освіти та просвітницької роботи, спрямованих на формування здорового способу життя, усвідомленого ставлення до власного здоров'я, безпечних поведінкових практик і профілактики захворювань.
- Налагодження системи розвитку міжнародної співпраці для обміну даними, упровадження кращих міжнародних практик і технологій.

Інтеграція України до світової та європейської спільноти, виконання визначених ООН цілей сталого розвитку потребує вдосконалення політики у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів відповідно до принципів інтегрованого та збалансованого підходу, що має відповідати як потребам забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю, безпеки громадян, так і неухильному дотриманню прав і свобод людини. Цілями сталого розвитку за напрямом забезпечення здоров'я та благополуччя передбачено створення умов для безперешкодного доступу до лікування, послуг із профілактики та життєво необхідного використання наркотичних лікарських засобів для всіх осіб, які цього потребують.

Підготувала *Лариса Мартинова*

За матеріалами www.toz.gov.ua

МИНУЛЕ ТА СЬОГОДЕННЯ Української протиепілептичної ліги: тридцять років складного та успішного шляху

За матеріалами ХХІХ Наукової конференції Української протиепілептичної ліги з міжнародною участю (8–10 травня 2025 р., Кам'янець-Подільський, Україна)

Продовження. Початок у 6 (161) 2025

Найновіші антиконвульсанти: чи настав час зміни покоління

Доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського державного медичного університету, д.мед.н., невролог вищої категорії **Юрій Горанський** на початку доповіді зробив екскурс в історію створення та застосування антиконвульсантів у клінічній практиці. Броміди почали застосовувати із середини ХІХ століття, що можна вважати початком сучасного підходу до медикаментозної терапії епілепсії. Починаючи з 1912 р., у клінічну практику поступово вводили фенобарбітал, примідон, фенітоїн, бензодіазепіни, карбамазепін, етосуксимід, вальпроат, а в 1990-х роках — ламотриджин, габапентин, топірамаат, леветирацетам. А після затвердження в 1975 р. Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту США (NINDS) програми створення протинападкових препаратів (ПНП) було досліджено понад 28 тис. нових хімічних субстанцій. Перевагою нових ПНП порівняно з традиційними є висока їх ефективність у поєднанні з меншою токсичністю. До третього покоління ПНП належать бриварацетам, лакосамід, прегабалін, ретигабін, руфінамід, еслікарбазепін та інші. Більшість засобів цієї генерації є хімічними модифікаціями вихідних молекул ПНП із поліпшеними властивостями: прамірацетам — похідне леветирацетаму, еслікарбазепін — карбамазепіну, ганаксолон — прегненолону.

Значний інтерес нині становлять новітні розробки на основі новостворених синтезованих молекул ПНП, як-от перампанел і ретигабін. Перампанел є першим у своєму класі селективним конкурентним антагоністом іонотропних рецепторів α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (АМПА) постсинаптичної мембрани нейрона. Його застосування для лікування резистентних форм фокальної епілепсії допомагає знизити частоту нападів у середньому на 76 % до другого місяця терапії. Перампанел особливо ефективний у пацієнтів із вторинними генералізованими нападами. Якісно новий механізм дії препарату дає змогу досягти клінічного ефекту за додавання його до будь-якої

терапії. Ретигабін діє переважно через відкриття калієвих каналів у нейронах, що допомагає стабілізувати мембранний потенціал спокою та контролювати підпорогову збудливість нейрона. Вказаний препарат застосовують як засіб ад'ювантної терапії за парціальних судомних нападів у дорослих пацієнтів. Його застосування пов'язане з ризиком сплутаності свідомості, психотичних розладів і галюцинацій протягом перших восьми тижнів лікування; також не можна виключати ризику суїцидальних ідей чи поведінки; у літніх пацієнтів можливі порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС), затримка сечі та фібриляція передсердь.

Найчастіше призначуваними антиконвульсантами з групи нових препаратів є лакосамід, еслікарбазепін і бриварацетам. Лакосамід застосовують для додаткової терапії в дорослих пацієнтів із фокально-судомними нападами. На відміну від традиційних блокаторів натрієвих каналів, лакосамід селективно посилює повільну інактивацію цих каналів, стабілізуючи гіперзбудливі мембрани без впливу на функціонування мозку. Цей засіб ефективний за рефрактерної парціальної епілепсії, оскільки сприяє скороченню частоти нападів. Лакосамід схвалений Управлінням із контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) як препарат вибору для додаткової терапії за фокальних нападів у дорослих і дітей віком від чотирьох років, а також пацієнтів із первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Його дія особливо виразна в пацієнтів із фармакорезистентністю, які раніше відповідали на терапію блокаторами натрієвих каналів. Для лакосаміду продемонстровано синергію з топірамаатом і прегабаліном, адаптивний вплив із ламотриджином та окскарбазепіном; за фармакорезистентних випадків перспективною є комбінація з ретигабіном.

У клінічній практиці еслікарбазепіну ацетат застосовують для лікування епілепсії, афективних розладів, а також больових станів. Попри хімічну спорідненість до карбамазепіну й окскарбазепіну, еслікарбазепіну ацетат не утворює деяких токсичних метаболітів, без втрати фармакологічної

активності. Майже 90 % пацієнтів із фокальними судовами відповідали на терапію препаратом (частота нападів знижувалася на > 50 %). Бриварацетам є аналогом леветирацетаму, для якого продемонстровано високу ефективність за лікування епілепсії. Він рекомендований як засіб додаткової терапії за парціальних нападів у дорослих пацієнтів.

Пан Горанський також представив дані щодо ефективності та особливостей дії таких нових ПНП, як зонісамід, руфінамід, ценобанат і фенфлурамін. Хоча застосування нових ПНП поки що не дає змоги суттєво підвищити частоту досягнення контролю нападів, проте досягнуто значного прогресу в лікуванні пацієнтів із рефрактерною епілепсією. Спікер висловив надію, що протоколи лікування пацієнтів з епілепсією в Україні оновлять відповідно до сучасних тенденцій, що сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Застосування препаратів другої лінії терапії за епілепсії, і не тільки

Професорка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н. **Лідія Мар'єнко** розпочала свою доповідь із посилання на настанову Національного інституту охорони здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2022, оновлення 2025), згідно з якою вальпроат натрію є препаратом першої лінії для чоловіків, дівчат віком до 10 років та жінок, які не можуть мати дітей; а жінкам дітородного віку рекомендовано призначати ламотриджин або леветирацетам; препарати другої лінії за генералізованих епілепсій — леветирацетам / ламотриджин в монотерапії / комбінації; препарати третьої лінії — топірамат і перампанел (не зареєстровано в Україні) лише як засіб додаткової терапії. За абсансів препаратом першої лінії є етосуксимід (не зареєстровано в Україні); другої лінії — вальпроат для чоловіків, ламотриджин / леветирацетам для жінок.

Відповідно до останніх змін згаданої настанови, вальпроат заборонено застосовувати як засіб першої лінії терапії в чоловіків і жінок віком до 55 років (за винятком випадків, коли немає іншого ефективного лікування і репродуктивних ризиків); топірамат протипоказано дівчатам і жінкам через тератогенний ефект. У разі призначення вальпроату хлопчикам і чоловікам необхідно дотримуватися методів контрацепції, а планувати народження дитини лише через три місяці після припинення терапії. Тоді як за фокальних епілепсій засобом монотерапії першої лінії є ламотриджин / леветирацетам, другої — карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід; третьої — лакосамід. Усі препарати доступні в Україні, їх можна комбінувати між собою (NICE, 2022, оновлення 2025).

Основні галузі в медицині, де можливо застосовувати ПНП «поза епілепсією», це лікування мігрені, нейропатичного болю, екстрапірамідних розладів, фіброміалгії, больових синдромів в онкологічних пацієнтів, нецукрового діабету, синдрому відміни за алкогольної / наркотичної залежності. Є також показання щодо лікування пацієнтів із психічними розладами: маніакальними станами, біполярним афективним розладом (БАР), шизофреничними психозами, посттравматичним стресовим розладом

(ПТСР) і генералізованим тривожним розладом (ГТР). У класифікації головного болю зазначено, що мігренозний напад може перейти в епілептичний, оскільки в них є багато спільного: продрома, аура (нині це називають стартом епілептичного нападу), а саме напад, післянападова фаза за мігрені та постіктальний стан за епілептичних нападів. Багато в чому також подібні патофізіологічні механізми, зокрема це гіперзбудливість нейронів (переважно в потиличній ділянці); збільшення вмісту глутамату, що призводить до поширення так званої кіркової депресії від потилиці вперед. Генетичну спорідненість було виявлено під час дослідження сімейної геміплегічної мігрені. Ще один загальний патогенетичний механізм — це залученість натрієвих і калієвих каналопатій.

Відповідно до настанови Американської академії неврології (AAN, 2012), для лікування пацієнтів із хронічною мігреною рекомендовано призначати топірамат, вальпроат (*рівень доказовості А*), карбамазепін (*рівень доказовості С*). Нині для профілактики та лікування пацієнтів із хронічною мігреною призначають також ботулінотерапію та препарати моноклональних антитіл, які зв'язуються з пептидом CGRP, зокрема фреманезумаб.

Доповідачка детально проаналізувала підходи до лікування екстрапірамідних розладів, які слід диференціювати з епілептичними нападами. За пароксизмальної кінезіогенної дистонії нині успішно застосовують карбамазепін, за генералізованих і фокальних дистоній — карбамазепін і клоназепам. Пацієнтам із тиками рекомендовано призначати клонозепам і топірамат з есенціальним тремором — примідон, фенобарбітал, діазепам. А для лікування пацієнтів із хореею застосовують топірамат, за так званої малої хорей — карбамазепін і вальпроат.

У пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) до 7 % клінічних випадків супроводжується розвитком структурної епілепсії внаслідок ураження скроневої частки (застосування магнітно-резонансної томографії [МРТ] допомагає візуалізувати атрофію гіпокампів). За даними досліджень, застосування карбамазепіну сприяло значному зменшенню частоти аномальних рухів у пацієнтів із ХА (Manckoundia et al., 2024).

Нині ПНП успішно застосовують для лікування пацієнтів із больовими синдромами. Карбамазепін є препаратом першої лінії для лікування невралгії трійчастого нерва. Такі ПНП, як габапентин і прегабалін, призначають пацієнтам із больовими синдромами за постгерпетичної невралгії та діабетичної нейропатії. Ще однією сферою застосування ПНП є лікування алкогольної залежності. Відкриття ролі «кіндлінга» — явища близькості електрофізіологічних механізмів формування патологічного потягу до алкоголю й генералізації судомної активності в лімбічних структурах мозку — пояснює високу ефективність ПНП, зокрема карбамазепіну (у вигляді швидкорозчинних таблеток), за алкогольної залежності. Окрім того, вони допомагають знизити потяг до спиртного та стабілізувати настрій.

Ще один варіант застосування карбамазепіну — лікування розвиткової енцефалопатії за генетичної хвороби (так званої ламкої Х-хромосоми). Близько 40 % пацієнтів із цим діагнозом мають розлади спектра аутизму (РСА) і з такою самою частотою в них виникають епілептичні

напади. На тваринних моделях доведено, що лікування карбамазепіном відновлює міжнейронні зв'язки, процеси синтезу білка та сприяє поліпшенню когнітивних функцій. Така терапія допомагає значно полегшити стан пацієнтів із ламкою X-хромосоמוю (Qi Ding et al., 2020).

Сьогодні карбамазепін є найбільш економічно ефективним засобом монотерапії за вперше діагностованої фокальної епілепсії (Hu et al., 2025). Так, за даними порівняльних досліджень, терапія карбамазепіном сприяє швидкому досягненню ремісії з меншими побічними діями, ніж топірамамом (Nevitt et al., 2019). Лікування карбамазепіном і леветирацетамом однаково ефективно для усунення фокальних нападів у педіатричних пацієнтів, при цьому частота побічних реакцій, зокрема тих, що призводять до припинення терапії, є низькою (Martins et al., 2024).

Роль фахівців із нейродіагностики у сфері охорони здоров'я США

Керівниця відділення нейродіагностики лікарні «Advocate Lutheran» (Чикаго, Іллінойс, США) **Natalia Yevpak** поділилася власним досвідом роботи спеціаліста з нейродіагностики, представивши особливості та специфіку цього фаху в системі охорони здоров'я США. У відділенні, який вона очолює, виконують електроенцефалографію (ЕЕГ), електроміографію (ЕМГ), довготривалий моніторинг ЕЕГ та інтраоперативний нейрофізіологічний моніторинг. Фахівець із нейродіагностики здійснює запис електричної активності головного мозку та нервової системи, що допомагає лікарям діагностувати різноманітні неврологічні стани, як-от епілепсія, інсульт, ушкодження мозку внаслідок інфекцій або травм тощо, а також виконувати відповідний моніторинг.

Основна ділянка роботи фахівця з нейродіагностики — запис енцефалограми. Є декілька підспеціальностей: нейрофізіологічний моніторинг в операційній, дослідження провідності нервів периферичної нервової системи (неінвазивна частина ЕМГ), дослідження викликаних потенціалів (зокрема, зорових, слухових, соматосенсорних і моторних), полісомнографія (останніми роками її виокремлено як самостійний фах), магнітоцефалографія (досить рідкісне втручання через дорогу вартість апаратури та особливості будівництва лабораторії). До обов'язків спеціаліста-нейродіагностика, а саме з ЕЕГ (найпоширеніший фах), насамперед належить підготовка пацієнта з детальним поясненням процедури ЕЕГ. Приміром, для дітей це виконують на зрозумілому для них рівні, пояснення також необхідно надати батькам / опікунам. Накладання електродів потребує необхідних модифікацій, зумовлених віком пацієнта, певними ушкодженнями черепа, наявністю внутрішньочлункових дренажів тощо, а також підготовки шкіри голови для отримання якісного запису.

Запис ЕЕГ передбачає моніторинг клінічного стану пацієнта, його показників. Наприклад, додатково виконують моніторинг електрокардіограми та респірації, оцінюють загальний стан пацієнта, якість сну, поведінку, положення та рухи тіла. Окремо здійснюють стимуляції залежно від стану пацієнта та його кооперації, як-от фотостимуляція, гіпервентиляція, розплющування / заплющування очей. Для пацієнтів у стані коми виконують додаткову больову стимуляцію, оцінювання реакції

пацієнта на звук, перевірку рефлексів головного мозку під час запису ЕЕГ, оскільки це має прогностичне значення. Також необхідний детальний опис і розпізнавання м'язової активності, посмикування кінцівок, респіраторних рухів тощо, наявності штучної вентиляції легень, безперервного діалізу та іншої апаратури, особливо у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Моніторинг стану пацієнта та забезпечення його безпеки передбачає опис і розпізнавання клінічних і субклінічних нападів, надання першої медичної допомоги під час епілептичного нападу, документування історії хвороби, причини проведення обстеження та складання короткого звіту для неврологів, а також отримання правил і протоколів (щодо дезінфекції апаратури та електродів, гігієни рук, різноманітних ізоляційних заходів за наявності в пацієнта інфекційних хвороб тощо).

Запис ЕЕГ виконують пацієнтам усіх вікових категорій. Неонатальна ЕЕГ передбачає запис у період із 24 до 48 тижнів гестації (або коли окружність голови становить ≥ 34 см). Серед основних показників — ідентифікація та підтвердження наявності судом, оцінка зрілості мозку, моніторинг його електричної активності внаслідок гіпоксичної ішемічної енцефалопатії, інфекцій, крововиливів, травм, інсультів тощо, прогноз і лікування пацієнтів. Дитячу ЕЕГ виконують пацієнтам віком від двох місяців до 17 років. Основні показники: ідентифікація підтвердження наявності судом, диференціація епілептичних нападів і дисоціативних судом, моніторинг роботи мозку на тлі травм чи хвороб, прогноз і лікування пацієнтів. ЕЕГ дорослого пацієнта здійснюють для осіб віком від 18 років. Головна різниця між цими трьома записами полягає в кількості електродів і тривалості втручання.

Рутинна ЕЕГ триває від 30 хвилин до двох годин, у середньому — близько години; здебільшого її призначають для діагностики епілепсії та інших уражень нервової системи, а також для підтвердження смерті головного мозку (повна і незворотна втрата всіх його функцій). Довготривалий відеомоніторинг триває від декількох годин до декількох днів / тижнів; найчастіше його використовують для диференціації між епілептичними нападами та дисоціативними судомами, у ВІТ під час лікування та менеджменту епілептичного статусу або для визначення глибини коми.

ЕЕГ-моніторинг перебігу епілепсії схожий на довготривалий відеомоніторинг, який триває 3–5 днів і довше, його виконують для оцінювання стану пацієнта з метою вибору хірургічного підходу для резекції ділянки головного мозку з патологічною електричною активністю. Тривалість інтракраніальної ЕЕГ залежить від клінічної потреби, запис електричної активності головного мозку здійснюють безпосередньо з його поверхні або з використанням глибинних електродів; виконують у перший день перебування у ВІТ, а наступної доби пацієнта переводять до звичайної палати. Амбулаторний моніторинг тривалістю 24–72 годин виконують у домашніх умовах.

Нейродіагностика нині є надзвичайно важливою для України, зокрема через значне збільшення кількості травм головного мозку як внаслідок бойових дій, так і через зростання частоти неврологічних захворювань. Рання діагностика неврологічних захворювань сприятиме кращим результатам лікування та підвищенню якості життя

таких пацієнтів, зменшенню навантаження на неврологів, що підвищуватиме продуктивність їхньої праці завдяки своєчасному призначенню належного лікування.

Важливим чинником також є інтеграція української системи охорони здоров'я з міжнародною, дотримання міжнародних протоколів лікування епілепсії та процедур для забезпечення якості надання послуг.

Оперативне втручання — не панацея: основні помилки в хірургії епілепсії

Ректор Ужгородського національного університету, д.мед.н., професор **Володимир Смоланка** розпочав доповідь з опису епізоду з власної біографії. Наприкінці 2004 року він провів місяць у місті Бонн (Німеччина), яке вважалось європейською меккою для нейрохірургів, щоб оцінити організаційні моменти та запозичити досвід щодо сучасних методів хірургічного лікування епілепсії. Насамперед його вразила кількість операцій, яку виконували місцеві хірурги — це 110–130 операцій на рік. Такі цифри тоді здалися йому не дуже великими, хоча вітчизняні фахівці були дуже далекі від таких показників. І ось минулого року в Ужгородському обласному центрі нейрохірургії було зроблено вже понад 70 операцій із приводу хірургії епілепсії. Це відображає загальну позитивну тенденцію розвитку хірургії епілепсії в Україні. Проте, на думку доповідача, негативний аспект такої тенденції полягає в тому, що хірургія епілепсії стає «модною», туди приходять амбіційні люди. Нерідко це призводить до того, що на конференціях починають хизуватися, хто зробив більше хірургічних втручань із приводу епілепсії. Іноді прооперовані пацієнти потрапляють до центру нейрохірургії, де з'ясовується, що відповідних показань до виконання оперативних втручань не було.

Однією зі складових успіху в хірургії епілепсії є передусім наявність ефективної роботи мультидисциплінарної команди. Друга складова — сучасне обладнання в операційній; третя — дотримання належних принципів і досвід; четверта — першочерговість інтересів пацієнта, а не лікаря. Процес хірургії епілепсії передбачає залучення дуже багатьох моментів, починаючи з оцінювання первинних даних пацієнта і закінчуючи корекцією лікування, яку виконує епілептолог. Учасниками цього процесу є нейропсихологи, нейрорадіологи, нейрофізіологи, фахівці з мовлення, нейрохірурги та інші. Проте все починає і завершує саме епілептолог, тобто лише за наявності потужної команди епілептологів можливо досягти хороших результатів у хірургії епілепсії.

Важливими чинниками є інтерпретація первинних даних стану пацієнта, його передопераційне обстеження, якість проведення хірургічного втручання, а також встановлення показань щодо обсягу резекції (якщо це резекційна хірургія) і вибір відповідної тактики лікування.

На прикладі клінічного випадку пан Смоланка продемонстрував важливість інтерпретації даних радіологами та епілептологами. Їхні помилки можуть призводити до неправильного встановлення діагнозу, відповідно до якого пацієнт не розглядається як кандидат для хірургічного лікування. Так, пацієнтці з результатами ЕЕГ, які відповідали нормі, раніше було поставлено діагноз «нічна форма епілепсії» і призначено карбамазепін. Під час консультації з'ясувалося, що в неї є досить часті епізоди

застигання та відчуття дереалізації, на які клініцисти не звернули уваги. Дані електрофізіологічного дослідження підтвердили відповідну зону та епілептиформні патерни над лівою скронею. Повторне МРТ-дослідження засвідчило наявність каверноми із зоною гемосидерозу. Саме ця зона була причиною нападів. Завдяки оперативному втручанню з видалення каверноми із зоною гемодерозу вдалося позбавити пацієнтку нападів, які їй так дошкуляли. Конкордантність даних (їх відповідність певним стандартам) МРТ, ЕЕГ та оцінювання клінічної картини є надзвичайно важливим аспектом успішного лікування пацієнтів з епілепсією. В абсолютній більшості випадків цього достатньо. Доповідач навів ще один клінічний випадок пацієнта віком 67 років, який із 20 років мав складні парціальні напади з епігастральною аурую, застиганням на місці, оромандибулярними та пошуковими автоматизмами, дезорієнтацією; один-три епізоди на місяць із вторинною генералізацією один-два рази на рік. Пацієнт мав фармако-резистентність, приймав багато різних препаратів. Раніше йому виконували МРТ, але без епіпротоколу. Дані ЕЕГ із додатковими електродами підтвердили епілептоформні й аналіз зображення допомогли епілептологам виявити менінгоцеле, що було причиною цих нападів. Залучення епілептологів особливо важливе в тих випадках, коли: епілептогенне ураження є невеликим і може бути виявлене лише за таргетного МРТ-оцінювання; є декілька потенційних епілептогенних уражень, одне з яких має клінічно значущий характер; структура мозку виглядає як сумнівне ураження, але відповідна клініко-анамнестична гіпотеза дає підстави вважати її ймовірним епілептогенним фокусом.

Передопераційне обстеження має базуватися на чотирьох аспектах: 1) локалізація епілептогенної зони; 2) ризик когнітивних розладів; 3) вплив хірургії на психічні функції; 4) ризик нового неврологічного дефіциту. Завжди перед плануванням оперативного втручання необхідно робити мультидисциплінарний аналіз низки питань, починаючи від того, чи потребує пацієнт взагалі операції, і закінчуючи тим, яким є прогноз ефективності таких дій.

Хірургічне втручання охоплює такі процеси, як: ідентифікація функціонально важливих ділянок мозку; верифікація та видалення епілептогенної зони; постійний моніторинг провідних та асоціативних шляхів.

Аналіз рецидивів нападів після хірургічного лікування епілепсії

Завідувач відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», д.мед.н. **Костянтин Костюк** розпочав доповідь із формулювання мети хірургічного лікування епілепсії: припинення нападів і запобігання можливим шкідливим наслідкам неконтрольованих судом; профілактика тривалої безперервної інтеріктальної пароксизмальної активності, яка призводить до розвитку стійких когнітивних, поведінкових і психосоціальних проблем; профілактика вторинного епілептогенезу; зменшення дозування ПНП та усунення їхнього негативного впливу. Доповідач також представив дані щодо видів і частоти хірургічних втручань, методів доопераційного інструментального дослідження і післяопераційного ведення пацієнтів

в Інституті нейрохірургії за 2006–2024 рр. Зокрема, функціональну гемісферотомію було успішно виконано 17 дітям та одному дорослому; практично у всіх пацієнтів після операції зникли епілептичні напади, у більшості стан відповідав класу I за Енгелем. Ці результати є дуже високими й позитивними, проте є один складний пацієнт віком 16 років, стан якого після втручання відповідає класу III за Енгелем, частота нападів помірно змінилася. У віці одного року в нього стався інсульт з ішемією всієї гемісфери. Через три місяці виникли напади з контралатеральним геміпарезом. Функціональну гемісферотомію було виконано без ускладнень, але напади абсолютно не змінилися. За даними фрактографії, немає комунікації між півкулями. Пацієнт перебуває в стаціонарі, нещодавній відеомоніторинг підтвердив два незалежні вогнища білатеральної епілептогенної активності в лобових ділянках. Тож стан пацієнта потребує проведення дискусії, яка може допомогти з'ясувати тактику подальшого його лікування.

Ефективність виконання передньої скроневої лобектомії (амигдалогіпокампектомії) загалом становить до 80 %. Операційні ускладнення виникли в чотирьох пацієнтів: розвинувся сталий неврологічний дефіцит у вигляді контратерального геміпарезу, квадрантної геміанопсії, амнестичної афазії, зниження пам'яті. Імовірними причинами є замалий обсяг резекції медіобазальних відділів скроні, недостатня резекція скроневого неокортексу, наявність подвійної патології (як-от поєднання склерозу гіпокампа з екстрагіпокампальним ураженням), розвиток епілептогенної активності в протилежній скроневої частці тощо.

Аналіз даних 12 досліджень засвідчив доволі суперечливі результати: п'ятеро авторів стверджували, що більший обсяг резекції поліпшує контроль нападів, тоді як семеро зробили протилежні висновки. Хоча всі погодилися, що причина низької ефективності, як правило, пов'язана з наявністю в анамнезі перенесеної черепно-мозкової травми або енцефаліту (Schramm, 2008). Ці чинники завжди необхідно брати до уваги, аналізуючи результати хірургічного лікування.

Недостатня резекція скроневого неокортексу може бути зумовлена тим, що ідентифікація латеральної скроневої епілепсії є складним питанням, особливо коли дані МРТ-дослідження не підтверджують вогнищеве ураження в корі скроневої частки. За наявності подвійної патології також може бути неможливим встановлення чітких контурів епілептогенної зони. Що стосується двобічних змін у гіпокампі, то вони досліджені недостатньо, більшість публікацій зроблено ще в 90-х роках; декілька досліджень підтвердили, що в пацієнтів зі скроневою епілепсією частота двобічного гіпокампаального склерозу, за даними автопсії, сягає від 10 до 80 % (Mathern, 1997; Spenser, 1998). У клінічних випадках, коли позаскронева епілепсія імітує скронева, частіше йдеться саме про інсулярну епілепсію і доцільним є виконання інвазивної ЕЕГ.

Підсумовуючи, пан Костюк окреслив основні шляхи щодо поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів з епілепсією, які передбачають: мультидисциплінарний підхід, використання інвазивної ЕЕГ та інтраопераційної кортикографії, дотримання балансу між високою вірогідністю контролю нападів і низьким ризиком розвитку психоневрологічних ускладнень, застосування сучасних нейрохірургічних технологій.

Чи існують доказові схеми лікування епілепсії

Розпочинаючи ще одну свою доповідь, професорка **Лідія Мар'єнко** розповіла про схеми лікування дорослих пацієнтів з епілепсією. Поняття «схема» — це певний зразок, що допомагає впорядкувати складну сукупність об'єктів і досвіду. Зокрема, є конкретні схеми лікування пацієнтів з онкологічними або інфекційними захворюваннями. Проте за епілепсії не буває ні курсу(ів) лікування, ні конкретних схем, тобто послідовності заміни ліків, або призначення певного (і тільки такого) препарату як засобу ад'ювантної терапії. Наявні лише препарати, які діють на ті чи інші типи нападів відповідно до етіології епілепсії та індивідуальних особливостей пацієнта (вік, стать, коморбідність тощо). Хоча є схеми титрування ПНП, переходу з одного засобу на інший і преференції для вибору ад'ювантної терапії, від яких залежить ефективність допомоги. Ще 30 років тому рекомендації щодо лікування пацієнтів з епілепсією фактично створювали на підставі уявлень про доцільність тієї чи іншої терапії провідних фахівців у цій галузі. Натепер наявні рекомендації з доказовою базою і, власне, схеми терапії.

ПНП так званого четвертого покоління, як-от ценобамат, на який покладаються великі надії, на жаль, нині не доступні в Україні. Загалом в епілептології назріває перегляд поняття «фармакорезистентність», оскільки сьогодні вважається, що треба використовувати до шести препаратів, зокрема різні комбінації, у спробах досягнути бажаного ефекту лікування. Нині, як і 100 років тому, 60–70 % пацієнтів відповідають на лікування фенборбіталом, а 25–30 % є фармакорезистентними. Дія «нових» і «старих» ПНП є доволі подібною: жоден препарат другого або третього покоління не перевищує за ефективністю вальпрат за ідіопатичних генералізованих епілепсій, але «нові» засоби пацієнти набагато краще переносять (Chen et al., 2020).

Згідно з настановою щодо лікування фокальної епілепсії (NICE, 2022, перегляд 2025), як засіб монотерапії застосовують ламотриджин і леветирацетам (1-ша лінія), карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід (2-га лінія), лакосамід (3-тя лінія); для дуотерапії до препаратів монотерапії додають карбамазепін, лакосамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, топірамат, зонісамід (1-ша лінія); незареєстровані в Україні ПНП (бриварацетам, перампанел, ескарбазепін, ценобамат), прегабалін і вальпроат (2-га лінія); фенбарбітал, фенітоїн, вігабатрин (3-тя лінія). Відповідно до цієї настанови вальпроат не рекомендовано призначати жінкам і чоловікам віком до 55 років.

Як засоби 1-ї лінії для жінок і чоловіків призначають леветирацетам або ламотриджин у монотерапії або в комбінації між собою; 2-га лінія — топірамат і перампанел, як додаткова терапія (незамісна монотерапія). Топірамат теж не рекомендовано застосовувати жінкам і дівчатам дітородного віку, якщо не виконуються умови програми запобігання вагітності. Для лікування абсансів препаратом 1-ї лінії є етосуксимід (не зареєстрований в Україні); 2-га лінія — вальпроат як засіб монотерапії або додаткової терапії; 3-тя лінія — ламотриджин або леветирацетам як засіб моно- або додаткової терапії. У США заплановане міжнародне дослідження для вивчення та оптимізації безпеки приймання вальпроату молодими чоловіками та жінками. Упродовж 2014–2024 рр. отримано дані майже

250 млн пацієнтів у США та 60 млн осіб у Великій Британії, вік учасників — 16–54 роки.

За даними нещодавнього метааналізу ефективності та переносимості ПНП як засобу додаткової терапії на підставі 75 досліджень, усі додаткові ПНП, схвалені для лікування пацієнтів з епілепсією, ефективні на > 50 % порівняно з плацебо, а зниження частоти нападів на > 75 % відбувалося в разі застосування зонісаміду та на 100 % — для руфінаміду. Переносимість усіх ПНП була прийнятною, а найнижчий ризик побічних реакцій спостерігався для груп використання плацебо та леветиретамаму. Імовірність контролю нападів була найбільшою за приймання ценобамаму (Zhang et al., 2024). Так, за даними метааналізу 29 досліджень ефективності ПНП третього покоління, вони значуще перевершували плацебо; найефективнішим був бриварацетам, потім — ценобамаму і лакосамід; переносимість була найкращою для лакосаміду та ценобамаму; побічні явища найрідше виникали в групах застосування еслікарбазепіну та ценобамаму (Chen et al., 2020).

Досі тривають дискусії з приводу того, чи слід змінювати першу лінію монотерапії (у разі її невдачі) на другу, чи використовувати комбінацію двох препаратів. Пані Мар'єнко також проаналізувала останні дані досліджень щодо застосування комбінації леветиретамаму та карбамазепіну (Mishra et al., 2025); додаткової терапії ламотриджином у разі розвитку фармакорезистентності (Panebianco et al., 2023); найпривабливіших варіантів комбінацій ПНП (Kowski et al., 2025); ефективності ПНП як засобу першої лінії лікування фокальної епілепсії (Abou-Khalil, 2025).

Спікерка представила приклади сприятливих і несприятливих поєднань ПНП для комбінованої терапії, зазначивши, що найгіршим є комбінування блокаторів натрієвих каналів між собою. За останні 30 років розроблено та ліцензовано 24 нові препарати, деяким із яких притаманні поліпшені профілі безпеки та переносимості. Але ймовірність досягнення контролю нападів (коли немає нападів щонайменше протягом попереднього року) лишається незмінною впродовж трьох послідовних десятиліть. Використання ценобамаму, препарату з подвійними механізмами модуляції струмів натрієвих каналів і рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК)-А, у 25–33 % осіб із вогнищевою фармакорезистентною епілепсією допомагає знизити частоту нападів на 90–100 %, чого не спостерігається за терапії іншими ПНП. Фенфлурамін, препарат, що діє на серотонінову систему, різко знижує частоту судомних нападів за синдрому Драве. Приймання цих двох препаратів сприяє значному зниженню смертності в таких пацієнтів. У поєднанні з багатим портфелем нових сполук, що перебувають на стадії клінічної розробки, довгоочікуваний прорив у лікуванні епілепсії нарешті може статися.

Підхід до передопераційної діагностики епілепсії

Мета доповіді співдиректора програми хірургічного лікування епілепсії, професора кафедри педіатрії Каліфорнійського університету, США, **Hansel M. Grainer** — визначення ролі різних методів тестування, використовуваних для обстеження дітей з епілепсією та їх відповідність даним літератури. Оскільки напади в дітей дуже відрізняються від симптомів у дорослих, важливим є обговорення ролі

специфічних педіатричних етіологій у плануванні процесу обстеження. Насамперед клініцист має визначати, якого пацієнта необхідно скеровувати на обстеження перед оперативним втручанням із приводу епілепсії.

Згідно з висновком групи експертів Міжнародної проти-епілептичної ліги (ІЛАЕ), кожен пацієнт віком до 70 років, який має медикаментозно-резистентну епілепсію, має бути обстежений перед здійсненням хірургічного втручання (Jehi et al., 2022). Пацієнти без нападів, але з епілептогенним ураженням у неолоквентній корі також мають бути скеровані на доопераційне обстеження. Винятком є пацієнти, які вживають психоактивні речовини та не дотримуються режиму приймання ліків. Наступним кроком має бути визначення якнайкращого методу обстеження. Серед зазначених методів — інтеректальна ЕЕГ, відео-ЕЕГ, МРТ, тривимірна ЕЕГ тощо (Jayakar et al., 2014).

Для кожного із цих методів є рекомендації щодо того, як часто їх слід застосовувати за конкретного патологічного синдрому. Зокрема, є категорії «обов'язково», «дуже рекомендовано», «необов'язково». Специфічність цих різних етіологій не завжди відома до обстеження, тож може бути неможливо виконати таке визначення. Але, наприклад, для пацієнтів, у яких є підозра на фокальну кортикальну дисплазію, наявний широкий спектр рекомендацій. У багатьох центрах використовують магнітоенцефалографію (МЕГ), позитронно-емісійну томографію (ПЕТ), електрокортикографію (ЕКОГ), інвазивний позаопераційний моніторинг для подальшого визначення епілептогенної зони. Також необхідно брати до уваги тип ураження, а саме його локалізацію в певній півкулі. Зокрема, у межах доопераційного обстеження зростає важливість генетичних досліджень, аж до тестування всього екзому. Генетичне тестування 68 дітей, які перенесли операцію з приводу епілепсії, допомогло виявити у 19 із них серйозні генетичні зміни, які мали вплив на встановлення діагнозу та вибір втручання. Ці пацієнти мали набагато меншу ймовірність скасування ПНП, ніж особи без генетичних аномалій (Becker et al., 2023).

Доопераційне тестування передбачає три основні розділи: 1) огляд іктальної ЕЕГ епілептологом; 2) повторний огляд нейрорадіолога високоякісної МРТ; 3) обговорення даних членами міждисциплінарної групи. Огляд іктальної ЕЕГ допомагає епілептологу виключити непотрібні тестування, а найважливіше — неналежні хірургічні втручання в разі самообмежувальних або генералізованих епілептичних синдромів. Повторний огляд високоякісної МРТ дає змогу нейрорадіологу підвищити чутливість обстеження.

Як зазначив професор Grainer, також важлива наявність трьох «основних гравців»: епілептолога, нейрохірурга та нейрорадіолога, які мають функціонувати разом. Це дає змогу зменшити кількість пропущених важливих ознак і варіантів, а також визначити інвазивні ЕЕГ-мішені. Отже, будь-який центр, який проводить хірургію епілепсії, обов'язково має виконувати іктальну ЕЕГ, записувати події за допомогою відео в реальному часі, а також здійснювати (якщо є така можливість) високоякісну МРТ із 3D послідовністю.

Підготувала Наталія Купко

Продовження в наступному номері

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ за уражень мозку, що супроводжуються порушенням свідомості

Лікування пацієнтів із цереброваскулярною патологією, зокрема гострими порушеннями мозкового кровообігу і травматичними ураженнями головного мозку, є актуальною медико-соціальною проблемою. Значна поширеність, висока летальність та ризик інвалідизації надають їй глобального характеру.

Ураження головного мозку (структурні зміни або руйнування тканин мозку), як-от ішемічний та геморагічний інсульт, а також ЧМТ, можуть призвести до безлічі негативних наслідків, на кшталт зміни поведінки, втрата чутливості, фізичні обмеження та порушення когнітивних функцій (Winstein et al., 2016; Giacino et al., 2018).

Як прямі витрати, пов'язані з лікуванням пацієнтів із значними ураженнями, так і непрямі через втрату працездатності зумовлюють важкий тягар для суспільства. А зі старінням населення спостерігається зростання поширеності інсульту та ЧМТ (Benjamin et al., 2019). Тож клініцистам вкрай важливо бути обізнаними щодо сучасних методів лікування пацієнтів із дефіцитами, пов'язаними з травмами головного мозку, та інтенсивної реабілітації.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність інсультів у світі становить від 150 до 200 на 100 тис. населення, і цей показник невідмінно зростає; зокрема, 5 % населення США набувають функціональної інвалідності через інсульт (Krishnamurthi, 2015; Dhamoon et al., 2017).

Відповідно до даних метааналізу, після цієї судинної катастрофи понад половину пацієнтів лишаються фізично залежними, приблизно 67 % мають залишковий неврологічний дефіцит, а 22 % — порушення когнітивних функцій (Tang et al., 2018). Наприклад, в Україні щорічно клініцисти реєструють близько 100–110 тис. випадків інсульту (Волосовець, 2023).

Однією з найпоширеніших причин смерті та інвалідизації у світі є також черепно-мозкова травма (ЧМТ). У США, згідно з даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDCR) за 2014 р., ЧМТ призвела до майже 3 млн звернень до відділень невідкладної допомоги та госпіталізації (CDCR, 2024).

ЧМТ спричиняє широкий спектр наслідків для якості життя постраждалих: зниження рівня свідомості, когнітивні, нейропсихічні (тривожні розлади та депресія), а також нейроповедінкові наслідки (останні часто мають ознаки дратівливості, гіперзбудливості, неналежного контролю імпульсів, агресії тощо). У разі тяжких ЧМТ летальність серед дорослого населення становить 45 %, а серед тих, хто вижив, частота неврологічних ускладнень упродовж року сягає 60–90 % (Maas et al., 2008).

До інвалідизувальних наслідків інсульту й ЧМТ належать хронічні порушення свідомості (адекватного сприйняття навколишнього світу і власного «я»; орієнтування в просторі, часі та власній особистості; здатності до продуктивної взаємодії з навколишнім світом і пізнавальної діяльності) та когнітивні розлади (Чистик, 2024).

Тяжким порушенням свідомості є кома, патологічний стан «без незбудливої реакції», для якої характерна повна втрата здатності пізнавати довкілля та себе за допомогою усвідомленості. Механізм розвитку коми полягає в погіршенні постачання кисню, що змінює церебральний метаболізм і перешкоджає збудливості нейронів та/або синаптичній функції (Трищинська, 2024).

Після коми, як правило, розвиваються хронічні порушення свідомості — вегетативний стан і стан мінімальної свідомості. Зокрема, вегетативний стан, або синдром неспання без реакції (*unresponsive wakefulness syndrome*), — це клінічний стан, за якого в пацієнта немає ознак цілеспрямованої поведінки, які свідчили б про усвідомлення ним власної особистості або навколишньої реальності. Стан мінімальної свідомості супроводжується тяжким порушенням свідомості, за якого наявні виразні, хоча й мінімальні, часто нестійкі ознаки цілеспрямованої поведінки, що свідчать про усвідомлення пацієнтом власної особистості або довкілля (Giacino et al., 2018).

Поширеність хронічних порушень свідомості, згідно з даними епідеміологічних досліджень, становить 0,2–3,4 випадку на 100 тис. осіб із вегетативним станом і близько 1,5 випадку на 100 тис. — зі станом мінімальної свідомості (Feigin et al., 2010; Van Eeg et al., 2014). Такі порушення негативно позначаються на результатах захворювання та процесі реабілітації (Sibolt et al., 2013).

Лікування пацієнтів із порушеннями свідомості, що можуть поєднувати мінімальну свідомість, вегетативний стан і неспання без реакції та тривати від місяців до років після первинного ураження, є особливо складним клінічним завданням (Godbolt et al., 2013).

Сучасною фармакологічною стратегією для відновлення свідомості, когнітивних і рухових функцій після інсульту та ЧМТ, є застосування нейростимуляторів, механізми дії яких полягають у збільшенні концентрації різних нейромедіаторів у синаптичній щілині (Winstein et al., 2016).

Вивченню ефективності застосування в клінічній практиці нейростимуляторів для відновлення після травм головного мозку було присвячено багато досліджень, проте докази на користь того, що вони поліпшують моторні, поведінкові та когнітивні функції, є неоднозначними, зокрема,

через невелику кількість пацієнтів та суперечливі результати. Фахівці медичних асоціацій та органів, які розробляють клінічні настанови, надають вкрай недостатньо рекомендацій щодо цієї сфери застосування. Хоча в настанові Американської академії неврології та Американського конгресу реабілітаційної медицини (AAN / ACRM, 2018) щодо використання нейростимуляторів рекомендовано для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідизації призначати амантадин пацієнтам зі станом мінімальної свідомості, вегетативним станом або неспанням без реакції, що тривають від 4 до 16 тижнів після травми (Giaccio et al., 2018).

Нині одним із найефективніших і безпечних нейростимуляторів є амантадин (дофамінергічний агент), ефективність якого для відновлення пацієнтів із травматичними ураженнями головного мозку, зокрема з порушеннями свідомості, підтверджено даними низки масштабних досліджень (Kakehi et al., 2021).

Потенційний механізм дії амантадину за ураження мозку

Амантадин чинить як нейропротекторний, так і нейроактивувальний ефект у пацієнтів із порушеннями свідомості, спричиненими інсультом, ЧМТ та іншими причинами. Дослідження можливих механізмів дії препарату тривають. Як зазначають дослідники, амантадин модулює активність нейромедіаторів у мозку, зокрема дофаміну, який відіграє значну роль у контролі рухових функцій, мотивації та винагороди. За хвороби Паркінсона спостерігається помітний дефіцит рівня дофаміну через дегенерацію дофамінергічних нейронів у чорній субстанції. Амантадин посилює дофамінергічну передачу, сприяючи вивільненню дофаміну з пресинаптичних нейронів і пригнічуючи його зворотне захоплення у пресинаптичний термінал. Внаслідок такої подвійної дії відбувається підвищення концентрації дофаміну в синаптичній щілині, поліпшення нейротрансмісії та редукція рухових симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Амантадин чинить прямий вплив на дофамінові рецептори, що своєю чергою додатково підсилює дофамінергічну передачу сигналів. Окрім дофамінергічної дії, амантадину також притаманні антагоністичні властивості щодо N-метил-D-аспартатних (NMDA)-рецепторів, типу глутаматних рецепторів у мозку. Надмірна активація NMDA-рецепторів пов'язана з глутаматною нейротоксичністю (ексайтотоксичністю), що може призводити до ушкодження та дегенерації нейронів. Амантадин, неконкурентний антагоніст цих рецепторів, блокує надмірну активацію глутамату, захищаючи нейрони від ушкоджень, спричинених ексайтотоксичністю. Такий вплив є частиною його механізму дії як за лікування паркінсонізму, так і для відновлення когнітивних функцій у пацієнтів після ЧМТ та інших уражень головного мозку (Chang and Ramphul, 2023).

Тривають також дослідження щодо можливих додаткових мішеней дії амантадину, які можуть відігравати важливу роль у його спостережуваних терапевтичних ефектах. Згідно з накопиченими на тепер даними, вплив препарату на δ -1-рецептори, ароматичну декарбоксілазу L-амінокислот та нейротрофічний фактор гліальної клітинної лінії, ймовірно, є важливішим, ніж його взаємодія з глутаматергічними NMDA-рецепторами.

Наприклад, значущим чинником є те, що завдяки захопленню лізосомами внутрішньоклітинні концентрації амантадину в мозку в 20 разів вищі за його рівні в плазмі крові (Dekundy et al., 2024). Інгібування NMDA-рецепторів амантадином *in vitro* було продемонстровано в десятках публікацій, хоча лише в одній із них цей ефект спостерігався в терапевтичному діапазоні концентрацій (до 10 мкМ) (Danysz et al., 2021).

A. Dekundy et al. (2024) здійснили детальний аналіз літературних даних щодо можливих механізмів дії амантадину за уражень мозку. Зокрема, було оцінено вплив препарату на δ -1-рецептори, які розташовані всередині клітини, на мембранах ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій, і залучені до контролю Ca^{2+} -сигналіну. Амантадин із досить високою афінністю зв'язується із цими рецепторами і, ймовірно, у такий спосіб функціонує як їхній агоніст (Peeters et al., 2004).

Дані багатьох проведених досліджень вказують на участь δ -1-рецепторів у функціонуванні дофамінергічної системи, що може мати позитивні наслідки завдяки впливу амантадину на відновлення після ЧМТ, зокрема для швидшого повернення такого пацієнта до свідомості. Як зазначають дослідники, активація вказаних рецепторів сприяє збільшенню рівня дофаміну *in vivo* в стріатумі та зменшенню його поглинання, а ліганди δ -1 модулюють вивільнення дофаміну, стимульоване NMDA (Gudelsky, 1995; Thompson et al., 2001; Gonzalez-Alvear et al., 1995).

Окрім їхньої ролі в модуляції передачі дофаміну, δ -1-рецептори пов'язані з нейропротекторною активністю, що продемонстровано на різних моделях нейрональних уражень (Rousseaux and Greene, 2015).

Нині опосередкований нейропротекторний ефект агонізму δ -1-рецепторів досліджується, проте відомо, що їхня активація є важливою для забезпечення протизапальної дії амантадину й може сприяти одужанню пацієнтів із ЧМТ через посилення синаптогенезу та пригнічення запалення (Ryskamp et al., 2019; Shi et al., 2021).

Амантадин підвищує активність ароматичної декарбоксілази L-амінокислот — ферменту, відповідального за синтез дофаміну (Deer et al., 1999). Завдяки цьому підвищується дофамінергічна активність, що може мати сприятливий вплив на відновлення після ЧМТ, за яких виникають порушення функції дофамінергічної та норадренергічної систем.

Згідно з даними клінічних досліджень, за уражень дофамінергічної системи приймання амантадину в дозі 100 мг/добу протягом трьох днів збільшувало активність ароматичної декарбоксілази L-амінокислот у стріатумі (Arai et al., 2003; Deer et al., 1999). Це сприяло посиленню дофамінергічної передачі, що може бути особливо корисним для відновлення та/або посилення когнітивних і рухових функцій (Dekundy et al., 2024).

Вплив нейротрофічного фактора гліальної клітинної лінії на дофамінергічні нейрони полягає в тому, що він підтримує морфологію цих клітин і захищає їх від нейротоксичності завдяки збільшенню експресії генів, які сприяють їхньому виживанню, та зниженню вмісту чинників проапоптозу (d'Anglemont et al., 2015).

Дані на підтвердження нейропротекторної та/або відновлювальної дії нейротрофічного фактора гліальної

Рухайся вільно,
живи яскраво,
НЕ зупиняйся!



ПРАМІПЕКС/ПРАМІПЕКС® XR праміпексол

- ◆ Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному праміпексолу²
- ◆ Праміпекс® XR – вироблений в Європі, зручний в застосуванні, 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС/ПРАМІПЕКСОЛ АСІНО. Склад: діюча речовина: праміпексол; 1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрату 0,25 мг або 1,0 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну. Код АТХ N04B C05. Фармакологічні властивості. Праміпексол є допаміновим агоністом із високою селективністю та специфічністю до допамінових рецепторів підтипу D2 та має переважну спорідненість з D3-рецепторами, він відзначається повною внутрішньою активністю. Праміпексол полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції допамінових рецепторів стріатуму (смугастого тіла). Дослідження на тваринах продемонстрували, що праміпексол пригнічує синтез, вивільнення та обіг допаміну. Точний механізм дії праміпексолу при лікуванні синдрому неспокійних ніг невідомий. Хоча патофізіологія синдрому неспокійних ніг загалом невідома, нейрофармакологічні дані вказують на залучення первинної допамінергічної системи. Клінічні характеристики. Показання. Лікування ознак та симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона у дорослих як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою протягом перебігу захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому неспокійних ніг від помірного до важкого ступеня у дорослих у дозах не вище 0,75 мг. Протипоказання. Гіперчутливість до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. порушення сну, симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння; посилення синдрому неспокійних ніг; запаморочення, дискінезія, сонливість; головний біль; порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору і погіршення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота; запор, блювання; підвищена втомлюваність, периферичні набряки; зменшення маси тіла, включаючи зниження апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Заявник. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Місцезнаходження заявника. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664, Р.П. № UA/13248/01/01, UA/13248/01/02. Наказ МОЗ України 21.08.2024 № 1470, Р.П.№ UA/20568/01/01, UA/20568/01/02.

Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Stowe R.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2). 2. Clinical trial results 2020-004751-33, EU-CTR publication date: 03 July 2022. 3. Інструкція для медичного застосування Праміпекс® XR. Наказ МОЗ України від 18.08.2021 № 1752, Р.П. № UA/15481/01/01, № UA/15481/01/02.

клітинної лінії отримано в дослідженнях на різних моделях гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань (Abe, 2000; Bahlakeh et al., 2021).

Припускається також, що протизапальні та тканинно-захисні функції реактивних астроцитів, імовірно, опосередковуються саме цим чинником (Linnerbauer and Rothhammer, 2020). Отже, дія амантадину на нейротрофічний фактор гліальної клітинної лінії може бути цінним внеском у його терапевтичний ефект.

Амантадин стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, сприяє зменшенню зворотного захоплення дофаміну, збільшенню щільності та зміні конфігурації постсинаптичних дофамінергічних рецепторів.

Лікування амантадином допомагає відновити свідомість, поліпшити здатність зосереджувати увагу (вігільність) і функціональну незалежність пацієнтів, що підтверджують результати клінічних досліджень (Farrell and Bendo, 2018; Leclerc et al., 2021).

Доступність амантадину у вигляді розчину для інфузії є особливо корисною для пацієнтів без свідомості, зокрема завдяки негайному потраплянню діючої речовини до центральної нервової системи та можливості точного дозування. За даними опитування медпрацівників, які доглядають пацієнтів із порушеннями свідомості в гострій, підгострій або хронічній фазі, амантадин є найчастіше призначуваним нейростимулятором (у 51 % клінічних випадків) (Helbok et al., 2022).

Докази ефективності амантадину

Метою огляду, здійсненого S. Kakehi et al. (2021), був вичерпний аналіз літературних джерел, присвячених аналізу ефективності та безпеки застосування нейростимуляторів, зокрема амантадину.

За даними рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) J.M. Meuthaler et al. (2002), підтверджено поліпшення функціональних результатів і зменшення інвалідизації в пацієнтів, які отримували терапію амантадином. Крім того, більш раннє лікування не є ефективнішим за пізніше, тобто для досягнення оптимальної терапевтичної ефективності не обов'язково починати лікування саме на ранній стадії. Нині амантадин успішно застосовують у клінічних дослідженнях щодо поліпшення когнітивних і поведінкових функцій у пацієнтів після ЧМТ, які мають когнітивні порушення (Saniova et al., 2004; Kraus et al., 2005; Giacino et al., 2012).

Зокрема, у масштабному рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ЧМТ та мінімальною свідомістю або вегетативним станом J.T. Giacino et al. (2012) продемонстрували, що терапія амантадином упродовж чотирьох тижнів поліпшувала активацію мозку та когнітивні функції ефективніше, ніж приймання плацебо.

Початок застосування амантадину в межах цього дослідження відкладали щонайменше на 4–16 тижнів після травми, і в ньому брали участь лише пацієнти, госпіталізовані для реабілітації. Вони починали отримувати амантадин у дозуванні 200 мг/добу, яке можна було збільшити до 400 мг/добу, без підвищення ризику побічних ефектів порівняно з плацебо.

Між групою учасників застосування амантадину та групою використання плацебо не виявлено статистично

значущих відмінностей щодо частоти таких побічних ефектів, як судомні напади, ажитація або ураження печінки; проте серед пацієнтів, які отримували амантадин, частіше фіксували підвищення артеріального тиску та спастичність (21 проти 14 %).

Згідно з оглядом літератури C. Schnakers et al. (2017), аналізуючи фармакотерапевтичні підходи для пацієнтів із порушеннями свідомості внаслідок ЧМТ, застосування амантадину корелювало з кращими функціональними результатами та нижчою смертністю (Saniova et al., 2004; Whyte et al., 2005; Sawyer et al., 2008).

Терапія амантадином сприяє збільшенню доступності дофаміну в смугастому тілі завдяки:

- уповільненню його зворотного захоплення на пресинаптичному рівні (Chew and Zafonte, 2009);
- збільшенню кількості дофамінергічних рецепторів на постсинаптичному рівні (Zafonte et al., 2001);
- звільненню таламічних нейронів від тонічного гальмування в паллідумі (Schiff, 2009, 2010).

Відповідно до отриманих даних ретроспективного дослідження типу «випадок-контроль», у пацієнтів із неспанням без реакції внаслідок внутрішньомозкової кровотечі лікування амантадином також сприяло швидшому відновленню свідомості (Gao et al., 2020).

Результати ретроспективного огляду A.M. Leclerc et al. (2021) підтвердили, що госпіталізованих пацієнтів з інсультом, яким призначали амантадин, частіше, ніж осіб, які не отримували терапію цим препаратом, виписували додому або до закладу інтенсивної реабілітації порівняно з переведенням до спеціалізованого медичного закладу. До того ж смертність серед пацієнтів, які приймали амантадин, була значно нижчою (Leclerc et al., 2021).

Сприятлива відповідь на терапію амантадином у госпіталізованих осіб з інсультом, згідно з даними дослідження E.G. Plaitano et al. (2024), спостерігалася за показниками шкали оцінювання порушень свідомості та стану коми (шкала ком Глазго, GCS).

Окрім того, на тлі початку застосування амантадину за гострої фази інсульту пацієнти мали помітний терапевтичний ефект. Вагомим результатом також було те, що показник за GCS виявився значно вищим у тих, хто відповів (медіана 12 балів), ніж у тих, хто не відповів на терапію амантадином (медіана 9 балів).

В усіх респондерів було чітко зафіксовано поліпшення свідомості протягом першого дня терапії амантадином. Пацієнтів, які відповіли на таке лікування, виписували з медичного закладу на 15 днів раніше, ніж тих, хто не відповів на терапію згаданим препаратом.

Метою огляду даних літератури M.E. Barra et al. (2024) був аналіз наукових доказових даних, які підтверджують доцільність використання фармакологічної терапії для стимуляції відновлення порушеної свідомості. Автори дійшли висновку, що терапія амантадином пов'язана з низьким ризиком побічних ефектів і може поліпшувати активацію мозку та прискорювати функціональне відновлення в пацієнтів із порушеннями свідомості.

Переконливі докази щодо ефективності амантадину стосуються пацієнтів із порушеннями свідомості внаслідок травматичних уражень, які отримують терапію на 4–16-му тижні після травми (*рівень доказовості B*).

Терапія амантадином тривалістю чотири тижні сприяє функціональному відновленню та участі пацієнта в реабілітаційних заходах. Для амантадину накопичено найширший корпус літературних даних, що свідчать про ефективність його застосування в клінічній практиці, та найвищий рівень доказів щодо використання в період переходу від гострого до хронічного перебігу захворювання.

Власне, терапевтичний потенціал амантадину також був підтверджений у дітей із ЧМТ. У контрольованих плацебо дослідженнях (віковий діапазон учасників 3–18 років) спостерігалася хороша переносимість амантадину, а профіль його побічних ефектів був подібним до плацебо (Hosenbocus et al., 2013).

На підставі даних дослідження S.R. Beers et al. (2005) було висловлено припущення про потенціал амантадину щодо поліпшення когнітивних функцій у дітей із ЧМТ, хоча отримані результати не були статистично значущими.

Результати рандомізованого перехресного контрольованого плацебо дослідження M.A. McMahon et al. (2009) за участю педіатричних пацієнтів засвідчили, що спостережуване поліпшення параметрів свідомості було більшим у разі застосування амантадину, ніж за приймання плацебо, хоч відмінності й не виявилися значущими.

У низці систематичних оглядів, а також міжнародних настанов / практичних рекомендаціях наголошується на додатковій користі лікування амантадином (Giacino et al., 2018; Thibaut et al., 2019; RCP, 2020; Siy et al., 2024).

Застосування амантадину згідно з міжнародними настановами

У настанові Французького товариства фізичної та реабілітаційної медицини (SOFMER, 2016) рекомендовано застосовувати амантадин у дозуванні 300 мг/добу в комплексному лікуванні пацієнтів із травматичним ураженням головного мозку для зменшення ознак апатії та мотиваційних розладів, поліпшення процесу прийняття рішень.

Як зазначають укладачі цієї настанови, терапія амантадином (до 400 мг/добу) для пацієнтів із тяжкою ЧМТ у стані персистуючої вегетативної коми або мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після травматичної події сприяє прискоренню процесу функціонального відновлення (*рівень доказовості А*) (Plantier and Luauté, 2016).

Зокрема, у настанові Міністерства охорони здоров'я Канади щодо фармакологічного лікування пацієнтів із порушеннями, пов'язаними із ЧМТ, рекомендовано застосовувати амантадин як засіб терапії для поліпшення пробудження та підвищення свідомості, прискорення темпів функціонального відновлення в осіб у стані негативної або мінімальної реакції після ЧМТ, а також для підвищення концентрації уваги в осіб із ЧМТ без посттравматичної амнезії, які не відповіли на інше лікування (*рівень доказовості В*).

До того ж призначення амантадину може бути доцільним для посилення активації та свідомості, прискорення функціонального відновлення за негативного або мінімально сприйнятливою стану в пацієнтів після ЧМТ (*рівень доказовості А*).

Застосування амантадину в дозі 100–200 мг/добу рекомендовано розглядати для лікування пацієнтів із ЧМТ за підозри, що порушення активації та уваги є чинником ажитації (*рівень доказовості В*) (ONE, 2017).

В оновленій Канадській клінічній практичній настанові (CCPG, 2024) щодо реабілітації дорослих із ЧМТ середнього і тяжкого ступенів зазначено, що застосування амантадину (100 мг двічі на добу) або метилфенідату (30 мг на добу) рекомендовано розглядати для пацієнтів із ЧМТ за підозри, що порушення збудження та уваги є причинами розвитку ажитації (MacKenzie et al., 2024).

Як зазначають розробники настанови, згідно з даними огляду R.P. Nash et al. (2019), амантадин є одним із найефективніших препаратів для лікування пацієнтів із гострими розладами поведінки та емоційної дизрегуляції.

У комплексному огляді літератури J.T. Giacino et al. (2018) з діагностики, перебігу, прогнозу й лікування розладів свідомості після тяжкої ЧМТ виявлено, що терапія амантадином прискорює відновлення свідомості в пацієнтів зі станом мінімальної свідомості, вегетативним станом або неспанням без реакції. На підставі цих результатів було оновлено практичні рекомендації Американської академії неврології (AAN, 2018).

Відповідно до цих оновлень:

- Пацієнтам із зазначеними станами на ранніх стадіях ЧМТ (4–16 тижнів після травми) рекомендовано призначати амантадин у дозуванні 100–200 мг двічі на добу для прискорення функціонального відновлення та зменшення ступеня інвалідизації на ранніх стадіях відновлення, якщо немає медичних протипоказань або інших ризиків, пов'язаних із конкретним клінічним випадком (*рівень доказовості В*).
- Амантадин у дозі 100–200 мг двічі на добу при застосуванні протягом чотирьох тижнів у пацієнтів віком 16–65 років із травматичним порушенням свідомості протягом 4–16 тижнів після травми, ймовірно, прискорює функціональне відновлення на ранніх стадіях. Швидше відновлення зменшує тягар інвалідності, знижує витрати на охорону здоров'я та мінімізує психосоціальні стресові чинники як у пацієнтів, так і в осіб, які їх доглядають.
- Наразі не виявлено жодних терапевтичних досліджень, у яких брали участь діти. Єдиним терапевтичним втручанням, ефективність якого було продемонстровано в дорослих пацієнтів (віком 16–65 років), є терапія амантадином. Результати ретроспективного контрольованого дослідження ефективності застосування амантадину в пацієнтів із ЧМТ підтвердили, що 9 % дітей, які приймали вказаний препарат, мали побічні ефекти, але методологічні проблеми обмежують терапевтичні висновки щодо цього дослідження (Giacino et al., 2018).

Згідно з настановою, яку розробили фахівці клінічної лікарні медичного факультету Університету Сан-Паулу (Бразилія), пацієнтам із персистуючим вегетативним станом або мінімальною свідомістю також рекомендовано призначати терапію амантадином.

Препарат рекомендовано застосовувати впродовж перших 4–16 тижнів після ЧМТ у дозі 200–400 мг/добу для прискорення швидкості функціонального відновлення (*рівень доказовості А*). Терапія амантадином у дозі 100 мг двічі на добу протягом 28 днів є безпечною та ефективною для зменшення частоти і тяжкості ознак дратівливості (Anghinah et al., 2018).

Відповідно до настанови AAN, Американського коледжу реабілітаційної медицини та Національного інституту з досліджень інвалідації, самостійного життя та реабілітації США (AAN / ACRM / NIDILRR, 2019), пацієнтам із травматичним синдромом і вегетативним станом / синдромом неспання без реакції або станом мінімальної свідомості через 4–16 тижнів після травми, якщо немає проти-показань чи інших специфічних ризиків, рекомендовано призначити амантадин (100–200 мг/добу) для прискорення функціонального відновлення та зниження ступеня інвалідації на ранніх стадіях терапії (*рівень доказовості B*).

У Національному клінічному керівництві Британської асоціації неврологів (ABN) зазначено, що за тривалих порушень свідомості внаслідок ЧМТ лікування амантадином є єдиним доведеним ефективним втручанням. Зокрема, у подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні призначення амантадину (100–200 мг на добу) протягом чотирьох тижнів пацієнтам, у яких після травми минуло 4–16 тижнів, сприяло швидшому одужанню. Проте переваги поза цим періодом раннього втручання потребують подальшого вивчення (RCP, 2020).

Як зазначено в рекомендаціях щодо клінічної діагностики та нейровідновлювального лікування пацієнтів із хронічними порушеннями свідомості, які розробили науковці університетів і медичних закладів Китаю, амантадин у дозуванні 200 мг двічі на добу чинить церебральну нейрогенну протизапальну, антиексайтотоксичну дію та активує селективний неврологічний дофамінергічний шлях, що сприяє позитивним поведінковим ефектам в осіб із тривалими порушеннями свідомості (Li et al., 2021).

Натепер не розроблено комплексних рекомендацій щодо лікування дітей і підлітків із розладами свідомості. Зокрема, E. Molteni et al. (2023) переглянули наявні на сьогодні докази для забезпечення підстав щодо розробки відповідних рекомендацій із діагностики, прогнозування та лікування педіатричних пацієнтів із такими розладами. Відповідно до результатів їхнього аналізу, фармакотерапія амантадином сприяла поліпшенню параметрів свідомості приблизно у 55 % випадків.

Міжнародна експертна група дослідників і клініцистів (відома як INCOG) переглянула дані, опубліковані 2014 року, та розробила оновлені рекомендації щодо когнітивної реабілітації в дорослих. Згідно з ними, застосування амантадину може сприяти пробудженню пацієнтів у комі або вегетативному стані, але його вплив на показники уваги в довгостроковій перспективі потребує подальших досліджень (Ponsford et al., 2023).

Фахівці відділення неврології Мюнхенського університету (Німеччина) та німецькі спеціалісти-неврологи підготували перші німецькомовні рекомендації з ведення неврологічної реабілітації дорослих із комою та порушеннями свідомості на підставі систематичного пошуку даних літератури щодо втручань, які поліпшують свідомість у пацієнтів із комою, неспанням без реакції або станом мінімальної свідомості після гострої ЧМТ (Bender et al., 2023).

Згідно з отриманими результатами, найефективнішим фармакотерапевтичним підходом для поліпшення порушеної свідомості є застосування амантадину для внутрішньовенного або перорального використання з поступовим збільшенням дози до максимальної (400 мг, наприклад, по 200 мг

двічі на добу) ентерально (*рівень доказовості B*). Така клінічна рекомендація базується на даних РКД за участю 184 пацієнтів із ЧМТ (Giardino et al., 2012).

Як зазначають дослідники, упродовж призначеного курсу лікування, що тривав чотири тижні, рівень свідомості в пацієнтів у групі застосування амантадину поліпшувався швидше порівняно з учасниками групи приймання плацебо. Крім того, пацієнти добре переносили лікування амантадином, який не спричиняв збільшення частоти судомних нападів.

Висновки

Гострі порушення мозкового кровообігу і травматичні ураження головного мозку часто призводять до смерті та інвалідації пацієнтів. Раннє відновлення після інсульту та ЧМТ є пріоритетним напрямом, який допомагає поліпшити прогноз для пацієнтів. Рання реабілітація може бути утруднена станом порушеної свідомості. Стратегія призначення нейростимуляторів, зокрема амантадину, якому притаманна висока ефективність і безпека, дає змогу успішно подолати цей стан і розширити можливості раннього відновлення.

Амантадин стимулює виділення дофаміну з нейрональних депо, зменшує зворотне захоплення дофаміну, збільшує щільність, змінюючи конфігурацію постсинаптичних дофамінергічних рецепторів для відновлення свідомості та функціональної активності пацієнтів з інсультом і ЧМТ.

Крім того, амантадин блокує NMDA-рецепторів, перериваючи наростання викиду глутамату і зменшуючи глутаматну ексайтотоксичність, що сприяє захисту мозку від вторинного ішемічного ушкодження.

Дані низки рандомізованих клінічних досліджень засвідчили, що приймання амантадину в пацієнтів із тяжкою ЧМТ та ішемічним інсультом зумовлює відновлення свідомості, поліпшує когнітивні й моторні функції, а також більш ранню виписку зі стаціонару і початок етапу реабілітації. Застосування амантадину з метою відновлення свідомості після інсульту та ЧМТ рекомендовано в багатьох міжнародних настановах, що має стати підставою для створення відповідних вітчизняних рекомендацій щодо застосування вказаного препарату для пацієнтів із подібними станами.

Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат амантадину сульфату у формі розчину для інфузій — ПК-Мерц (виробництва Мерц Фарма, Німеччина). Серед показань до його застосування — підвищення здатності зосереджувати увагу (вігильності) у посткоматозних станах різної етіології; інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу за різких загострень симптомів паркінсонізму.

Препарат амантадину (ПК-Мерц) рекомендовано застосовувати як нейропротектор на етапі реабілітації пацієнтів після інсульту та ЧМТ, зокрема для зменшення порушень свідомості, що підтримується багатьма міжнародними настановами.

Підготувала Наталія Купко



Прокинься з ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ® амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах¹⁻⁴
- ◆ Єдиний в Україні амантадин в формі розчину для інфузій⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату **ПК-Мерц, таблетки**. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 таблетка містить амантадину сульфату 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста старішого допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокування зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може зменшити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Синдром Паркінсона: лікування симптомів хвороби Паркінсона, таких як ригідність, тремор, гіпокінезія й акінезія. Екстрапірамідні побічні ефекти нейролептиків та інших лікарських засобів: рання дискінезія, акінезія й паркінсонізм. Протилюксона: підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада I або II ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett) QTc >420 мс) або з помітними U-хвилями, або з уродженням QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будиліном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; емпілесія та інші судинні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідю, «мармурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини гоміляки і поміркованою дисрегуляцією (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГМБХ і Ко, KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Назва МОЗ України 05.02.2019 №297. Р. П. №UA/9031/01/01.

ПК-Мерц, розчин для інфузій. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг. Лікарська форма. розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста старішого допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокування зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може зменшити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Інтенсивно тремор та початкове лікування акінезічного кризу при різних загострених симптомах паркінсонізму. Для підвищення здатності засереджувати увагу (вільність) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. Протилюксона: підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett) QTc >420 мс) або з помітними U-хвилями, або з уродженням QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будиліном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; емпілесія та інші судинні напади; тяжка ниркова недостатність, виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідю, «мармурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини гоміляки і помірною дисрегуляцією (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГМБХ і Ко, KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Назва МОЗ України 05.01.2017 №7. Р. П. №UA/9031/01/01.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарських засобів, дієвості або інших аспектів, зверніться до відділу фармаконадзору ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Ваулова 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Wojciesz Danysz, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer| Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF Aمانتادین for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioral complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(0); 1-5, 2020. 3. Giacino J et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Butterworth RF. Aمانتادین for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;(7):7. 5. <http://www.drugs.com.ua>. 06.2025.

ГОСТРИЙ РОЗСІЯНИЙ енцефаломієліт

Ю.О. Сухоручкін,
Медичний центр діагностики «МРТ», м. Київ

Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ; в англо-мовній літературі *acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM) – це захворювання центральної нервової системи, для якого характерний гострий монофазний запальний процес у поєднанні з демієлінізацією білої речовини. Крім цього, ця патологія частіше виникає після перенесеної інфекції (зазвичай за 1–2 тижні) або вакцинації [1]. Сіра речовина та спинний мозок теж уражаються за ГРЕМ, проте рідше.

До типових клінічних ознак ГРЕМ належать: превалювання загальномозкових симптомів над вогнищевими, судомний синдром, лихоманка, різноманітні вогнищеві симптоми. Як правило, частіше хворіють діти, підлітки та особи молодого віку. У разі ГРЕМ внаслідок аутоімунної реакції відбувається перехресна реакція антитіл до антигенів із мієліном. Застосування системних глюкокортикоїдів допомагає значно поліпшити прогноз.

Ознаки гострого розсіяного енцефаломієліту за магнітно-резонансної томографії

Основним візуалізаційним методом діагностики ГРЕМ є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Насамперед рекомендовано виконувати МРТ головного мозку в стандартних імпульсних послідовностях із використанням внутрішньовенного контрастування. Зокрема, необхідно додати до протоколу обстеження щонайменше одну з градієнтних імпульсних послідовностей (T2 GRE, SWI) для виключення геморагічного компонента у вогнищах ураження. Для виявлення уражень спинного мозку, за клінічної потреби, необхідно додатково здійснити МРТ спинного мозку з внутрішньовенним контрастуванням згідно зі стандартним протоколом.

Типовими ознаки ураження головного мозку у вигляді характерних вогнищ на МРТ-зображеннях для ГРЕМ є:

1. Запальні вогнища мають округлу чи овоїдну форму, переважно розташовані на рівні обох семіовальних центрів, але з певною асиметричністю.
2. Частіше такі вогнища фіксують на рівні перивентрикулярної білої речовини.
3. Серед типових ознак – наявність вогнищ на рівні базальних ядер і таламусів, що допомагає диференціювати ГРЕМ від розсіяного склерозу (РС), для якого така локалізація вогнищ не є характерною [2].
4. Вогнища мають високий сигнал на T2 і T2/Flair, ізоінтенсивні чи гіпоінтенсивні на T1.
5. Однією з найважливіших діагностичних ознак ГРЕМ є накопичення контрастної речовини переважною більшістю вогнищ, що допомагає диференціювати його

від РС, за якого лише частина вогнищ накопичує контраст або взагалі немає контрастування.

6. Тип контрастування – частіше дифузно-вузловий, також може бути контрастування за типом «кільця» чи «незамкнутого кільця».

7. У разі використання послідовностей градієнтного еха (T2*/T2 GRE, SWI/SWAN) за ГРЕМ немає ділянок геморагічного компонента, що допомагає диференціювати згадані вогнища від таких за гострого геморагічного лейкоенцефаліту (хвороба Херста) [3]. Це захворювання вважається однією з форм ГРЕМ із тяжким перебігом та часто несприятливим прогнозом.

8. На відміну від РС, у разі ГРЕМ ураження мозолистого тіла, стовбура головного мозку, мозочка та зорових нервів виникає рідше, хоча є типовим.

9. Великі вогнища за ГРЕМ можуть створювати незначний чи помірний перифокальний набряк.

10. Близько у третини випадків наявне ураження спинного мозку, вогнища можуть бути доволі протяжними (понад 1–2 сегменти). Контрастування їх варіабельне.

На рисунку 1 представлено МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимах T2, T2/Flair та T1 із внутрішньовенним контрастуванням. Зокрема, візуалізуються двобічні вогнища округлої та овоїдної форми, гіперінтенсивні в режимах T2 та T2/Flair, які в більшості випадків накопичують контраст.

За МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимі T2/Flair та T1 із внутрішньовенним контрастуванням візуалізуються двобічні вогнища, гіперінтенсивні за T2/Flair, які в переважно накопичують контраст і розташовані на рівні базальних ядер і таламусів, що є типовою клінічною ознакою ГРЕМ (рис. 2).

У режимі T2*/T2 GRE на МРТ-зображенні головного мозку пацієнта з ГРЕМ візуалізуються двобічні гіперінтенсивні вогнища без геморагічного компонента, що є типовою ознакою ГРЕМ, на відміну від гострого геморагічного лейкоенцефаліту (хвороби Херста) (рис. 3).

На рисунку 4 наведено МРТ-зображення головного мозку пацієнта з гострим геморагічним лейкоенцефалітом (хворобою Херста) у режимі T2*/T2 GRE, де візуалізуються двобічні гіперінтенсивні вогнища, два з яких містять геморагічний компонент, та в режимі T2. А на рисунку 5 – МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимі T2 – продемонстровано важливу ознаку ГРЕМ (на відміну від РС): відносну інтактність мозолистого тіла, стовбура мозку, середніх мозочкових ніжок та мозочка, які в разі РС, як правило, уражаються першочергово. Вказана ознака не завжди є показовою, але має високу інформативність для диференційної діагностики.

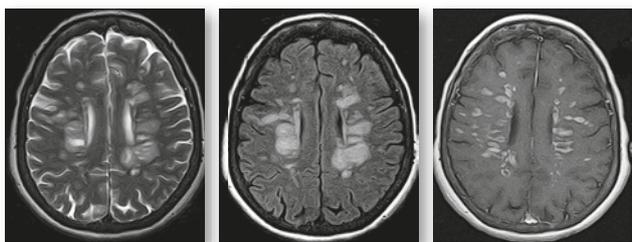


Рисунок 1. МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимах T2 (А), T2/Flair (Б) і T1 (В) із внутрішньовенним контрастуванням

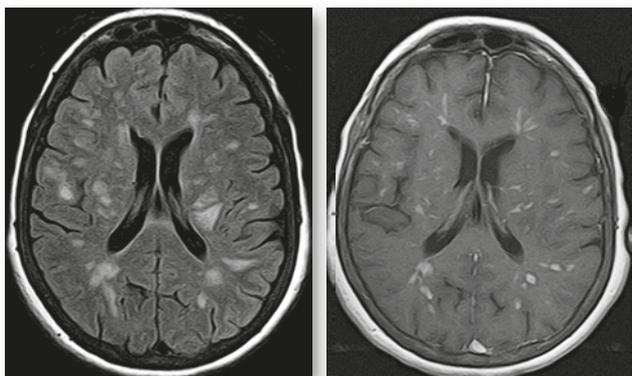


Рисунок 2. МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимах T2/Flair (А) і T1 (Б) із внутрішньовенним контрастуванням

Лабораторна діагностика гострого розсіяного енцефаломієліту

За використання даних лабораторних досліджень крові та ліквору ГРЕМ зазвичай є діагнозом виключення. До основних методів діагностування вказаного захворювання належать МРТ із внутрішньовенним контрастуванням та об'єктивне дослідження, що передбачає детальний аналіз отриманих анамнестичних даних.

Втім, є низка захворювань, які можуть мати схожий клінічний перебіг, але для їх діагностування лабораторні дані мають вирішальне значення. Першочергово також необхідно виключити під час діагностики інфекційні ураження нервової системи завдяки аналізу ліквору методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність таких збудників, як токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна–Барр (EBV), віруси герпесу 1, 2 і 3-го типів (HSV-1/2, VZV), борелія (*Borrelia burgdorferi*), мікобактерія туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*).

Таке дослідження є необхідним, оскільки деякі із цих інфекцій можуть мати вигляд вогнищевих ураження головного мозку, за якого МРТ-зображення подібне до такого за ГРЕМ. До того ж деякі із цих патологій мають подібну клінічну картину, що може імітувати симптоми ГРЕМ. Зазвичай більшість із цих захворювань потребують етіотропне лікування, яке за може врятувати життя пацієнту. Важливим також є виконання аналізу крові пацієнта на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), а за потреби — визначення імунного статусу.

Наступним визначальним кроком є звузнення діагностичного пошуку, який базується на даних диференційної

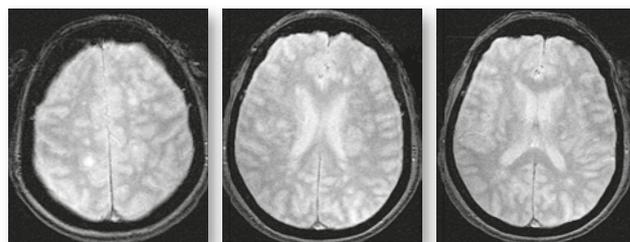


Рисунок 3. МРТ-зображення головного мозку пацієнта з гострим розсіяним енцефаломієлітом у режимі T2*/T2 GRE

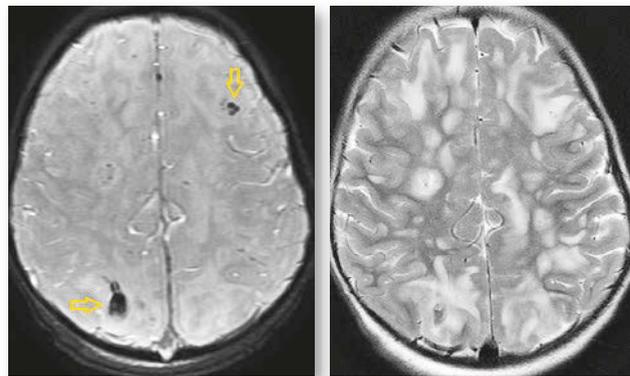


Рисунок 4. МРТ-зображення головного мозку пацієнта з гострим геморагічним лейкоенцефалітом (хвороба Херста) в режимах T2*/T2 GRE (А) (стрілками позначено двобічні гіперінтенсивні вогнища з геморагічним компонентом) і T2 (Б)

діагностики ГРЕМ та інших демієлінізуювальних захворювань. Передусім необхідно виключити захворювання, пов'язане з антитілами до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (MOGAD), для чого визначають антитіла MOG-IgG. Відомо, що для MOGAD характерні дуже схожі МРТ-ознаки ураження головного мозку та клінічна картина [2].

Деякі автори вважають MOGAD окремою формою ГРЕМ. Слід також пам'ятати, що за відповідної клінічної картини та характерних вогнищ на МРТ-зображеннях діагноз ГРЕМ можна встановити без наявних у сироватці крові антитіл MOG-IgG. Хоча в окремих випадках ГРЕМ необхідно диференціювати з порушенням зі спектра оптичного нейромієліту (NMOSD, хвороба Девіка).

Цьому захворюванню може бути притаманне швидке прогресування вогнищевих розладів внаслідок ураження головного мозку, а також спинного мозку та зорових нервів. Для NMOSD характерним маркером є наявність у сироватці крові антитіл до аквапорину-4 (AQP4-IgG), що є досить специфічною ознакою [4].

Диференційна діагностика гострого розсіяного енцефаломієліту та РС, як правило, не викликає труднощів, оскільки згадані хвороби різняться за клінічним перебігом і даними МРТ-візуалізації. Але у складних випадках найточнішим із лабораторних методів діагностики є визначення олігоклональних смуг у лікворі як типової ознаки РС. Такі смуги характерні для його рідкісних форм, як-от хвороба Марбурга, концентричний склероз Балло, псевдотуморозна форма РС. За результатами загального аналізу ліквору, як правило, наявне незначне або помірне підвищення вмісту білка, можливий невідзначний цитоз лімфоцитарного характеру (до 10–50 клітин/мкл), але такі зміни не є специфічними.

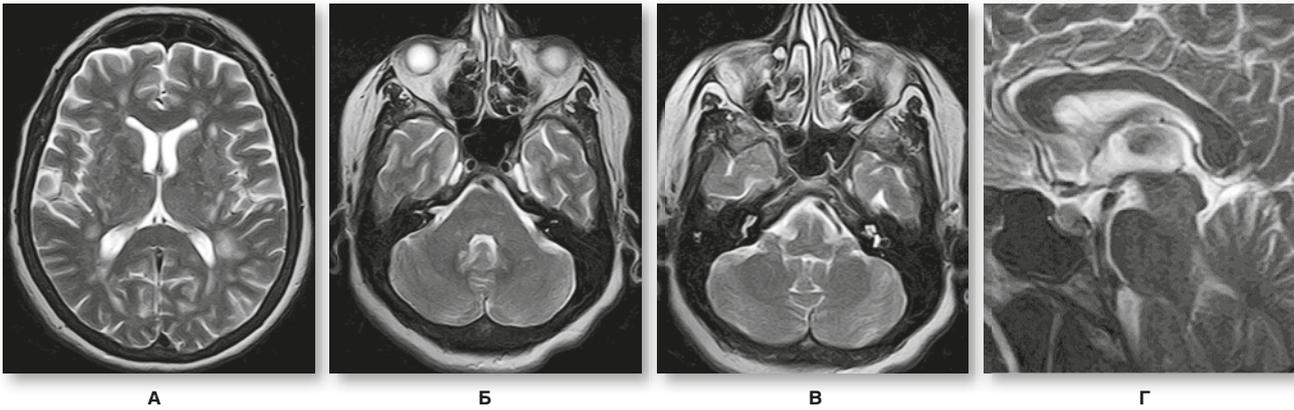


Рисунок 5. МРТ-зображення головного мозку пацієнта з ГРЕМ у режимі T2, що демонструють відносну інтактність мозолистого тіла (А), стовбура мозку (Б), середніх мозочкових ніжок (В) і мозочка (Г)

Клінічний випадок

Анамнез захворювання та скарги

Пацієнт віком 35 років був госпіталізований бригадою швидкої допомоги до реанімаційного відділення лікарні через серії генералізованих тоніко-клонічних нападів і порушення свідомості. Захворювання дебютувало гостро (за два дні до госпіталізації). Серед перших симптомів — помірно інтенсивний дифузний головний біль, немотивоване відчуття тривоги та страху, порушення сну (у вигляді утрудненого засинання), а також підвищена дратівливість.

Наступного дня головний біль став інтенсивнішим, а також підвищилася температура тіла (до 38,7°C) і спостерігалось виразне підвищення чутливості до світла та звукових подразників, які призвели до його посилення.

Використання знеболювальних препаратів, як-от парацетамол та ібупрофен, сприяло помірному зменшенню головного болю та гіпертермії. На третій день із моменту початку хвороби на тлі підвищеної температури та головного болю виникли генералізовані тоніко-клонічні судоми та пригнічення свідомості. З анамнезу відомо, що за три тижні до початку захворювання пацієнт переніс грип типу А.

Об'єктивне обстеження та неврологічний статус

Під час огляду пацієнта було виявлено порушення свідомості. Зокрема, показник за шкалою ком Глазго сягав 12 балів, чоловік не міг визначити дату та час, своє місцезнаходження, напрямку руху, а також просторові відношення між предметами та собою, утруднено орієнтувався щодо власної особистості. На поставлені запитання правильно не відповідав, мовлення було сплутане. Температура тіла підвищена до 39,8°C, артеріальний тиск — 135/90 мм рт. ст., частота дихання — 22 вдихи за хвилину. Шкірні покриви та слизові оболонки звичайного кольору, склери помірно гіперемовані. За аускультатії тони серця ясні, ритмічні, частота серцевих скорочень 105 уд./хв. Дихання везикулярне, додаткових дихальних шумів не спостерігається.

У пацієнта спостерігалась загальна гіперестезія на світлові, звукові та тактильні подразники. Тонус м'язів пароксизмально підвищується в кінцівках з обох боків внаслідок дії зовнішніх подразників. Очні щілини симетричні (D = S); зіниці округлі, симетричні (D = S); пряма

та співдружна реакція зіниць на світло збережена, симетрична. Спонтанний ністагм не спостерігається.

Окулоцефалічний рефлекс збережений в усіх площинах у межах норми. Активні рухи очних яблук перевірити неможливо через порушення свідомості. Мімічні м'язи відносно симетричні. Корнеальний рефлекс збережений. Ковтання не порушене. Тонус м'язів у кінцівках у межах норми, але наявне його пароксизмальне підвищення у відповідь на больові подразники.

Сухожильні та періостальні рефлекси були підвищені з обох боків, відносно симетричні (D = S); наявні патологічні кистьові рефлекси Россолімо–Вендеровича та Хоффмана з обох боків, позитивний рефлекс Бабінського на обох стопах. Черевні рефлекси, які мають важливе діагностичне значення, оскільки їх відсутність або зміна можуть вказувати на певні неврологічні захворювання, не простежуються з обох боків. Наявні слабкопозитивні менінгеальні симптоми: ригідність м'язів шиї (+), симптом Керніга, верхній і нижній симптоми Брудзинського.

Лабораторні дослідження

Пацієнту було виконано люмбальну пункцію. Ліквор витікає зі швидкістю 80 крапель/хв, безбарвний, прозорий, вміст білка — 0,7 г/л, цитоз — 18 клітин/мкл (лімфоцити), вміст глюкози — 3,6 ммоль/л, вміст хлоридів — 124 ммоль/л. Також було проведено ПЛР-дослідження ліквору на наявність таких збудників: *Toxoplasma gondii*, HSV-1/2, VZV, герпесвірус 6-го типу (HHV-6), CMV, EBV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*. Крім того, пацієнту провели експрес-тест на ВІЛ, який виявився негативним.

Загальні аналізи крові й сечі та біохімічне дослідження крові патологічних змін не підтвердили. Також пацієнту було виконано високоспецифічні дослідження, а саме аналіз крові на AQP4-IgG (антитіла до аквапорину-4), імуноглобуліни G до глікопротеїну мієліну олігодендроцитів (MOG-IgG), аналіз ліквору на олігоклональні смуги. Згадані тести виявилися негативними.

МРТ-дослідження головного мозку

Завдяки виконаному МРТ-дослідженню головного мозку візуалізовано множинні вогнища, переважно овоїдної та округлої форм, розташовані в глибокій білій речовині обох семіовальних центрів. Вогнища гіперінтенсивні

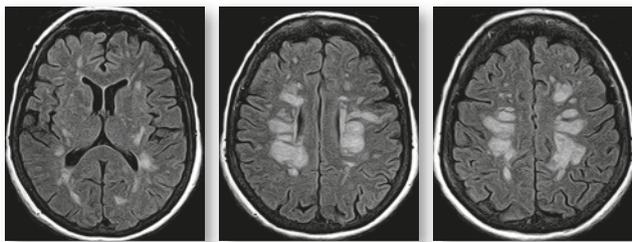


Рисунок 6. МРТ-зображення головного мозку пацієнта в режимі T2/Flair

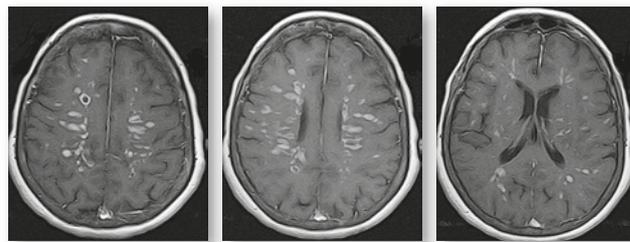


Рисунок 8. МРТ-зображення головного мозку пацієнта в режимі T1 із внутрішньовенним контрастуванням

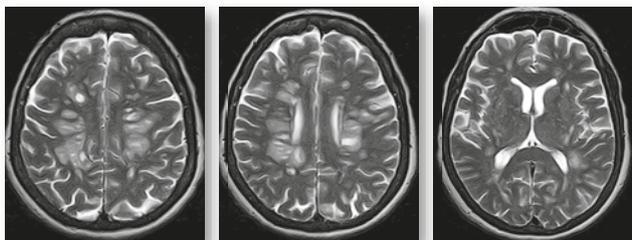


Рисунок 7. МРТ-зображення головного мозку пацієнта в режимі T2

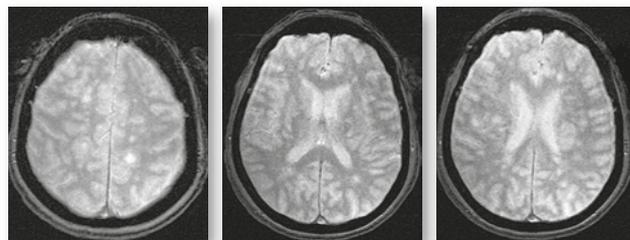


Рисунок 9. МРТ-зображення головного мозку пацієнта в режимі T2 GRE

в режимах T2/Flair і T2, поліморфні. Типовою клінічною ознакою, характерною для перебігу ГРЕМ, на відміну від РС, є те, що більшість запальних вогнищ накопичують контраст. На зображеннях у режимі T2 GRE не виявлено даних, які б могли свідчити про крововиливи в структурі вогнищ. МРТ-зображення головного мозку пацієнта в різних режимах, представлені на рисунках 6–9, підтверджують діагноз ГРЕМ.

Лікування

Як відомо, для ГРЕМ не існує стандартного лікування. Після проведення пульс-терапії метилпреднізолоном у дозуванні 1000 мг/добу протягом семи днів стан пацієнта значно поліпшився. У пацієнта відновилися свідомість, значно редукувалися загально мозкові та вогнищеві неврологічні симптоми. Для подальшого лікування та спостереження пацієнта було переведено до неврологічного відділення.

Висновки

Для ГРЕМ характерний гострий, однофазний перебіг захворювання, із подальшим регресом симптомів. Медичний прогноз у разі захворювання на ГРЕМ є доволі сприятливим для життя, хоча ймовірні залишкові вогнищеві неврологічні розлади. Проте в разі розвитку тяжких випадків цього захворювання можливий летальний кінець.

Важливими аспектами, на які варто звернути особливу увагу під час діагностики ГРЕМ, є:

- Раніше перенесене вірусне чи бактеріальне захворювання (наприклад, за кілька тижнів до початку розвитку ГРЕМ; рідше вакцинація).
- Гострий початок захворювання, зокрема з переважним превалюванням загально мозкових симптомів (головний біль, порушення свідомості, генералізовані судомні напади, менінгеальні симптоми); часто наявні вогнищеві симптоми без чіткої фокальності.
- Дані МРТ-досліджень головного мозку важливі для виявлення поліморфних вогнищ у глибокій білій речовині обох семіовальних центрів, причому їхня

локалізація в базальних ядрах і таламусах є досить типовою ознакою для ГРЕМ, що не характерне для клінічної картини перебігу РС. Важливо також зазначити, що в разі розвитку ГРЕМ більшість таких вогнищ накопичують контраст, що не притаманне захворюванню на РС.

- У разі дослідження ліквору в пацієнтів із ГРЕМ часто фіксують незначне чи помірне підвищення вмісту білка, а також невисокий лімфоцитарний плеоцитоз.
- Встановлення ГРЕМ інколи потребує диференційної діагностики з нейроінфекціями (особливо церебральним токсоплазмозом і гострим геморагічним лейкоенцефалітом — хворобою Херста) та демієлінізуювальними захворюваннями (РС; порушеннями зі спектра оптичного нейромієліту; захворюванням, пов'язаним з антитілами до мієлінового олігодендропроцитарного глікопротеїну).

Отже, діагноз ГРЕМ можливо підтвердити за умови встановлення відповідних анамнестичних даних (як-от перенесена інфекція чи вакцинація), характерної клінічної картини, типових змін на МРТ-зображеннях, без лабораторного встановлення інших патологій, які своєю чергою також можуть імітувати запальне демієлінізуювальне захворювання нервової системи.

Література

1. Hynson J.L., Kornberg A.J., Coleman L.T. et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001. Vol. 56, № 10. P. 1308–12.
2. Reindl M., Rostasy K. MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015. Vol. 2, № 1: e60. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000060.
3. Sarbu N., Shih R.Y., Jones R.V. et al. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2016. Vol. 36, № 5. P. 1426–47.
4. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet (Neurology)*. 2007. Vol. 6, № 9. P. 805–15.
5. Brilot F., Dale R., Selter R. et al. Antibodies to Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Children with Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Disease. *Ann Neurol*. 2009. Vol. 66 № 6. P. 833–42.

ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ оланзапіну в лікуванні пацієнтів із резистентними формами шизофренії

Резистентну до лікування шизофренію фіксують майже у 30 % пацієнтів із цим захворюванням, яке досі лишається суттєвим викликом для клініцистів. Застосування клозапіну для лікування таких пацієнтів є «золотим стандартом», хоча така терапія потребує ретельного гематологічного моніторингу. Натомість потенційною альтернативою може бути лікування оланзапіном у високих дозах. До вашої уваги представлено огляд статті В. Upadhyay et al. «High-dose olanzapine versus clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis» видання *Gen Hosp Psychiatry* (2025 Jul 9; 96:140–150), у якій наведено результати оновленого систематичного огляду та метааналізу даних порівняльної ефективності лікування оланзапіном у високих дозах і стандартної терапії клозапіном.

Для резистентної до лікування шизофренії (РЛШ) характерне збереження психотичних симптомів, попри адекватні курси лікування щонайменше двома різними антипсихотиками (Lally et al., 2016; Gannon et al., 2023). Такі пацієнти, як правило, мають суттєві функціональні порушення, що зумовлює необхідність невпинного пошуку ефективних терапевтичних стратегій (Zazueta et al., 2022).

«Золотим стандартом» лікування пацієнтів із РЛШ є клозапін, зважаючи на переконливі докази його вищої ефективності порівняно з антипсихотиками першого покоління. У міжнародних настановах із лікування пацієнтів із РЛШ клозапін рекомендовано як препарат вибору (Reitl et al., 2023; Wagner et al., 2023). Однак застосування цього засобу має певні практичні обмеження, зокрема через профіль небажаних реакцій, як-от агранулоцитоз, що потребує ретельного гематологічного моніторингу, седатія, гіперсаливація, метаболічні порушення, та ретельного титрування дози. Крім того, 40–70 % пацієнтів із РЛШ не досягають адекватної відповіді навіть за оптимізованого лікування клозапіном, що свідчить про нагальність потреби в пошуку ефективних альтернативних засобів лікування цієї категорії осіб (Johannsen et al., 2022; de Filippis et al., 2021).

Серед антипсихотиків другого покоління потенційною альтернативою для лікуванні осіб із РЛШ вважається оланзапін, особливо у дозах, що перевищують стандартні. Оланзапін має схожий із клозапіном фармакодинамічний профіль, зокрема мультирецепторний антагонізм, і за стандартних дозувань розглядається як препарат із нижчим ризиком розвитку екстрапірамідних симптомів, проте за високих доз цей ризик зростає (Turppainen et al., 2010).

Вивчаючи зв'язок «доза–ефект», було встановлено підвищення дії оланзапіну в дозах понад типовий діапазон (5–20 мг/добу), що свідчить про можливу більшу ефективність високих доз (20–45 мг/добу) у пацієнтів із резистентними формами захворювання (Gannon et al., 2023).

Порівняльну ефективність призначення високих доз оланзапіну та клозапіну пацієнтам із РЛШ досліджували у кількох випробуваннях, однак результати визнано суперечливими. Деякі дані дослідження вказують на зіставну ефективність, натомість інші підтверджують перевагу застосування клозапіну, особливо щодо зменшення ознак позитивних симптомів, резистентності до лікування, суїцидального мислення та загальних показників функціонування порівняно з іншими антипсихотиками (Meltzer et al., 2008; Asenjo Lobos et al., 2010).

У дослідженні САПЕ (фаза 2) було продемонстровано ефективність використання оланзапіну, подібну до такої для клозапіну, щодо зменшення загальних клінічних ознак захворювання, однак неспецифічно щодо пацієнтів із РЛШ. Профілі побічних ефектів двох препаратів суттєво різняться. За даними окремих досліджень, використання оланзапіну може бути пов'язане з виразнішим збільшенням маси тіла. Тоді як приймання клозапіну, як зазначають дослідники, асоціюється з ризиком агранулоцитозу, міокардиту та розвитку судом (Souza et al., 2013; Huhn et al., 2019).

Агранулоцитоз є доволі рідкісним, але серйозним побічним ефектом за використання антипсихотиків і найчастіше пов'язаний саме із використанням клозапіну. Терапія клозапіном спричиняє найбільший ризик цього ускладнення, потребуючи ретельного гематологічного моніторингу (Glocker et al., 2023; Rubio et al., 2024).

Мета представленого систематичного огляду і метааналізу — переглянути аналіз наявних даних щодо порівняння ефекту застосування оланзапіну у високих доз та клозапіну в чітко визначеній популяції пацієнтів із РЛШ. Автори порівнювали ефективність вказаних препаратів за різними векторами симптоматики, а також профілі їх переносимості та досягнуті функціональні результати для визначення практичної можливості застосування високих доз оланзапіну в пацієнтів із РЛШ, які не переносять клозапін або не досягають належної терапевтичної відповіді.

Матеріали та методи дослідження

Представлений огляд було проведено відповідно до формату рекомендацій PRISMA, прийнятих для систематичних оглядів і метааналізів та Кокранівського керівництва щодо систематичних оглядів (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021).

У межах дослідження було охоплено низку електронних баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library) від початку індексації до лютого 2025 року. Стратегія такого пошуку поєднувала терміни, пов'язані із шизофренією (зокрема, «treatment-resistant schizophrenia» та «treatment-refractory schizophrenia»), оланзапіном (як-от терміни «high dose», «dose escalation», «increased dose») і клозапіном.

Критерії включення публікацій до аналізу:

- Опис рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних / ретроспективних когортних досліджень, досліджень типу «випадок–контроль» або «дзеркальних» (mirror-imaging) досліджень (Lally et al., 2016).
- Учасники — дорослі пацієнти або діти з діагнозом шизофренії або шизоафективного розладу з акцентом на резистентності до фармакотерапії (Gannon et al., 2023).
- Пряме порівняння застосування оланзапіну у високих дозах (≥ 20 мг/добу) та клозапіну в будь-якому дозуванні (Zazueta et al., 2022).

Звіт про щонайменше один із таких результатів:

- оцінювання психопатологічних ознак, класифікованих як загальна психопатологія (Lally et al., 2016);
- загальні показники за шкалою позитивних і негативних симптомів (PANSS) або короткої шкали оцінювання психічного стану (BPRS); оцінювання позитивних симптомів (Gannon et al., 2023);
- показник за підшкалою PANSS для позитивних симптомів; оцінювання негативних симптомів (Zazueta et al., 2022);
- показник за підшкалою PANSS для негативних симптомів; показники частоти відповіді на терапію або розвитку побічних явищ;
- наявність даних для розрахунку величини ефекту (Wagner et al., 2023);
- окремий аналіз загальної симптоматики не проводили для уникнення дублювання із загальними балами (Peitl et al., 2023).

Критерії виключення:

- Опис випадків, оглядів, редакційних статей або тез конференцій (Lally et al., 2016).

- Застосування оланзапіну у високих дозах без безпосередньої оцінки (Gannon et al., 2023).
- Порівняння ефекту застосування препарату лише з прийманням плацебо або інших антипсихотиків без прямого порівняння оланзапіну та клозапіну (Zazueta et al., 2022).
- Недостатність належних даних про результати для включення до метааналізу (Peitl et al., 2023).

Зібрана інформація охоплювала такі дані:

- характеристики дослідження, зокрема їхній дизайн і тривалість (Lally et al., 2016);
- розмір вибірки, демографічні дані учасників (вік, стать, етнічна належність / раса, діагноз) (Gannon et al., 2023);
- схеми дозування оланзапіну та клозапіну, середні дози й тривалість лікування (Zazueta et al., 2022);
- показники за шкалою психопатологічних ознак, критерії відповіді, побічні явища (Peitl et al., 2023).

Психопатологічну симптоматику оцінювали за шкалами PANSS, BPRS і шкалою загального клінічного враження (CGI). Із-поміж побічних реакцій аналізували метаболічні ефекти (як-от збільшення маси тіла, рівень тригліцеридів), неврологічні ефекти (наприклад, екстрапірамідні симптоми) та випадки припинення лікування через розвиток небажаних явищ.

Для оцінювання неперервних результатів фіксували середні значення та стандартні відхилення; для дихотомічних — кількість подій і загальну кількість учасників у кожній групі.

Ризик упередженості в РКД оцінювали за допомогою інструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 (Higgins et al., 2011). Дослідження класифікували як пов'язані з «низьким ризиком», «певними занепокоєннями» або «високим ризиком» упередженості. Якість нерандомізованих досліджень оцінювали за шкалою Ньюкасл-Оттава (NOS) за трьома векторами: відбір, порівняльність та оцінювання результатів.

Максимальна оцінка становила 9 балів; за 7–9 балів дослідження вважали високоякісними, 4–6 балів — середньої якості, 0–3 бали — низької якості (Lo et al., 2014).

Статистичний аналіз виконували із застосуванням пакета «meta» для R версії 4.4.1. Для неперервних результатів розраховували середні різниці (MD) із 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Зокрема, застосовували моделі з фіксованими та випадковими ефектами.

Основною вважали модель випадкових ефектів (метод ДерСимоніана та Лейрда), зважаючи на очікувану клінічну та методологічну гетерогенність. Статистично гетерогенність оцінювали за показником I^2 : 0–40 % (може бути неважливою); 30–60 % (помірна гетерогенність); 50–90 % (суттєва гетерогенність); 75–100 % (значна гетерогенність). Також використовували χ^2 -тест: за значень $p < 0,10$ гетерогенність вважали статистично значущою.

Упередженість публікацій оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм і тесту Еггера. Аналізи чутливості виконували через послідовне виключення окремих досліджень для оцінювання їх впливу на сумарний результат.

У попередньо визначених підгрупових аналізах зіставляли такі категорії:

- дорослі та педіатричні пацієнти;

- пацієнти з резистентністю до лікування і чутливі до терапії;
- дослідження з використанням високих (≥ 30 мг/добу) і нижчих (20–29 мг/добу) доз оланзапіну.

Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$ (за винятком тестування на гетерогенність).

Результати дослідження

Після пошуку та ретельного відбору 12 досліджень увійшли до якісного синтезу та 11 — до кількісного метааналізу. Одне дослідження було виключене з кількісного синтезу через недостатність числових даних.

Опис аналізованих досліджень

Оцінюючи результати 12 робіт, у яких порівнювали ефективність оланзапіну та клозапіну для лікування пацієнтів із шизофренією, дослідження проводили в Німеччині ($n = 3$), США ($n = 3$), Італії ($n = 1$), Угорщині / Південній Африці ($n = 1$), Японії ($n = 1$) і міжнародних європейських центрах ($n = 1$).

Тривалість спостережень варіювала від 8 тижнів до 10 років, здебільшого — це 12–26 тижнів. Розмір вибірки коливався від 15 до 64442 учасників, а результати аналізу наймасштабнішої вибірки описані Y.T. Jo et al. (2021).

Середній вік пацієнтів у групах спостереження становив 15,3–41,8 року. Одне з досліджень було присвячене виключно аналізу відповідної фармакотерапії і дітей і підлітків (віком 10–18 років), у решті досліджень аналізували популяції дорослих осіб (Kumra et al., 2008).

У тих дослідженнях, де вік і стать були вказані, переважали чоловіки (60–95 %). Етнічний склад варіював: у деяких дослідженнях переважали представники європеїдної раси (47,9–95,6 %), в інших — афроамериканці та особи африканського походження (15,8–46,6 %). Популяція досліджень охоплювала пацієнтів із загальною формою захворювання, РЛШ, шизофренією, рефрактерною до нейролептиків, а також осіб, які припинили попередню терапію антипсихотиками. S. Kumra et al. (2008) досліджували представників дитячої популяції з рефрактерною шизофренією.

Діапазон дозувань

У систематичному огляді В. Upadhyay et al. наведено діапазони дозувань оланзапіну, які варіювали від 5 до 45 мг/добу, а середні дози зазвичай становили 16–34 мг/добу (таблиця). Крім того, у декількох спостереженнях, зосереджених на популяції пацієнтів із резистентністю до лікування, було зафіксовано призначення вищих доз (до 30–45 мг/добу). Дозування клозапіну варіювало в межах від 25 до 900 мг/добу, причому переважно застосовували середні дози 200–565 мг/добу. Н.У. Meltzer et al. (2008) повідомили про найвищу середню дозу клозапіну (564 мг/добу) для пацієнтів із резистентністю до лікування.

Ризик упередженості та оцінка якості досліджень

За висновками аналізу було виявлено, що більшість досліджень мали низький ризик упередженості за доменами D1 (процес рандомізації) та D2 (відхилення від запланованих втручань). А за доменом D3 (немає даних

результатів) п'ять досліджень були оцінені як пов'язані з «певними сумнівами», а одне — із «високим ризиком» (Naber et al., 2005).

Рівень загального оцінювання підтверджено для двох досліджень — низький ризик упередженості за всіма доменами (Kumra et al., 2008; Meltzer et al., 2008). Одне дослідження отримало загальну оцінку «високий ризик», натомість для решта спостережень продемонстровано «певні сумніви» (Naber et al., 2005).

За шкалою NOS було зафіксовано належну методологічну якість дослідження, із балами від 7 із 9 до 8 із 9. Дослідження Y.T. Jo et al. (2021) отримало найвищий бал (8 із 9), натомість дослідження M. Watanabe et al. (2024) і відкрите розширене дослідження S. Kumra et al. (2008) отримали 7 із 9 балів.

Статистичне узагальнення

Загальні психопатологічні ознаки. Аналізуючи загальну психопатологічну симптоматику, В. Upadhyay et al. використовували такі інструменти діагностики, як PANSS для оцінювання симптомів шизофренії за позитивною, негативною та загальною психопатологічною підшкалами; BPRS (для уніфікованого кількісного оцінювання психопатологічних симптомів, зокрема наявність ознак депресії, тривожних розладів, галюцинацій і незвичної поведінки); CGI (для визначення тяжкості захворювання лікарем [CGI-S] та динаміки поліпшення стану пацієнта з часом [CGI-I]).

Використовуючи графічну візуалізацію (метод Forest plot), автори представили метааналіз психопатологічних симптомів із загальними показниками за PANSS і BPRS. На прикладі фіксованої моделі ефектів було встановлено статистично значущу різницю на користь застосування клозапіну (MD = -4,06; 95 % ДІ від -5,46 до -2,67). Втім, за даними аналізу за моделлю випадкових ефектів, не виявлено значущої різниці між призначеним лікуванням (MD = -2,50; 95 % ДІ від -6,53 до 1,53).

Зафіксовано високий рівень гетерогенності ($I^2 = 87$ %; $p < 0,01$), що вказує на значну варіабельність між даними досліджень. Наприклад, у дослідженні J.Р. McEvoy et al. (2006) підтверджено найбільший ефект на користь клозапіну (MD = -10,70; 95 % ДІ від -12,93 до 8,47), тоді як R.М. Moresco et al. (2004) повідомили про найвищу ефективність за використання оланзапіну (MD = -15,0; 95 % ДІ від -37,67 до 7,67), попри широкий діапазон довірчих інтервалів.

Оцінюючи рівень публікаційного упередження щодо результатів опису загальних психопатологічних ознак, В. Upadhyay et al. (2025) виявили помірну асиметрію з нерівномірним розподілом досліджень щодо центральних оцінок ефекту. Зокрема, одне дослідження з великим від'ємним середнім значенням (до -20) було виокремлене як межове. На думку дослідників, така асиметрія може вказувати на наявність публікаційного упередження або ефекту обмежених досліджень, що могло призвести до високої гетерогенності ($I^2 = 87$ %) і мати вплив на інтерпретацію результатів метааналізу.

Позитивна симптоматика. За даними аналізу позитивних симптомів захворювання за підшкалою позитивних симптомів PANSS, підтверджено значні переваги

Таблиця. Схеми дозування оланзапіну та клозапіну в дослідженнях ефективності лікування пацієнтів із шизофренією

Дослідження	Діапазон доз оланзапіну	Середня доза оланзапіну	Діапазон доз клозапіну	Середня доза клозапіну
Bender et al. (2006)	5–25 мг/добу	17,2 мг/добу	100–400 мг/добу	216,2 мг/добу
Bitter et al. (2004)	5–25 мг/добу	16,7 мг/добу	100–500 мг/добу	223 мг/добу
Kumra et al. (2008) ВРД	До 30 мг/добу	Не вказано	Не вказано	480 мг/добу (для підгрупи, переведеної з приймання оланзапіну)
Kumra et al. (2008) РКД	5–30 мг/добу	26,2 ± 6,5 мг/добу	25–700 мг/добу	403,1 ± 201,8 мг/добу
McEvoy et al. (2006)	7,5–30 мг/добу	23,4±7,9 мг/добу	300–900 мг/добу	332,1 ± 156,9 мг/добу
Meltzer et al. (2008)	25–45 мг/добу	34 мг/добу	300–900 мг/добу	564 мг/добу
Moresco et al. (2004)	5–25 мг/добу	18,3 ± 0,5 мг/добу	100–400 мг/добу	325,4 ± 9,7 мг
Naber et al. (2005)	5–25 мг/добу	16,2±4,8 мг/добу	100–400 мг/добу	209 ± 91 мг
Jo et al. (2021)	Не вказано	Не вказано	Не вказано	Не вказано
Tollefson et al. (2001)	15–25 мг/добу	20,5 мг/добу (перші 8 тижнів) 30,4 мг/добу (9–14 тижні)	200–600 мг/добу	401,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 526,6 мг/добу (9–14 тижні)
Volavka et al. (2002)	10–40 мг/добу	19,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 30,4 мг/добу (9–14 тижні)	200–800 мг/добу	401,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 526,6 мг/добу (9–14 тижні)
Watanabe et al. (2024)	>20 мг/добу	31,1 мг/добу (мінімальна доза) 33,9 мг/добу (максимальна доза)	Не вказано	314 мг/добу (мінімальна доза) 349 мг/добу (максимальна доза)

Примітки: ВРД — відкрите розширене дослідження; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

Адаптовано згідно з B. Upadhyay et al. High-dose olanzapine versus clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2025. Jul 9; 96:140–150.

клозапіну у фіксованій моделі ефектів (MD = -2,14; 95 % ДІ від -2,65 до -1,63) та в моделі випадкових ефектів (MD = -1,30; 95 % ДІ від -2,52 до -0,08).

Гетерогенність аналізованих результатів була помірною ($I^2 = 61\%$, $p = 0,02$). Найбільшу різницю зафіксували J.P. McEvoy et al. (2006): MD = -2,00; 95 % ДІ від -2,89 до -1,11. Тоді як R.M. Moresco et al. (2004) не виявили значущої переваги щодо отриманого клінічного ефекту за використання клозапіну (MD = -3,40; 95 % ДІ від -8,10 до 1,30).

Негативна симптоматика. У межах оцінювання негативних симптомів шизофренії (за підшкалою PANSS) фіксована модель ефектів продемонструвала невелику, але значущу перевагу клозапіну (MD = -1,61; 95 % ДІ від -2,04 до -1,18). Однак аналіз за моделлю випадкових ефектів не підтверджено статистично значущих відмінностей між призначеним лікуванням (MD = 0,21; 95 % ДІ від -1,96 до 2,38).

Рівень гетерогенності був значуще високим ($I^2 = 98\%$; $p < 0,01$). J.P. McEvoy et al. (2006) зазначили як найефективніше застосування клозапіну (MD = -4,60; 95 % ДІ від -5,17 до -4,03), натомість Н.У. Meltzer et al. (2008) повідомили про значущу перевагу використання оланзапіну (MD = 2,70; 95 % ДІ 1,94–3,46).

Оцінювання за шкалами BPRS та CGI. За висновками В. Upadhyay et al. (2025), результати аналізу показників за BPRS засвідчили невелику, але значущу перевагу застосування клозапіну у фіксованій моделі ефектів (MD = -1,29; 95 % ДІ від -2,13 до -0,45), але без значущої різниці в моделі випадкових ефектів (MD = -0,35; 95 % ДІ від -2,99 до 2,30). Водночас, як зазначають дослідники, спостерігалася доволі висока гетерогенність результатів ($I^2 = 84\%$; $p < 0,01$).

Результати графічної візуалізації за допомогою методу «Forest plot» показників за шкалою CGI (тяжкість і поліпшення стану — CGI-S і CGI-I) не підтвердили значущих відмінностей між призначеним лікуванням як у фіксованій моделі (MD = -0,09; 95 % ДІ від -0,20 до 0,02), так і в моделі випадкових ефектів (MD = -0,00; 95 % ДІ від -0,37 до 0,37).

Попри високу гетерогенність ($I^2 = 80\%$; $p < 0,01$), результати окремих досліджень групували як близькі до нуля, що свідчить про схожі клінічні враження за використання обох препаратів.

Ефекти медикаментозної терапії в окремих популяціях. В одному з розглянутих досліджень за участю дітей і підлітків із рефрактерною шизофренією було зафіксовано значно вищі показники відповіді на терапію клозапіном (66 %) порівняно з оланзапіном (33 %) (Kumra et al., 2008, РКД). За даними відкритого розширеного дослідження встановлено, що 70 % пацієнтів, які не відповідали на лікування оланзапіном (середня доза 26,2 мг/добу), згодом позитивно відреагували після переходу на клозапін (Kumra et al., 2008).

У масштабному національному когортному дослідженні діапазони доз оланзапіну не були чітко вказані; група учасників, які приймали оланзапін, імовірно, охоплювала осіб, яким препарат призначали у високих дозах, — з огляду на спостереження переважно пацієнтів зі стійкими формами захворювання (Jo et al., 2021).

Як зазначають автори, лікування оланзапіном було пов'язане з вищими показниками виживання для пацієнтів, госпіталізованих із психічними розладами, порівняно з використанням клозапіну (відношення ризиків 0,615), водночас часто застосовували декілька антипсихотиків перед початком терапії клозапіном.

Небажані побічні реакції. Застосування клозапіну або оланзапіну для лікування осіб із шизофренією супроводжувалося значними метаболічними ефектами. Наприклад, Н.У. Meltzer et al. (2008) повідомили про більш значний приріст ваги на тлі призначення оланзапіну порівняно з клозапіном (7,2 проти 1,6 кг; $p = 0,01$). У більш ранньому дослідженні пацієнти, які отримували високі дози оланзапіну (30–45 мг/добу), мали виразніші метаболічні порушення та збільшення маси тіла порівняно з прийманням клозапіну, що підтверджувало цю тенденцію (Kelly et al., 2003).

У РКД S. Kumra et al. (2008) встановлено, що обидва види лікування були пов'язані зі значними метаболічними змінами: застосування клозапіну спричинило розвиток гіпертригліцеридемії у 71 % пацієнтів і переддіабету в 29 % осіб до 24-го тижня від початку терапії.

Лікування клозапіном частіше супроводжувалося сонливістю та запамороченням, тоді як оланзапін мав більш позитивний профіль переносимості з нижчим рівнем припинення терапії через розвиток небажаних побічних реакцій — 4 проти 14 % (Bitter et al., 2004; Tollefson et al., 2001).

Обговорення

Систематизуючи дані 12 досліджень і порівнюючи результати лікування оланзапіном у високих дозах і клозапіну пацієнтам із РЛШ, клозапін був ефективнішим щодо зменшення ознак позитивних симптомів захворювання та поліпшення загального функціонування, особливо в дитячій популяції.

Тоді як застосування високих доз оланзапіну може сприяти порівняно кращим результатам з огляду на динаміку загальних психопатологічних ознак, проте воно пов'язане з виразнішим збільшенням маси тіла. Важливо, що для обох препаратів показники щодо частоти припинення лікування є подібними, проте вони мають різні профілі переносимості.

Дані порівняльної ефективності та переносимості оланзапіну у високих дозах і клозапіну в пацієнтів із РЛШ на підставі комплексного аналізу даних 12 досліджень, засвідчили складну картину з важливими клінічними наслідками. Аналізовані дослідження суттєво відрізнялися за методологією, характеристиками популяцій і стратегіями дозування.

Особливо важливою із цього погляду є дослідження Н.У. Meltzer et al. (2008) є, автори якого повідомляють про застосування найвищої середньої дози оланзапіну (34 мг/добу) порівняно зі значною дозою клозапіну (564 мг/добу). Попри оптимізацію дозувань, обидва види лікування забезпечували зіставні позитивні зміни щодо динаміки психопатологічних проявів.

Водночас для клозапіну було продемонстровано деякі переваги, зокрема щодо показників за шкалою оцінювання функціонування (GAF), а саме за психологічними, соціальними та професійними ознаками (діапазон від 0 до 100 балів).

У цьому контексті «результати глобального функціонування» відображають саме багатовимірне оцінювання повсякденного функціонування та виконання соціальних ролей, а не лише симптоматичних показників.

Як зазначають В. Upadhyay et al., важливість задокументованого Н.У. Meltzer et al. (2008) порівняно більшого приросту маси тіла за використання оланзапіну (7,2 проти 1,6 кг), що свідчить про ключові відмінності між препаратами щодо впливу на метаболізм.

У дослідженні S. Kumra et al. (2008,) за участю педіатричної популяції отримано переконливі докази щодо переваги застосування клозапіну за рефрактерної шизофренії з раннім дебютом. Частота позитивної відповіді на клозапін становила 66 проти 33 % у разі застосування високих доз оланзапіну. Зокрема, 70 % пацієнтів, які не мали терапевтичного ефекту за призначення оланзапіну, надалі позитивно реагували на клозапін. Це може означати, що клозапін залишається препаратом вибору для лікування пацієнтів із резистентними формами захворювання у підлітків, попри значні метаболічні ризики застосування кожного із препаратів.

Результати метааналізу В. Upadhyay et al. узгоджуються з висновками J.S. Souza et al. (2013), які підтвердили, що клозапін мав переваги в результатах лікування за окремими підшкалами PANSS. Втім, загальні показники за цією шкалою свідчать про подібну ефективність застосування як оланзапіну, так і клозапіну.

Такий розподіл свідчить про домен-специфічну перевагу застосування клозапіну, особливо щодо основних симптомів шизофренії. Натомість результати впливу на загальне функціонування були схожими для кожної з аналізованих стратегій лікування. Ефективність лікування, згідно з якою відмінності визначаються за певними доменами, а не за загальною оцінкою, свідчить про важливість аналізу окремих показників, а не лише інтегральних висновків.

Як зазначають L. Gannon et al. (2023), ефективність лікування оланзапіном у високих дозах не поступалася такій за використання клозапіну в межах чотирьох РКД, проте було продемонстровано перевагу клозапіну в дослідженні з подвійним сліпим перехресним дизайном.

Це узгоджується з висновком В. Upadhyay et al. про те, що загальна доказова база підтверджує застосування клозапіну як «золотого стандарту» в пацієнтів із РЛШ, але для осіб із обмеженою можливістю приймання клозапіну призначення високих доз оланзапіну є виправданим альтернативним підходом.

Ключовим результатом низки досліджень є потенційна дозозалежна ефективність лікування оланзапіном пацієнтів із РЛШ. Дані досліджень, у яких аналізували ефект застосування вищих доз оланзапіну (≥ 30 мг/добу), послідовно демонстрували кращі результати порівняно зі стандартним дозуванням. Такий контраст щодо даних пацієнтів із нерезистентною шизофренією, свідчить про те, що зв'язок «доза-відповідь» для оланзапіну є менш явним. Середні дозування оланзапіну в аналізованих дослідженнях варіювали від 16,2 до 33,6 мг/добу, що значно перевищує типовий клінічний діапазон дозування.

Дози лікування клозапіном значно різнилися в межах проведених досліджень (209–564 мг/добу). Водночас у деяких спостереженнях повідомлялось про застосування потенційно субтерапевтичних доз. Такі розбіжності дозувань, імовірно, призвели до гетерогенності результатів і ускладнили прямі порівняння.

Еголанза

о л а н з а п і н

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



— *«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»*

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.



У дослідженнях, де обидва препарати застосовували в оптимальних дозуваннях, переваги лікування клозапіном були більш значущими, що акцентує на потребі у використанні адекватної дози для коректного порівняння ефективності (Leucht et al., 2013).

Y.T. Jo et al. (2021) у масштабному реєстровому дослідженні запропонували важливий практичний погляд, наголошуючи на більшій ефективності за використанні оланзапіну, зважаючи на показники госпіталізації. Однак це спостереження потребує обережної інтерпретації через природний дизайн та упередження вибору плану лікування в клінічній практиці, де клозапін часто призначали пацієнтам із тяжчим перебігом захворювання після численних невдалих курсів терапії.

У нещодавньому «дзеркальному» дослідженні описано переваги застосування клозапіну порівняно з високодозовим оланзапіном у пацієнтів із РЛШ, як-от суттєве зменшення потреби в обмежувальних втручаннях (Watanabe et al., 2024).

Застосування клозапіну в лікуванні підлітків із РЛШ сприяло більш виразним перевагам, ніж у дорослих пацієнтів (Kumra et al., 2008). Хоча в дослідженнях за участю пацієнтів із непереносимістю лікування, а не справжньою резистентністю, відмінності щодо ефективності були менш помітними (Bitter et al., 2004; Naber et al., 2005).

Автори також не відкидають можливості впливу етнічних і демографічних чинників на результати кінцевих висновків досліджень. Із-поміж пацієнтів груп спостереження у більшості досліджень переважали особи європеїдної раси (47,9–96,7 %) з обмеженою часткою представників інших етнічних груп.

Тоді як дані дослідження M. Watanabe et al. (2024) за участю виключно японських пацієнтів, продемонстрували чітку перевагу застосування клозапіну, що порушує питання про можливі фармакогенні чинники, що визначають відповідь на лікування.

Профілі побічних ефектів вказаних препаратів суттєво різняться. Наприклад, лікування клозапіном було пов'язане зі значуще вищою частотою седації, запаморочення та гіперсалівації (Bitter et al., 2004).

А за призначення оланзапіну в пацієнтів спостерігалася краща загальна переносимість з істотно нижчою частотою припинення лікування через розвиток побічних явищ: 4 проти 14 % (Tollefson et al., 2001). Хоча вибір оланзапіну як засобу терапії може асоціюватися з метаболічними ефектами, особливо за високих дозувань.

H.Y. Meltzer et al. (2008) зафіксували виразніше збільшення маси тіла в разі застосування оланзапіну порівняно з клозапіном, що суперечить загальному уявленню про клозапін як проблемніший засіб у метаболічному аспекті. Лікування кожним із препаратів було пов'язано з випадками метаболічних порушень у дітей і підлітків, зокрема розвитком гіпертригліцеридемії у 71 % підлітків, які отримували клозапін, та переддіабету в 29 % підлітків на 24-му тижні терапії (Kumra et al., 2008, РКД).

Для інтерпретації результатів важливими є методологічні аспекти розглянутих досліджень. Більшість із них були відносно короткими (8–28 тижнів). Лише в роботі Y.T. Jo et al. (2021) представлено дані довгострокового лікування, а саме упродовж 10 років.

Власне, це обмежує розуміння довготривалої ефективності та накопичених побічних ефектів упродовж клінічно значущих періодів лікування. Термін «терапевтична резистентність» трактувався по-різному — від без відповіді за використання лише одного антипсихотика в окремих дослідженнях до більш жорстких критеріїв у визначенні цього стану в інших.

Така неоднорідність ускладнює процес міждослідних порівнянь й частково може пояснювати непослідовність щодо отриманих результатів. До того ж більшість спостережень фінансували фармацевтичні компанії, що також викликає занепокоєння щодо потенційної упередженості в результатах звітів. Застосування варіативних інструментів оцінювання (різні підшкали, визначення відповіді та функціональних показників) створює труднощі для узагальнення даних.

Нагальною також є потреба в проведенні довгострокових порівняльних досліджень з адекватним дозуванням кожного з розглянутих препаратів для глибокого розуміння питань тривалої ефективності та кумулятивних побічних реакцій. Результати досліджень, у яких безпосередньо вивчали предиктори диференційованої відповіді на лікування клозапіном проти застосування оланзапіну у високих дозах, можуть стати корисними для розроблення персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із РЛШ. Задля уточнення зв'язку між дозою та ефектом необхідні також дослідження щодо застосування оптимальних стратегій дозування, зокрема оланзапіну в пацієнтів із РЛШ, (Krakowski et al., 2014).

Особливої уваги потребує вивчення згаданого питання в групах пацієнтів із РЛШ, зокрема в геріатрії. Результати проведених досліджень із фармакогеномним аналізом допомогли б виявити специфічні генетичні маркери, що прогнозують відмінності у відповіді або переносимості цих препаратів.

Висновки

Оланзапін у високих дозах можна вважати альтернативним засобом з іншим профілем терапевтичної ефективності та ризиків, а також загальним позитивним результатом застосування. З огляду на тенденції динаміки позитивних і негативних симптомів клозапін лишається ефективним варіантом лікування пацієнтів із РЛШ.

Результати представленого метааналізу підтверджують важливість поетапного підходу до лікування осіб із шизофренією, а саме призначення клозапіну як «золотого стандарту», а для пацієнтів з обмеженими можливостями його застосування — оланзапіну у високих дозах.

Лікування кожним із зазначених препаратів потребує ретельного моніторингу метаболічних побічних ефектів. Рішення щодо вибору засобу фармакотерапії клініцисти мають приймати індивідуально, зважаючи на особливості симптоматики, попередньої відповіді на лікування, схильності до побічних ефектів і вподобань пацієнта. Для оптимізації стратегій лікування пацієнтів із РЛШ потрібні подальші дослідження.

Підготувала **Наталія Савельєва-Кулик**

①

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ із нейропатичним болем на первинній ланці допомоги

Через глобальне старіння населення, підвищення захворюваності на цукровий діабет, поліпшення виживаності пацієнтів онкологічного профілю спостерігається підвищення поширеності нейропатичного болю. Попри значну кількість наявних нині фармакологічних препаратів для лікування пацієнтів зі згаданим видом болю, вибір адекватних терапевтичних підходів часто викликає в клініцистів серйозні труднощі. До вашої уваги представлено огляд клінічної настанови з лікування пацієнтів із нейропатичним болем на первинній ланці допомоги, яку розробили фахівці Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2025).

Лікування нейропатичного болю на первинній ланці медичної допомоги передбачає оцінювання стану пацієнта, діагностування та призначення відповідних препаратів першої лінії, як-от антидепресанти та протинападкові препарати. Зокрема, для досягнення стійкого терапевтичного ефекту важливо брати до уваги першопричину болю та за потреби призначати психологічну підтримку. Фахівці первинної ланки насамперед мають встановити, чи дійсно біль є нейропатичним, тобто виникає внаслідок ураження нервової системи. Для цього необхідно використовувати валідовані інструменти оцінювання больових відчуттів, визначати інтенсивність та характер болю, а також наявність можливих супутніх станів (тривожність, депресія тощо).

Ці рекомендації розроблено для лікарів первинної ланки медичної допомоги щодо призначення фармако-терапії пацієнтам із нейропатичним болем перед тим, як вони будуть скеровані до профільних фахівців.

На рисунку зображено алгоритм лікування пацієнтів із нейропатичним болем.

Особливості нейропатичного болю та його поширеність

Як відомо, нейропатичному болю притаманні значущі відмінності від больових відчуттів, які виникають у разі запалення. Ноцицептивний біль розвивається внаслідок ушкодження тканин, а нейропатичний — через ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи, що можуть бути наслідками ураження нервів (нейропатії) внаслідок травм або певних станів. Поширеність нейропатичного болю варіюється та оцінюється в межах 6–8 % ураження у загальній популяції.

Від 35 до 70 % пацієнтів, що звертаються по допомогу до сімейного лікаря, мають прояви нейропатичного болю. Більшість випадків нейропатичного болю вдається

успішно лікувати на первинній ланці надання медичної допомоги.

Розпізнавання та діагностування нейропатичного болю

Поширеними причинами нейропатичного болю є:

- цукровий діабет (1-го та 2-го типів);
- оперізувальний лишай (*Herpes zoster*);
- невралгія трійчастого нерва;
- післяопераційний період (після операції з приводу грижі);
- хронічні проблеми з хребтом (ішіалгія, біль у шії чи попереку);
- супутні злоякісні новоутворення або інші невиявлені патології.

Нейропатичний біль є серйозною проблемою, яка потребує пильної уваги та ефективного лікування. Скерування пацієнта до профільного фахівця слід розглянути, якщо відбувається стрімке наростання больового синдрому; нейропатичний біль значно обмежує повсякденну активність хворого (догляд за собою, загальні завдання та потреби, міжособистісні взаємодії та стосунки, мобільність і сон); спостерігається посилення тяжкості захворювання на тлі ураження нервової структури.

У таблиці 1 наведено можливі причини болю за синдромом кінського хвоста, спричиненого стисканням нервових корінців у каудальному відділі спинного мозку.

Лабораторні дослідження

Раннє виявлення та правильна діагностика є ключовими для поліпшення якості життя пацієнтів із нейропатичним болем. У разі виникнення сумнівів щодо причин нейропатичного болю рекомендовано виконати такі початкові дослідження для визначення: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), вмісту С-реактивного білка

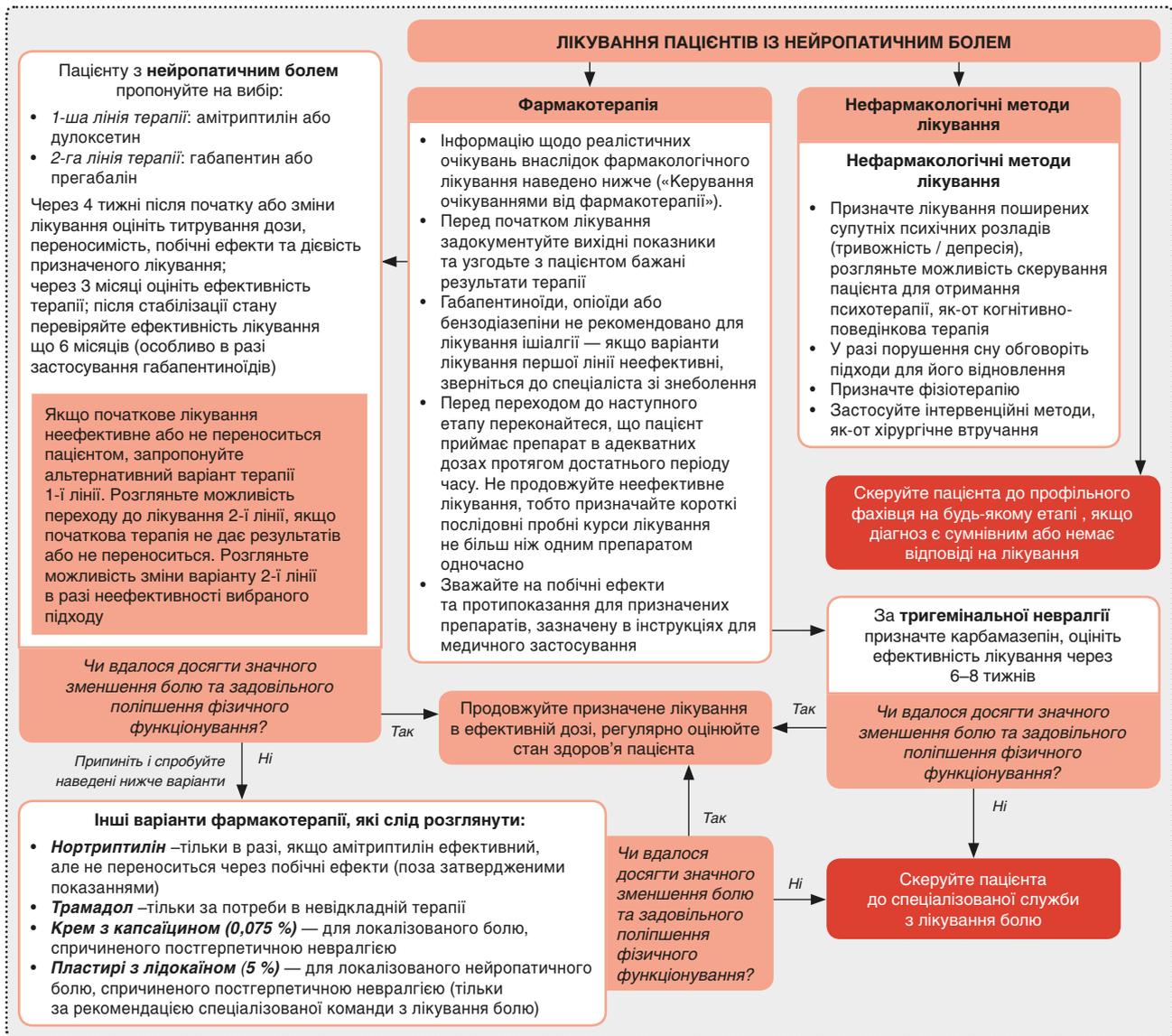


Рисунок. Алгоритм лікування пацієнтів із нейропатичним болем

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

(СРБ), рівня глюкози в крові натще, тест на толерантність до глюкози, рівня вітаміну В12 і фолатів, концентрації сечовини та електролітів, функції щитоподібної залози; оцінювання печінкових функцій і загальний аналіз крові.

Симптоми нейропатичного болю

- Для нейропатичного болю характерні:
- спонтанні або спричинені постійним або періодичним болем відчуття;
 - часто посилюється наприкінці дня;
 - може посилюватися під впливом тепла, холоду або зовнішніх подразників — навіть від носіння одягу або контакту з постільною білизною.

Збір анамнезу

Щоб краще зрозуміти природу болю, необхідно уважно вислухати скарги пацієнта. Нейропатичний біль часто відчувається як стріляючий, колючий або пекучий, що супроводжується поколюванням, онімінням чи іншими змінами відчуттів. Багато видів болю, які виникають

за класичних не нейропатичних станів (остеоартрит або онкопатологія), можуть мати ознаки нейропатичного болю. Крім того, больовим синдромом, за яких пацієнти не відповідають на терапію традиційними анальгетиками (парацетамолом, нестероїдними протизапальними препаратами [НПЗП] та слабкими опіоїдами), можуть бути притаманні елементи нейропатичного болю. Насамперед слід розглянути можливість використання валідованих інструментів, наприклад шкали оцінювання нейропатичних симптомів і ознак (S-LANSS) або опитувальника для визначення нейропатичного компонента болю (PDQ) для діагностування нейропатичного болю. Для визначення інтенсивності болю та його впливу на повсякденне життя корисний короткий опитувальник з оцінювання болю (VPI).

За нейропатичного болю можуть бути наявні: алодинія — біль, спричинений нешкідливим подразником (наприклад, дотиком, тиском, теплом); дизестезія — аномальне, часто неприємне або хворобливе відчуття, що виникає внаслідок порушення чутливості шкіри або слизових оболонок; гіперестезія — підвищена чутливість до дотиків;

Таблиця 1. Причини болю за синдрому кінського хвоста (cauda equina syndrome)

Захворювання, що супроводжується нейропатичним болем	Причини, що потребують невідкладного лікування	Причини, що не потребують невідкладного лікування
Синдром кінського хвоста (cauda equina syndrome)	Інфекція	Метаболічні причини, як-от надмірне вживання алкоголю або дефіцит вітамінів
	Онкологічне захворювання	Фантомний біль у кінцівках
	Травми	Післяопераційний період
		Токсичність ліків, наприклад за хіміотерапії
	Ідіопатичний біль	

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

Таблиця 2. Схема перехресного титрування дози

Крок титрування	Доза до переведення	Тиждень 1-й	Тиждень 2-й	Тиждень 3-й	Тиждень 4-й	Тиждень 5-й	Тиждень 6-й
Відміна амітриптиліну / нортриптиліну	75 мг/добу	50 мг/добу	40 мг/добу	25 мг/добу	10 мг/добу	–	–
Введення дулоксетину	–	30 мг/добу	30 мг/добу	60 мг/добу	60 мг/добу	60 мг/добу	60 мг двічі на добу (за потреби)

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

гіпералгезія — підвищена реакція на подразник, що спричиняють біль. Характерні також такі супутні симптоми, як зниження активності (у 65 % пацієнтів), порушення сну (у 60 %), депресія (у 34 %), тривожність (у 25 %).

Лікування

Профілактика та терапія на ранніх стадіях захворювання

У разі наявності в пацієнта цукрового діабету слід забезпечити оптимальний контроль глікемії, щоб мінімізувати розвиток периферичної діабетичної нейропатії. Пацієнтам з оперізувальним лишаєм доцільно призначити препарати для лікування нейропатичного болю в гострій фазі; хоча їхня ефективність не доведена, вони можуть зменшити виразність симптомів постгерпетичної невралгії.

Принципи лікування та реалістичність очікувань щодо фармакотерапії

Лікування пацієнтів із нейропатичним болем має базуватися на застосуванні цілісної біопсихосоціальної моделі, яка охоплює вирішення психологічних і соціальних проблем. Якщо діагноз є сумнівним, слід розглянути можливість раннього скерування до вузькопрофільного фахівця.

Важливо, щоб лікарі, які призначають відповідні терапевтичні заходи, та пацієнти мали реалістичні очікування щодо лікування нейропатичного болю та приділяли належну увагу розвитку навичок самоконтролю в поєднанні з фармакотерапевтичними втручаннями. Перед початком лікування пацієнта з нейропатичним болем слід узгодити та задокументувати очікувані результати лікування (зменшення інтенсивності / полегшення болю та поліпшення функціонування). Такий пацієнт має усвідомлювати, що анагетика для лікування нейропатичного болю навряд чи забезпечать повну редукцію больового синдрому, проте застосування успішного пробного курсу має забезпечити поліпшення способу життя, повсякденної діяльності, якості сну, соціальної залученості та помітне зменшення інтенсивності симптомів. Пацієнти, які досягають належного полегшення болю, часто відчують поліпшення в інших сферах

життя (фізичний і психологічний стан, сон, настрій, якість життя). Ефекти навряд чи будуть помітними протягом двох тижнів після початку лікування; максимального результату можливо досягти лише за 6–8 тижнів; проте побічні ефекти можуть виникнути набагато раніше. Більшість із них є відносно незначущими і, як правило, зникають, якщо пацієнт продовжує приймати ліки протягом декількох тижнів.

Рекомендовано щонайменше раз на рік визначати ефективність терапії, зокрема через поступове зменшення дози, щоб переконатися, що ліки продовжують забезпечувати належний вплив. Також ознайомити пацієнта з обґрунтуванням вибору лікування, зокрема пояснити, що такі ліки, як антидепресанти та протинападкові препарати, можливо застосовувати для досягнення терапевтичного ефекту.

Крім того, необхідно попередити про можливість розвитку поширених побічних ефектів, акцентувати увагу пацієнта на терміні поліпшення стану та застосування можливих подальших кроків.

Перегляд ефективності втручань

Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта, переглядати діагноз і впевнюватися в ефективності підбраного лікування. Під час кожного оцінювання стану пацієнта слід зважати на правильність діагнозу, ефективність і переносимість ліків, необхідність коригування дози. У разі стабілізації стану пацієнта під час лікування необхідно виконувати огляд щонайменше раз на рік. ВРІ є корисним інструментом для моніторингу ефективності лікування. Якщо діагноз є сумнівним або пацієнт не відповідає на терапію, необхідно скерувати його до вузькопрофільного фахівця на будь-якому етапі лікування.

Зміна лікування та зменшення дози препарату

У таблиці 2 представлено схему перехресного титрування дози за переходу з терапії амітриптиліном / нортриптиліном на лікування дулоксетином.

Перехід із терапії амітриптиліном або нортриптиліном на приймання дулоксетину передбачає обережне поступове зменшення дозування препарату, яке зазвичай триває від

Таблиця 3. Схема швидкого титрування габапентину

Тижень 1-й	Тижень 2-й			Тижень 3-й
1–2-й день	300 мг/добу	Дні 1–2	300 мг уранці 300 мг удень 600 мг на ніч	600 мг тричі на добу Продовжуйте приймати протягом 2–3 тижнів, а потім перегляньте ефективність терапії
3–4-й день	300 мг двічі на добу	Дні 3–4	300 мг уранці 600 мг удень 600 мг на ніч	
5–7-й день	300 мг тричі на добу	Дні 5–7	600 мг тричі на добу	

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

Таблиця 4. Рекомендована схема титрування прегабаліну

Час доби	Тижень 1-й	Тижень 2-й	Тижень 3-й
Уранці	75 мг	150 мг	300 мг
Увечері	75 мг	150 мг	300 мг

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

Таблиця 5. Рекомендоване дозування габапентину за ниркової недостатності

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Режим дозування	Максимальна загальна добова доза
≥ 80	300–600 мг тричі на добу	900–1800 мг
50–79	200–600 мг тричі на добу	600–1800 мг
30–49	100–300 мг тричі на добу	300–900 мг
15–29	300 мг через день — 200 мг тричі на добу	150–600 мг
< 15	300 мг через день — 100 мг тричі на добу	150–300 мг

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

2 до 4 тижнів, причому починати слід із низької дози дулоксетину. Швидкість збільшення дози визначається переносимістю препарату і має бути підібрана індивідуально.

У разі переходу з терапії дулоксетином на лікування амітриптиліном рекомендовано поступово зменшувати дозування застосовуваного препарату, яке зазвичай триває від 2 до 4 тижнів. Крім того, починати з низької дози амітриптиліну. Швидкість зміни дози визначається переносимістю і має бути індивідуально підібрана.

Дозу дулоксетину слід поступово зменшувати протягом щонайменше 1–2 тижнів, щоб знизити ризик виникнення реакцій відміни. Припинення приймання дулоксетину чи зменшення його дози (зокрема, через непереносимість або неефективність) має відбуватися поступово, впродовж щонайменше 1–2 тижнів, щоб знизити ризик реакцій відміни.

Застереження щодо лікування нейропатичного болю

Рекомендовано з обережністю застосовувати знеболювальні препарати для ослаблених пацієнтів, осіб похилого віку або тих, хто страждає на кардіологічні захворювання. Деякі із цих препаратів можуть потенційно збільшувати ризик падінь.

Призначаючи амітриптилін пацієнтам віком > 65 років, слід зважати на його антихолінергічні властивості та ризики антихолінергічного навантаження, тобто посилення когнітивних порушень і підвищення ризику смерті.

Опіоїди слід застосовувати тільки за рекомендацією профільного фахівця (за винятком трамадолу, який призначають за невідкладної терапії) і в межах комплексного плану лікування. Через зростання зловживання габапентином і прегабаліном та побоювання щодо потенційного зловживання ними й розвитку залежності обидва препарати були перекласифіковані як такі, що входять до переліку контрольованих ліків (перелік № 3). Їх слід застосовувати з обережністю в пацієнтів з особистим або сімейним анамнезом зловживання психоактивними речовинами або алкоголем. Необхідно також спостерігати за станом пацієнтів щодо появи будь-яких ознак зловживання та залежності. Лікар має обговорити з пацієнтом ризик, пов'язаний із застосуванням знеболювальних ліків і порушенням навичок керування автомобілем.

Застосування габапентину і прегабаліну пов'язане з ризиком пригнічення дихання навіть без супутнього приймання опіоїдних препаратів. Слід розглянути можливість коригування дози цих препаратів для пацієнтів із дихальною недостатністю, респіраторними або неврологічними захворюваннями, порушенням функції нирок; для осіб, які приймають інші депресанти центральної

нервової системи, зокрема опіати; для осіб віком > 65 років. Крім того, необхідно вживати особливих запобіжних заходів для тих, кому одночасно призначено опіоїди та прегабалін у дозах, що перевищують 300 мг/добу, зокрема через підвищений ризик смерті внаслідок пригнічення дихання. Ризик смерті, пов'язаної із застосуванням опіоїдів, збільшується за одночасного приймання габапентину та опіоїдів.

Терапія габапентином і прегабаліном часто асоціюється з таким побічним ефектом, як збільшення ваги. Зокрема, пацієнтів слід поінформувати, що при цьому може посилитися нейропатичний біль (імовірно, через збільшення тиску на нервові закінчення та посилення запалення).

Під час першого триместру вагітності приймання прегабаліну може призвести до незначного підвищення ризику серйозних вроджених вад у дитини порівняно з однолітками. Зокрема, слід поінформувати пацієнок, які приймають прегабалін, про потенційні ризики для ненародженої дитини та необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час лікування.

Використання карбамазепіну під час вагітності пов'язують із підвищеним ризиком серйозних вроджених вад розвитку, про що потрібно попередити пацієнок, які приймають вказаний засіб і рекомендують використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Таблиця 6. Особливості застосування препаратів для фармакотерапії пацієнтів із нейропатичним болем

Лікарський засіб	Початкова добова доза	Максимальна добова доза	Примітки	Тривалість пробного курсу
Трициклічні антидепресанти				
Амітриптилін	10–25 мг на ніч	75 мг на ніч	Приймати за 90–120 хв до сну. Ефект зазвичай виникає за дози 75 мг/добу. Вищі дози (до 150 мг) призначають тільки за рекомендацією лікаря-спеціаліста з лікування болю. Не припиняйте приймання раптово, поступово зменшуйте дозування препарату	6–8 тижнів, причому щонайменше 2 тижні у максимальній переносимій дозі
Нортриптилін	10 мг на ніч	75 мг на ніч	Приймайте за 90–120 хв до сну. Дозування збільшуйте поступово; вищі дози призначайте під наглядом фахівця. Дозу зменшуйте поступово (приблизно протягом 4 тижнів). Застосування поза затвердженими показаннями	6–8 тижнів, причому щонайменше 2 тижні у максимальній переносимій дозі
Протинападіві засоби				
Карбамазепін	100 мг двічі на добу	200 мг чотири рази на добу	Для початкового лікування невралгії трійчастого нерва. Поступово збільшувати дозу до 200 мг 2–4 рази на добу. Уникайте раптового скасування, поступово зменшуйте дозування препарату	6–8 тижнів, причому щонайменше 2 тижні у максимальній переносимій дозі
Габапентин	300 мг на ніч	600 мг тричі на добу	Рекомендовану схему титрування наведено у таблиці 3. Побічні ефекти найвиразніші в разі збільшення дози. Не припиняйте приймання раптово, поступово зменшуйте дозування препарату	3–8 тижнів для титрування дозування плюс 2 тижні в максимальній дозі
Прегабалін	75 мг двічі на добу	300 мг двічі на добу	Тільки якщо габапентин неефективний або не переноситься. Рекомендовану схему титрування наведено у таблиці 4. Не припиняйте приймання раптово, поступово зменшуйте дозування препарату	4–6 тижнів
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну				
Дулоксетин	30 мг раз на добу протягом 2 тижнів, потім збільшіть до 60 мг раз на добу	120 мг раз на добу або розділити на два приймання	Ліцензований тільки для лікування діабетичної нейропатії. Рекомендовано контролювати АТ у пацієнтів із гіпертензією та/або іншими серцевими захворюваннями, особливо протягом першого місяця. Не призначайте за тяжкої ниркової недостатності (CrCl < 30 мл/хв). Уникайте різкого припинення приймання, припиняйте застосування повільно, протягом 1–2 тижнів. Ризик розвитку серотонінового синдрому за одночасного застосування з іншими серотонінергічними засобами. Може спостерігатися невелике підвищення рівня глюкози натще / HbA1c і показників печінкової функції. Концентрації дулоксетину в плазмі крові притаманна значна міжіндивідуальна варіабельність, тому деяким пацієнтам, які недостатньо відповідають на дозу 60 мг, може бути корисною вища доза (максимум 60 мг двічі на добу)	8 тижнів
Опіоїди				
Трамадол	50–100 мг 4 рази на добу	100 мг 4 рази на добу	Трамадол слід застосовувати лише протягом короткого періоду. Підвищений ризик судомних нападів / серотонінового синдрому при застосуванні разом із ТЦА або СІЗЗС. Може пригнічувати дихання та спричиняти закрепи (меншою мірою, ніж інші опіоїди)	4 тижні
Препарати місцевої дії				
Капсаїцин (0,075 %)	3–4 рази на добу	3–4 рази на добу	Призначайте з обережністю за постгерпетичної невралгії. Необхідна консультація спеціаліста. Перегляньте стан через 8 тижнів і продовжуйте лікування тільки за позитивного ефекту	8 тижнів
Лікарські пластри з лідокаїном (5 %)	Один пластр (можна розрізати)	Максимальна дозволена доза становить 3 пластри	Тільки для зменшення локалізованого нейропатичного болю, спричиненого постгерпетичною невралгією, тільки в тих випадках, коли пероральні препарати та капсаїцин неефективні або протипоказано. За інших станів призначайте тільки у виняткових випадках за висновком лікаря-спеціаліста з лікування болю. Використовуйте до двох пластрів на 12 годин щодня. Оцініть ефективність втручань через 4 тижні. Якщо не спостерігається значного зменшення болю або задовільного поліпшення фізичного функціонування, припиніть лікування	4 тижні

Примітки: АТ — артеріальний тиск; CrCl — кліренс креатиніну; HbA1c — вміст глікованого гемоглобіну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Адаптовано згідно з Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care v5.0, NHS, 2025.

Для відновлення рухової активності м'язів у пацієнтів із нейропатичним болем можуть бути корисними методи електроміостимуляції, акупунктура, фізіотерапія.

Фармакотерапія

Амітриптилін

Препарат ліцензований для лікування нейропатичного болю, початкова доза становить 10–25 мг на ніч, її можна поступово збільшувати на 10–25 мг що 3–7 днів до максимальної дози 75 мг/добу, якщо пацієнт добре його переносить (добову дозу розділити на кілька приймань).

Тривалість пробного курсу становить 6–8 тижнів, із них принаймні впродовж двох тижнів пацієнт має приймати максимальну переносиму дозу, перш ніж буде вирішено, що препарат не є ефективний.

У разі виявлення неефективності застосування амітриптиліну слід поступово зменшувати його дозу і розглянути можливість переходу на альтернативний засіб.

Дозування, вищі за 75 мг/добу, можливо застосовувати після консультації зі спеціалістом із лікування болю, зокрема, зважаючи на антихолінергічні властивості амітриптиліну та антихолінергічний вплив у пацієнтів віком > 65 років.

Дулоксетин

Дулоксетин ліцензований для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю та рекомендований Національним інститутом охорони здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE) для терапії всіх видів нейропатичного болю, крім тригемінальної невралгії.

Початкова доза становить 60 мг раз на добу, може бути збільшена до максимальної дози 120 мг/добу, розділеної на два приймання. Крім того, пробний курс має тривати 8 тижнів, перш ніж можна буде зробити висновок про неефективність препарату.

За неефективності терапії слід поступово зменшувати дозу протягом щонайменше 1–2 тижнів і розглянути можливість застосування альтернативного препарату.

Дулоксетин належить до інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), приймання яких асоційоване з дозозалежним, часто стійким підвищенням як систолічного (САТ), так і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ).

Тому пацієнтам із супутніми захворюваннями, перебіг яких може погіршитися через підвищення АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), слід застосовувати його з обережністю.

Рекомендований моніторинг стану пацієнта:

- Вимірювання базового АТ перед початком лікування; якщо АТ підвищений (САТ > 140 мм рт. ст. або ДАТ > 90 мм рт. ст.), слід здійснювати терапію відповідно до чинних рекомендацій щодо лікування гіпертонії.
- Досягати контролю АТ перед початком лікування СІЗЗС.
- Контролювання АТ, зокрема після початку лікування, за будь-якого подальшого збільшення дози або початку приймання інших ліків, пов'язаних із терапією гіпертензії (може бути достатньо застосування схваленого приладу для домашнього контролю АТ).

За наявності в пацієнта ознак стійкої гіпертензії (залежно від ступеня підвищення АТ, реакції на лікування, загального стану здоров'я) слід розглянути можливість зменшення дози / скасування препарату, оптимізацію або початок антигіпертензивного лікування, зменшення дози / відміна інших пов'язаних із гіпертензією ліків, які приймає пацієнт.

Габапентиноїди

Прегабалін рекомендовано для лікування пацієнтів із периферичним або центральним нейропатичним болем, габапентин — тільки для периферичного нейропатичного болю. Обидва препарати рекомендовані NICE для лікування пацієнтів з усіма видами нейропатичного болю (крім невралгії трійчастого нерва). Рекомендовану схему швидкого титрування габапентину наведено в таблиці 3.

Слід розглянути можливість повільнішого збільшення дозування габапентину, якщо біль помірний у пацієнта літнього віку або є порушення функції нирок. У пацієнтів із підтвердженою чутливістю до нових ліків рекомендовано дотримуватися схеми повільнішого титрування дози.

Рівень габапентину в плазмі крові не збільшується пропорційно до підвищення дозування, тому ризик побічних ефектів є вищим за приймання високих доз. Біодоступність габапентину знижується із 60 до 33 % у разі збільшення загальної добової дози з 900 мг до 3600 мг. Максимальна добова доза габапентину не має перевищувати 1800 мг. За всіх показань щодо початку терапії прегабаліном рекомендовано використовувати схему титрування, описану в таблиці 4.

Особливості щодо застосування в пацієнтів із нирковою недостатністю

Пацієнтам із виразною нирковою недостатністю та/або які перебувають на гемодіалізі потрібен індивідуальний підбір дози габапентину (табл. 5).

Як прегабалін, так і габапентин зазнають мінімального пресистемного метаболізму й виводяться з організму в незміненому вигляді із сечею. Тому за ниркової недостатності виведення габапентиноїдів зменшується, що може призвести до їх накопичення в організмі. Рекомендовано принаймні двічі на рік виконувати огляд пацієнтів зі зниженою функцією нирок, які регулярно вживають габапентиноїди, коригувати дозу габапентину та прегабаліну відповідно до рівня кліренсу креатиніну. У таблиці 6 наведено особливості застосування препаратів для фармакотерапії пацієнтів із нейропатичним болем.

Час досягнення повної відповіді на лікування габапентиноїдами становить 4–8 тижнів. Якщо пацієнт не відчуває поліпшення стану, дозування препарату слід поступово зменшувати. Для дозувань габапентину, нижчих за 900 мг/добу, загальну добову дозу необхідно зменшувати на 100 мг що чотири дні; для вищих за 900 мг/добу — загальну добову дозу зменшувати на 300 мг що чотири дні. У разі застосування прегабаліну рекомендовано зменшувати його дозування на 50–75 мг на тиждень.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.nottsapc.nhs.uk



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



БІЛЬ, ТРИВОГА І ДЕЛІРІЙ (бойова травма)

Новий клінічний протокол медичної допомоги

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 13 лютого 2025 року № 253

Новий клінічний протокол містить емпіричні рамкові рекомендації щодо лікування пацієнтів із болем, тривожністю та делірієм на різних етапах надання допомоги. Призначення сучасного лікування пораненим в умовах бойових дій є моральним, медичним й оперативним імперативом, що дає змогу зменшити частоту синдрому хронічного болю, посттравматичного стресового розладу, а також залежності від застосованих наркотичних знеболювальних засобів. До вашої уваги представлено частину документа, який розробили вітчизняні фахівці, з акцентом на спеціалізовану допомогу для зниження захворюваності й смертності, на підвищення рівня виживаності всіх пацієнтів із травмами у воєнний і мирний час.

Надання допомоги

Алгоритм надання допомоги передбачає такі аспекти:

1. Біль є універсальним симптомом за бойових поранень і обов'язковим об'єктом надання допомоги за травми.
2. Належне знеболення є надзвичайно важливою складовою надання допомоги від місця отримання поранення до надходження пораненого до медичного закладу найвищого рівня; адекватне знеболення запобігає розвитку синдрому хронічного болю та зменшує частоту посттравматичного стресового розладу (ПТСР).
3. Перш ніж підвищувати дозу знеболювальних засобів, слід розглянути інші потенційні фізіологічні причини.
4. Підходи до лікування осіб із болем і тривожністю мають орієнтуватися на чітко визначені цілі, використовуючи мінімальну дозу ліків, необхідну для їх досягнення.
5. Починаючи із закладів III рівня слід створювати бригади з лікування гострого болю (APS), що мають бути невід'ємною складовою надання допомоги пораненим.
6. Основне завдання бригади APS — забезпечити ефективне знеболення, а також лікування і профілактику тривожності й делірію в поранених. Як основу оцінювання та орієнтир лікування слід використовувати стандартизовані й валідовані шкали (додатки В, С).
7. Бригада APS має вести систему відстеження з перебігом усіх пацієнтів, із зазначенням отриманих ними травм і терапевтичних втручань разом із коментарями щодо призначеного плану лікування.
8. Загальні рекомендації з медикаментозного лікування осіб із болем, тривожністю і делірієм наведено у додатку А.

9. Додаток Н містить зразок медичних алгоритмів із можливим застосуванням лікарських засобів і дозувань.

10. Переривчасте застосування аналгетиків й анксиолітиків слід розпочати перед безперервним використанням, а також щодня відключати постійні крапельниці, щоб виконати достовірне фізикальне обстеження та спробу спонтанного дихання в пацієнтів на штучній вентиляції легень, які є потенційними кандидатами на екстубацію.

11. У поранених із травмами, що роблять їх схильними до компартмент-синдрому, слід обмірковувати рішення про використання регіонарної анестезії, якщо пацієнтам раніше не виконували фасціотомію. Зокрема, виконувати ретельне спостереження за регіонарною анестезією, щоб не пропустити компартмент-синдром.

Цілі лікування

Процес лікування починається з місця отримання поранення та в закладі I рівня. У разі переміщення пораненого на наступний рівень надання допомоги слід постійно забезпечувати лікування болю і тривожності, враховуючи зростання можливостей медзакладів. Основну увагу в настановах приділено закладам III рівня, оскільки це перша інстанція, оснащення якої дає змогу забезпечити належне лікування в різних формах. Оптимальне знеболення потребує командної роботи; координувати ці зусилля мають хірург-травматолог, консультант бригади APS і консультант із інтенсивної терапії спільно з медсестрою, яка виконує призначене лікування та стежити за його відповідністю. Ці настанови розглядають потребу створення бригади APS

у закладах III рівня [1–3]. Бригада з лікування гострого болю розглядається як обов'язкова складова до травматологічної бригади. У межах такої міждисциплінарної співпраці визначатимуться потреби в знеболенні в закладах III рівня на основі складності травми, її тяжкості, ризиків коагулопатії/тромбоемболічних явищ, очікуваної кількості хірургічних процедур, плану евакуації, логістичних обмежень та досвіду лікаря. Важливо також визнати, що знеболення має пріоритет над седацією, і що принцип «анальгоседації» (тобто седації на основі знеболення) є життєздатним рішенням для поранених у критичному стані [4]. Ці настанови також містять рекомендації щодо лікування окремо для закладів I, II і III рівня і вище. Наставови для закладів I рівня взято з рекомендацій Комітету з надання допомоги пораненим в умовах бойових дій.

Вихідна інформація

Біль є універсальним симптомом у разі отримання бойових поранень. Забезпечення лікування болю, тривожності й делірію в поранених у критичному стані має першочергове значення не тільки в умовах гострої травми, а й для запобігання довгостроковим наслідкам, що можуть виникнути, якщо не надано належної допомоги. Активний контроль болю, тривожності й делірію, що передбачає профілактику, оцінювання і лікування, є медичним і моральним імперативом, починаючи від місця отримання поранення (допомога пораненим в умовах бойових дій) і на всіх подальших рівнях медзакладів. Зважаючи на істотний тягар травми в пацієнтів із бойовими пораненнями, пріоритетні хірургічні втручання та заходи порятунку життя можуть визначатися як першочергові, применшувати важливість оцінювання стану й активного лікування болю, тривожності й делірію або вступати в суперечність із таким втручанням.

Обґрунтоване клінічне оцінювання, логістичні та кадрові обмеження, оперативне середовище можуть передбачати застосування інших методів, які потребують розробки відповідних настанов. Належне знеболення на ранньому етапі для зменшення ступеня тяжкості ПТСР, а також постійний контроль болю є обов'язковим компонентом надання допомоги в разі отримання травми. Реакція на стрес передбачає добре визначену послідовність фізіологічних і молекулярних процесів, зокрема лихоманку, тахікардію, тахіпное, гіпертензію, шлунково-кишкову непрохідність, гіперкоагуляцію, катаболізм білка, імуносупресію. Це лише деякі з-поміж небажаних наслідків, які затримують або перешкоджають повній реабілітації та одужанню пораненого [5, 6].

Ефективне лікування болю потребує координації зусиль усіх медпрацівників, починаючи від місця отримання поранення, на всіх рівнях надання допомоги та системи медичної евакуації. У пацієнтів із критичними травмами біль часто супроводжується тривожністю і делірієм, тоді як лікарські засоби, призначені для лікування цих станів, парадоксальним чином можуть збільшити їхню тривалість або навіть погіршити їх. Мультиmodalний підхід до контролю болю може зменшити загальну дозу та тривалість застосування наркотичних засобів, мінімізувати або навіть усунути ускладнення, пов'язані з використанням наркотичних речовин, а також зменшити наркотичну залежність [7].

Додаткові засоби, як-от парацетамол, кетамін, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), безперервні інфузії для

блокади периферичних нервів і безперервні епідуральні інфузії значно підвищують безпеку пацієнтів і ефективність наркотичних засобів, одночасно зменшуючи побічні ефекти.

Командний мультиmodalний підхід

1. Упровадження командного мультиmodalного підходу до лікування осіб із болем, тривожністю і делірієм фактично починається у медзакладах III рівня, який слід продовжувати в інстанціях наступних рівнів. Такий мультиmodalний підхід передбачає створення бригади з лікування гострого болю, починаючи із закладів III рівня та упродовж усього лікування пораненого. Керівником бригади слід призначити лікаря, який володіє найбільшим досвідом лікування болю. У закладах III рівня до складу бригади входять наявні працівники польового шпиталю: лікар (зазвичай анестезіолог) як консультант із болю, головна медсестра бригади, а також медсестри відділення, відповідальні за лікування болю [1, 8, 9].

2. Бригада з лікування гострого болю має часто і безпосередньо спілкуватися з основною бригадою, керівником якої зазвичай є хірург-травматолог та (або) реаніматолог. Найкраще це забезпечити завдяки залученню бригади з лікування гострого болю до щоденних обходів під керівництвом основної травматологічної бригади та включення оцінки та плану втручання як обов'язкового компонента. Якщо бригаду з лікування гострого болю неможливо включити до обходів, бригада сама відповідатиме за щоденні обходи з лікування болю, консультації щодо його контролю та звітування керівнику травматологічної бригади.

3. Бригада з лікування гострого болю має бути доступною для всіх осіб, які потрапляють до закладу III рівня в театрі бойових дій. Основне завдання бригади APS — забезпечувати ефективне знеболення, а також лікування і профілактику тривожності й делірію у поранених. Для оцінювання рівня болю, тривожності й делірію розроблено стандартизовані й валідовані шкали, як-от: шкала оцінювання болю Міноборони і Міністерства у справах ветеранів США (DVPRS) (додатки В і С); Річмондська шкала агітації — седації (RASS) (додаток D); метод оцінювання сплутаності свідомості (CAM) (додаток E).

4. Шкала оцінювання болю Міноборони і Міністерства у справах ветеранів США і додаткові запитання проходять валідаційні дослідження [10]. Шкалу DVPRS слід використовувати для оцінювання болю, RASS — виразності тривожності, а CAM — наявності делірію. Перш ніж розпочинати лікування, розгляньте потенційні хірургічні й медичні причини погіршення болю і тривожності.

5. Бригада з лікування гострого болю має складатися із міждисциплінарного колективу лікарів, середнього медичного персоналу і фармацевтів та бути доступною цілодобово без вихідних. На додаток до участі в щоденних обходах, вони мають відповідати за координацію планів із лікування болю із головним льотним хірургом, бригадою аеромедичної евакуації та медичним закладом, який приймає поранених. Крім того, слід упровадити систему відстеження і поліпшення показників (ПП), що охоплює всіх пацієнтів під наглядом бригади APS із зазначенням поранень, терапевтичних втручання і плану лікування; електронну версію системи слід вести на всіх рівнях надання допомоги.

6. Для полегшення роботи бригади з лікування гострого болю слід тримати напоготові візок з усіма необхідними

рекомендації

витратними матеріалами для регіонарної анестезії. У виділеному приміщенні для введення регіонарної анестезії має бути безпосередній доступ до лікарських засобів для розширеної серцево-легеневої реанімації (ACLS) та 20 % ліпідної емульсії. Щоб полегшити виконання регіонарної блокади, бригада з лікування гострого болю і анестезіологічна бригада мають використовувати апарат ультразвукового дослідження (УЗД). Можливо застосовувати алгоритми бригади з лікування гострого болю, що передбачають заходи знеболення з використанням мінімальної кількості лікарських засобів, необхідних для забезпечення комфорту пацієнта. Метою лікування осіб із делірієм є досягнення стану без цього медичного стану на основі шкали САМ: у додатку Н є зразок втручання, зокрема з можливими лікарськими засобами та дозуванням; підсумковий перелік рекомендацій наведено у додатку А.

Профілактика

Біль

Запобігти болю внаслідок травми неможливо, проте є чимало механізмів для його мінімізації та контролю. Такі заходи починаються з припинення дії механізму травми та лікування її наслідків, що не розглянено в цих настановах; важливою частиною тривалого контролю болю є раннє та адекватне втручання в місці отримання поранення [1, 11–13].

Розпізнавання та оцінювання виразності болю має бути стандартною частиною лікування поранених в умовах бойових дій із подальшим своєчасним втручанням. Раннє втручання важливе для запобігання психологічним і біохімічним наслідкам болю та пов'язаних із ним явищ, а також для зниження ризику синдрому хронічного болю [4].

Алгоритми лікування осіб із болем і тривожністю ґрунтуються на визначенні цілей, для досягнення яких використовують мінімальну кількість лікарських засобів. Орієнтиром для визначення цілей є забезпечення комфорту і безпеки пацієнта.

Тривожність і делірій

Профілактика тривожності, ажитації й делірію починається з їхнього розпізнавання. Ризик виникнення тривожності є у всіх поранених військовослужбовців, і вони можуть намагатися приховати або не демонструвати ознаки тривожності. Як і у разі профілактики болю, до основних принципів належить контроль першопричин, зокрема болю, гіпоксії, метаболічних розладів і впливу лікарських засобів. До розвитку болю, тривожності й делірію призводить дезорієнтація в часі й просторі внаслідок втрати свідомості, седації і нечіткого усвідомлення свого оточення під час госпіталізації. Цьому можна запобігти завдяки частим і системним заходам із відновлення орієнтації та підтримки режиму сну [4].

Для підтримки здорової фази швидкого сну рекомендовано вмикати яскраве світло або забезпечувати доступ сонячного світла протягом дня і виконувати примусове затемнення в нічні години. Алгоритми мають передбачати плановий період із мінімальними порушеннями або без них протягом стандартних годин сну, а також використання пацієнтами затичок для вух під час сну для мінімізації впливу шуму. І навпаки, за потреби пацієнтам слід надавати слухові апарати або окуляри, щоб забезпечити можливість належного використання органів чуття (запобігти сенсорній депривації). У поранених, які пережили вибух на близькій відстані, слід припускати певний ступінь втрати слуху, тому

їм необхідно виконати аудіологічне обстеження. Зокрема, переривчасте застосування анальгетиків та анксиолітиків слід розпочати перед безперервним застосуванням. Пацієнтів, яким необхідно вводити препарати частіше ніж що 2 години, слід перевести на безперервне введення із титруванням дози до досягнення цільового показника.

Профілактика делірію в пацієнтів із критичними пораненнями передбачає координоване пробудження і самостійне дихання (ABC), нефармакологічні втручання щодо делірію (D), а також раннє впровадження вправ (E) і рухливості.

Алгоритм ABCDE слід впроваджувати в лікування всіх пацієнтів відділень інтенсивної терапії не пізніше, ніж у закладах III рівня [4, 14]. У пацієнтів із гострою ажитацією для короткострокової седації можливо використовувати пропофол, який швидко починає діяти і так само виводиться.

Застосування пропофолу пов'язують із гіпотензією, що може бути зумовлена виснаженням внутрішньосудинного об'єму. Його розчиняють у 10 % ліпідному розчині, що слід враховувати під час визначення потреб у калоріях. Пропофол є ефективним препаратом для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, для яких заплановано аеромедичну евакуацію. У разі транспортування пропофол слід вводити лише інтубованим пацієнтам. Спроби спонтанного дихання (SBT) слід виконувати щоденно. Фізичну терапію та ерготерапію варто розпочинати якомога швидше або принаймні через 72 години після інтубації [14, 15]. Через брак достатніх доказів того, що профілактичне застосування антипсихотичних засобів у відділенні загальної інтенсивної терапії запобігає делірію, ми не надаємо жодних рекомендацій щодо цього [16]. Хоча бензодіазепіни потенційно є корисними для контролю ажитації, вони можуть посилити ознаки делірію, тому їх необхідно уникати або звести до мінімуму в пацієнтів із делірієм або підвищеним ризиком його виникнення.

Оцінювання болю

Певний ступінь болю спостерігається при всіх бойових пораненнях. Хоча через інтенсивність ситуації реальний ступінь болю спочатку може бути прихований, бойовий медик має оцінити рівень больових відчуттів; його також можна виконати після прибуття пацієнта до закладу I рівня. Оцінювання наявності болю в неінтубованих пацієнтів із тяжкими пораненнями слід виконувати кожні 1–4 години.

Слід постійно контролювати знеболення у всіх інтубованих пацієнтів. Серед ознак недостатнього знеболення в інтубованих пацієнтів — тахікардія, гіпертензія та ажитація. Водночас слід обов'язково виключити інші причини, як-от ранній компартмент-синдром, невиявлені поранення або швидке погіршення фізіологічного стану.

Для оцінювання виразності болю і відповідних тенденцій можна використати шкалу DVPRS разом із додатковими запитаннями, якщо з пацієнтом можна встановити відповідний контакт [3, 10]. Ступінь болю слід визначати у всіх пацієнтів після прибуття до закладу III рівня, а також під час їхнього перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Оцінювання рівня ажитації й делірію

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) може ускладнювати оцінювання тривожності, ажитації, делірію та болю. На додаток до загального тягаря травми, ЧМТ і терапевтичні втручання можуть мати вплив на оцінювання ажитації, а також

перешкоджати ретельному неврологічному обстеженню. Особливо високий ризик виникнення нетипових та (або) парадоксальних реакцій як на седативні засоби, так і на стимулятори спостерігається в осіб із ЧМТ від помірного до тяжкого ступеня [17, 18]. Реакції на окремі ліки та їхній загальний вплив на стан пацієнта із ЧМТ щодо болю, перебування у свідомості, ажитаци, тривожності й делірію можуть різко змінюватися протягом відносно короткого періоду разом із перебігом поранення та когнітивним статусом. Серед інструментів для оцінювання болю — Річмондська шкала ажитаци — седації (RASS) та метод оцінювання сплутаності свідомості (CAM). Обидві шкали наведено в додатку D і E.

Лікування болю: загальна інформація

Біль є універсальним симптомом за бойових поранень, що потребує раннього та ефективного лікування. Доведено, що належне знеболення на ранньому етапі допомагає зменшити ступінь тяжкості ПТСР, тоді як постійний контроль болю є обов'язковим компонентом надання допомоги в разі травми. Неналежне лікування призводить до небажаних наслідків, які затримують або перешкоджають повній реабілітації та одужанню пораненого воїна. Немедикаментозні методи лікування болю слід розглядати як терапію першої лінії, якщо біль є слабким або помірним, або як допоміжний засіб до опіоїдних препаратів. До цих методів належить акупунктура на полі бою (BFA), якщо її виконує лікар із відповідною підготовкою, і якщо є необхідні витратні матеріали (додаток F). Що стосується застосування конкретних опіоїдних препаратів, то для досягнення бажаного контролю болю можна титрувати будь-який доступний опіоїд, доки не буде забезпечено рівноцінну ефективність. У цих настановах CPG основну увагу приділяють застосуванню кетаміну на всіх етапах надання допомоги в театрі бойових дій. Кетамін є надзвичайно ефективним анагетиком як окремо, оскільки як допоміжний засіб до опіоїдів, і його можна використовувати для зменшення загального наркотичного навантаження [19, 20].

Кетамін у парентеральних дозах 0,15–0,3 мг/кг зменшує рівень болю, сукупну дозу застосованих наркотичних засобів і потребу в препаратах екстреної терапії за застосування в комбінації з морфіном для контролю гострого болю [20].

Лікування болю в закладах I рівня

Настанови щодо лікування болю для закладів I рівня взято безпосередньо з рекомендацій Комітету з надання допомоги пораненим в умовах бойових дій Міністерства оборони (TCCC), доступних на вебсайті *Deployed Medicine*.

Оновлені настанови з повним комплектом навчальних матеріалів і супровідною документацією представлено на вебсторінці системи військової охорони здоров'я через карту спільного доступу [https://mhs.health.mil/References/REF_TCCC.cshtml]. Журнал *Journal of the Special Operations Medical Association* надає безкоштовний доступ до чинних протоколів [www.jsomonline.org/TCCC.html] [21, 23].

Додаток H містить зразок медичних алгоритмів, зокрема з можливими лікарськими засобами та дозами. Знеболення на полі бою, як правило, має здійснюватися з використанням одного з трьох методів згідно з протоколом потрійного знеболення TCCC. Тут представлено скорочену версію цього протоколу. Детальний опис можна отримати на вказаних вище вебсайтах.

Метод 1 для болю від легкого до помірного ступеня, коли поранений усе ще здатний виконувати бойове завдання, передбачає таблетки парацетамолу і мелоксикаму з тактичної аптечки TCCC, які приймають одночасно.

Метод 2 для болю від помірного до тяжкого ступеня, коли поранений не перебуває в стані шоку і не має дихальної недостатності, і коли ризик виникнення будь-якого із вказаних станів є неістотним, передбачає застосування перорального трансмукозального фентанілу цитрат (OTFC) 800 мкг. У разі застосування опіоїдних анагетиків має бути доступним налоксон (0,4 мг в/в або в/м).

Метод 3 для болю від помірного до тяжкого ступеня, коли поранений перебуває в стані геморагічного шоку або дихальної недостатності, або коли ризик розвитку вказаних станів є істотним, передбачає застосування кетаміну 50 мг в/м чи і/н або кетаміну 20 мг шляхом повільної в/в або в/к інфузії. Кетамін можливо застосовувати що 30 хвилин при в/м чи і/н введенні або що 20 хвилин при в/в чи в/к введенні.

Поранених слід розбрати після застосування перорального трансмукозального фентанілу цитрату (OTFC), а також обов'язково після застосування кетаміну. До і після застосування опіоїдів або кетаміну слід виконати обстеження психічного статусу за допомогою методу AVPU (alert, verbal, pain, and unresponsive — у свідомості, мовлення, біль, немає контакту) і задокументувати результати на карті TCCC.

Кетамін може бути корисним допоміжним засобом для зменшення кількості опіоїдів, необхідних для ефективного полегшення болю. Безпечно Кетамін застосовувати у поранених, які раніше отримували морфін або OTFC. В/в кетамін слід вводити протягом хвилини.

Лікування болю в закладах II рівня

Хірургічне лікування з контролем ушкоджень виконують у закладах II рівня. До складу хірургічної бригади має входити анестезіолог та (або) сертифікована медична сестра-анестезіолог, які відповідають за периопераційний контроль болю. Заклади II рівня вирізняються своїм матеріально-технічним забезпеченням: операційна і відділення інтенсивної терапії в деяких із них розраховані лише на одного пацієнта, тоді як інші мають додаткові можливості для надання невідкладної допомоги та післяопераційного догляду.

У закладах II рівня з більш обмеженими можливостями біль слід контролювати за допомогою внутрішньовенного введення опіоїдів і титрування кетаміну залежно від потреби для забезпечення належного знеболення; якщо при застосуванні кетаміну виникають симптоми дисфорії, слід ввести невелику кількість бензодіазепінів.

У закладах II рівня з кращим забезпеченням є додатковий персонал, обладнання і витратні матеріали. У таких закладах може бути можливість виконувати блокаду периферичних нервів анестезіологом або хірургом-ортопедом, призначеним до підрозділу. Також можуть бути доступними інфузійні помпи для безперервної інфузії опіоїдів пацієнтам із тяжкими травмами, із титруванням дози залежно від потреби для забезпечення належного знеболення. У відділенні інтенсивної терапії за пацієнтами, яким виконують інфузії, слід здійснювати ретельний моніторинг.

Деякі з краще забезпечених закладів II рівня із розширеними палатами можуть мати помпи для знеболення, контрольованого пацієнтом (РСА), що пацієнти можуть

рекомендації

використовувати для полегшення болю. Перед початком застосування помпи РСА слід забезпечити належний контроль болю; після цього можливо використовувати помпу РСА для самостійного введення знеболювальних залежно від потреб.

Нижче наведено початкові дози для помпи РСА:

1. Доза морфіну для помпи РСА в дорослих становить 1–3 мг із блокуванням на 10–20 хвилин.
2. Доза гідроморфону для помпи РСА в дорослих — 0,1–3 мг із блокуванням на 10–20 хвилин.
3. Доза фентанілу для помпи РСА — 15–25 мкг із блокуванням на 10–20 хвилин.

Середній медперсонал має виконувати моніторинг за пацієнтами, які використовують помпу РСА. Для лікування дихальної недостатності, що може виникнути внаслідок застосування опіоїдів, слід забезпечити наявність налоксону.

Лікування болю в закладах III рівня

Регіонарну анестезію слід виконувати в умовах, де можливо забезпечити спостереження, і де є середній медперсонал, який може допомогти з доглядом за пацієнтами та забезпечити належні заходи з реабілітації пацієнтів. Бригада з лікування гострого болю (детально розглянуто вище) відповідає за підготовку та постійне оновлення регламенту дій, що має включати вказані нижче аспекти.

- Безперервна епідуральна інфузія за допомогою катетера та інфузія для блокади периферичних нервів, а також одноразове епідуральне або інтратекальне введення наркотичних засобів.
- Алгоритми щодо внутрішньовенного знеболення, контрольованого пацієнтом (РСА). Знеболювальними препаратами вибору є фентаніл, гідроморфон і морфін (петидин не схвалений для багаторазового застосування у вигляді РСА, оскільки метаболіт нормеперидин знижує судомний поріг).

Інфузії кетаміну в низьких дозах допомагають досягти сильного знеболювального ефекту з мінімальними побічними реакціями. Протизапальна дія кетаміну також може послабити системну запальну реакцію, яка спостерігається при травмі [13, 23, 24]. Кетамін зв'язує рецептор NMDA і, окрім прямих знеболювальних властивостей, також допомагає зменшити загальну дозу наркотичних засобів, необхідних для додаткового знеболення.

Інфузії кетаміну слід виконувати так:

- 250 мг кетаміну в 250 мл фізіологічного розчину.
- У пацієнтів із масою тіла > 70 кг та віком до 60 років інфузію починати зі швидкістю 10 мг на годину за гострого та нейропатичного болю.
- Пацієнтам віком > 60 років або з масою тіла < 70 кг вводити 100 мікрограмів/кг/годину кетаміну за гострого або нейропатичного болю.
- Анестезіолог чи реаніматолог можуть титрувати дози, вказані в стандартному алгоритмі.

Епідуральні катетери

Нейроаксiale знеболення може бути надзвичайно ефективним засобом лікування болю в пораненого бійця, проте необхідно приділяти особливу увагу безпечному виконанню цієї процедури. До стандартних місцевих анестетиків без консервантів належать ропівакаїн і бушівакаїн.

Стандартним препаратом для використання за аеромедичної евакуації є 0,2 % ропівакаїн у достатній кількості протягом трьох днів. Перед аеромедичною евакуацією пацієнти мають отримувати інфузії зі стабільними дозами. Співвідношення ризику й користі внаслідок виконання епідуральної анестезії слід враховувати в поранених військовослужбовців із ризиком розвитку венозних тромбоемболічних явищ. Усі антиагреганти та антикоагулянти підвищують ризик кровотечі, застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) у пацієнтів, яким виконують епідуральну анестезію, значно підвищує ризик епідуральної гематоми, яка може призвести до паралічу.

Бригада з лікування гострого болю відповідає за підготовку та постійне оновлення регламенту дій, що передбачає:

1. У всі катетери слід вводити 3 мл тестової дози місцевого анестетика, що містить принаймні 1:400000 адреналіну.
2. Застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) у пацієнтів, яким виконують епідуральну анестезію, підвищує ризик спінальної або епідуральної гематоми, яка може спричинити тривалий або постійний параліч. Рекомендуємо не застосовувати НМГ у пацієнтів, які підлягають аеромедичній евакуації, зважаючи на посилену рухливість катетерів під час транспортування пацієнта та, як наслідок, підвищений ризик утворення спінальної та епідуральної гематоми.
3. Профілактичне введення НМГ слід виконувати протягом 12 годин до встановлення епідурального катетера.
4. Терапевтичне введення слід виконувати протягом 24 годин до встановлення епідурального катетера.
5. Введення НМГ слід відкласти на 2 години після видалення катетера.
6. Максимальна рекомендована профілактична доза НМГ із встановленим епідуральним катетером — 40 мг п/ш на добу.
7. Пацієнтам із постійними епідуральними катетерами не рекомендовано вводити НМГ двічі на добу.
8. Початкову профілактичну дозу НМГ раз на добу слід вводити лише через 6–8 годин після встановлення катетера. Уведення наступних добових доз починати через 24 години після введення першої дози. Ці рекомендації узгоджуються з останніми настановами Американського товариства регіонарної анестезії (ASRA) щодо профілактики епідуральної гематоми.

Примітка: З огляду на те, що транспортування пацієнтів у разі отримання травми передбачає участь закладів багатьох рівнів і подолання відстані щонайменше тисяча кілометрів, впровадження регіонарної анестезії має бути інтегрованим у всю систему надання допомоги та бути безпечним і ефективним. За початкове встановлення епідурального катетера і визначення дози відповідає лікар-анестезіолог. Дозу або швидкість інфузії можуть змінити тільки члени бригади з лікування гострого болю.

Катетери для периферичних нервів

1. У всі катетери слід вводити тестову дозу місцевого анестетика, що містить принаймні 1:400000 адреналіну.
2. У пацієнтів, яким виконують блокаду глибокого сплетення або блокаду периферичних нервів, слід застосовувати аналогічні рекомендації щодо нейроаксiale методів.
3. Кожному пацієнтові можна встановити не більше двох катетерів, а загальна доза 0,2 % ропівакаїну не може перевищувати 20 мл на годину.

4. Догляд за пацієнтами, яким було виконано регіонарну анестезію, слід виконувати згідно з критеріями відділення післянаркозної допомоги (РАСУ).

Пацієнти, яким було виконано епідуральну анестезію та блокаду периферичних нервів, мають перебувати в реабілітаційному режимі, поки вони не відповідатимуть стандартним критеріям виписки з відділення РАСУ та відділення інтенсивної терапії. Пацієнти, яким було виконано блокаду периферичних нервів і встановлено епідуральні катетери, і які відповідають критеріям виписки з відділення інтенсивної терапії та РАСУ, можуть бути переведені до загальної палати.

За всіма пацієнтами зі встановленими епідуральними катетерами або блокадою периферичних нервів слід здійснювати ретельний моніторинг щодо ознак або симптомів компартмент-синдрому. Відповідно до чинної редакції правил перевезень Повітряних сил США (USAF), у пацієнтів, яким виконують блокаду периферичних нервів або епідуральні інфузії, наркотичні засоби не застосовують.

Лікування осіб із тривожністю та ажитацією

Зважаючи на характер отриманих бойових поранень та умови надання допомоги, можна очікувати виникнення і ажитації, і тривожності, тому цьому слід запобігти. У пацієнта з нормальною гемодинамікою оптимальним варіантом для короткочасної седації є пропофол.

Пропофол не забезпечує знеболення; він є найчастіше використовуваним препаратом для седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та за аеромедичної евакуації, зокрема, через його швидку дію і виведення. Він є агоністом гамма-аміномасляної кислоти зі швидким початком дії та швидким виведенням. Застосування пропофолу може призвести до артеріальної гіпотензії, тому його слід з обережністю використовувати в пацієнтів із виснаженням внутрішньосудинного об'єму. Пропофол розчиняють у 10 % ліпідному розчині. Це відмінний препарат для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, для яких заплановано аеромедичну евакуацію. Пропофол слід застосовувати лише в пацієнтів із відновленою прохідністю дихальних шляхів (ендотрахеальна трубка, трахеостомія), стабільною гемодинамікою та під постійним наглядом кваліфікованого персоналу [4, 25, 26].

Дексметомідин дедалі частіше використовують у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та іноді для транспортування. Він мінімально вповільнює дихання, тому його можна використовувати в пацієнтів, які перебувають на неінвазивній штучній вентиляції легень або седації для інтубації в стані неспання. Вказаний препарат має легку знеболювальну дію. Його слід з обережністю застосовувати в пацієнтів із брадикардією або блокадою серця. Дексметомідин є відносно селективним альфа-2 агоністом; це вдалий препарат для короткочасної седації та анкіолізу. Дексметомідин чинить мінімальний вплив на активність дихального центру, що дає змогу виконувати постійне оцінювання психічного статусу пацієнта [4].

Клонідин — ефективний препарат для лікування пацієнтів із тривожністю та ажитацією; він особливо ефективний для пацієнтів із гіпертензією, пов'язаною з ажитацією [5, 27]. Клонідин діє як альфа-2-адренергічний агоніст, а також має седативні властивості, які не призводять до пригнічення дихання. Його також можливо використовувати для легкої седації та знеболення [27].

Лікування делірію

Для лікування делірію широко використовують типовий антипсихотик **галоперидол** та атипичний антипсихотик **кветіапін**. Кветіапін також можливо використовувати як анкіолітик; він особливо ефективний, зокрема, у разі приймання перед сном, щоб регулювати сон у пацієнтів із ризиком тривожності й делірію. Обидва препарати можуть бути пов'язані з подовженням інтервалу QT, що потенційно може призвести до смертельної аритмії, спричиненої шлуночковою піруетною тахікардією. У разі застосування цих препаратів слід щодня контролювати інтервал QTc за допомогою електрокардіограми (ЕКГ). Застосування препаратів слід припинити, якщо інтервал QTc перевищує 500 мс або збільшується на 60 мс проти вихідного рівня [4]. Призначення і дозу ліків визначають за конкретної мети, як-от: досягти показника болю 4 або менше; підтримувати пацієнта в притомному стані, достатньому для оцінювання стану під час поранення за фізикального огляду; зменшити потребу у ШВЛ; послабити ознаки тривожності, делірію або ажитації.

Переваги паузи в седації і переривчастого введення ліків

Переривчасте введення

Переривчасте введення анагетиків і анкіолітиків, на відміну від безперервного введення, зменшує тривалість ШВЛ, тому переривчасте введення анагетиків і анкіолітиків слід починати перед безперервним введенням. Хоча чимало седативних засобів використовують через їхню коротку тривалість дії (як-от мідазолам), введення у вигляді безперервної інфузії часто призводить до подовженої тривалості дії внаслідок накопичення активних метаболітів у жировій тканині. Тому рекомендовано використовувати переривчасту седацію.

Для пацієнтів, які потребують введення препарату частіше, ніж що 1–2 години, використовувати безперервне введення із титруванням дози до досягнення ефекту; проте безперервні інфузії слід якомога раніше перевести на переривчасте введення.

Паузи в седації

Щоденні переривання седації («паузи в седації») допомагають скоротити тривалість перебування на ШВЛ, а також частоту виникнення пневмонії, пов'язаною із ШВЛ [21]. Переривчасте введення і щоденні паузи в седації запобігають накопиченню активних метаболітів, які можуть перешкоджати оцінюванню стану пацієнта протягом тривалого часу [25, 28].

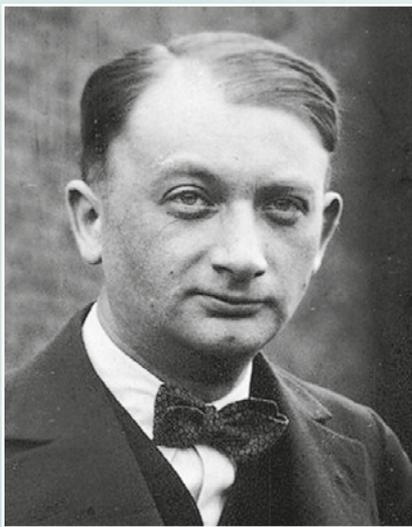
Безперервні інфузії слід припиняти щодня, щоб здійснити фізикальний огляд, зокрема неврологічне обстеження, і виконати спробу спонтанного дихання в пацієнтів на ШВЛ. Цілі седації також слід переглядати щодня після паузи в седації та докладати всіх зусиль для зменшення інфузійних доз.

Протипоказання до щоденної паузи в седації: внутрішньочерепна гіпертензія, що не піддається лікуванню; гемодинамічна нестабільність; нездатність забезпечити належну оксигенацію або вентиляцію в пацієнтів, які перебувають на ШВЛ. Додаток Н містить зразок алгоритмів, зокрема з можливим застосуванням лікарських засобів і дозувань.

Рекомендований алгоритм дій наведено у додатку А.

Повний текст документа читайте на сайті www.dec.gov.ua

Йозеф Рот: п'яний, злий, але розумний



Український єврей Йозеф Рот (1894–1939) увійшов в історію літератури як австрійський письменник та журналіст, автор романів «Марш Радецького», «Йов», «Гробівець капуцинів» тощо. Усе життя він перебував у пошуках власної національної й культурної ідентичності, невтомно коригуючи власну біографію та постійно переїжджаючи — з однієї країни до іншої, із готелю до готелю. Маючи обтяжену спадковість, митець був дуже схильним до депресії, патологічних ревнощів і самокатувань, а після того, як його хвора на шизофренію дружина потрапила до психлікарні, став хронічним алкоголіком. Незадовго до смерті він намалював себе за столиком у кав'ярні, підписавши: «Це я насправді такий: злий, п'яний, але розумний».

Безбатченко

Мойсей Йозеф Рот народився 2 вересня 1894 р. у сім'ї євреїв-хасидів у місті Броди (нині — Золочівський район Львівської області), яке тоді входило до Австро-Угорщини, але перебувало на її кордоні з російською імперією. Упродовж життя він багато й охоче розповідав про себе, та щоразу — по-іншому, тому факти його біографії є досить умовними і переважно нічим не підтверджені документально. Так, місцем свого народження письменник інколи називав село Шваби (Швабендорф) під Бродами, а ще мав підробне свідчення про хрещення, у якому значилася місцевість Швабія в Угорщині.

Сім'я Грюбель, із якої походила його мати Марія (Міріам), займалася торгівлею тканинами та хмелем. До купецького роду належав і його батько, Нахум (Натан) Рот. «Моя мати була єврейкою міцної, земної слов'янської статури. Часто вона співала українських пісень, адже була дуже нещасною, — пригадував Йозеф. — Вона не мала ні грошей, ні чоловіка, бо мій батько, який одного разу з'явився і вивіз її на захід, імовірно, з єдиною метою — стати моїм батьком, залишив її саму в Катовіце та зник назавжди. Либонь, він був диваком, австрійським волоцюгою, п'яницею, марнотратником і помер, коли мені виповнилося 16, у стані божевілля. Його особливістю була меланхолія, яку я від нього успадкував. Я жодного разу його не бачив».

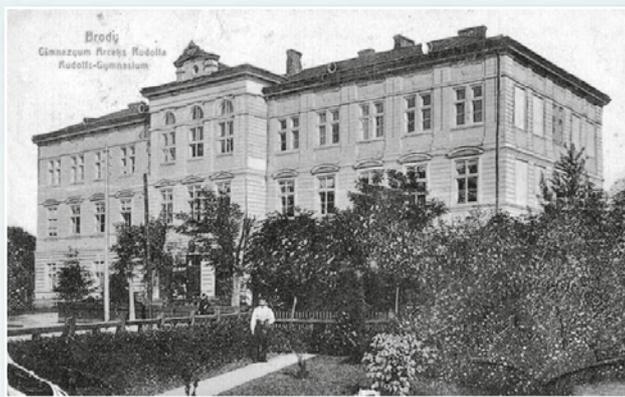
За даними нідерландського дослідника Нільса Бохове, батьки Рота побралися 1892 р., і незабаром Нахум справді вивіз дружину до Польщі, де знаходилися його зернові склади. Виявивши розкрадання, він поїхав до Гамбурга, але на зворотному шляху його неадекватна поведінка

в поїзді привернула увагу інших пасажирів. Спочатку його помістили до психіатричної лікарні, а згодом передали на поруки родичів, які звернулися за допомогою до чудотворця-рабина. Вагітна Марія повернулася до батьків у Броди, де й народила свого єдиного сина. Її соціальний статус лишався невизначеним, тож один із її братів розшукав Нахума з наміром підписати в нього згоду на розлучення. Але чоловік, який так і перебував у чудотворця, «лише посміхався гостеві, нічого не говорив і нічого не розумів». Після цього сім'я підтвердила чутки, що він повісився, — це було краще за божевілля, яке в євреїв вважалося карою Божою.

Марія більше не виходила заміж і присвятила себе вихованню сина, оточивши його гіперопікою та поводячись досить владно. Зростав Муньо (так називали письменника в дитинстві) у закритому родинному середовищі, оточений тітками, дядьками й кузенами. Хоча пізніше завжди наголошував, що його ранні роки минали в злиднях, хоча насправді жив у великому домі з прислугою, фотографувався в салонах і мав учителя гри на скрипці. Рот ніколи не забував, що є безбатченком, і тому не втомлювався вигадувати собі щоразу іншого батька: у різний час і за різних обставин він говорив, що був сином польського графа, віденського фабриканта, який виготовляв боєприпаси, австрійського залізничного чиновника, армійського офіцера тощо. Відсутність батька позначилась і на його творчості, і на політичних поглядах, зокрема у вигляді поклоніння різним патерналістським фігурам, а надто — імператорові Францу Йосифу I. Тоді як літературні образи матері в його книгах завжди були невиразні та навіть карикатурні.



Муньо-школяр



Гімназія кронпринца Рудольфа у Бродях



Марія Рот, мати

У багатонаціональних прикордонних Бродях Муньо з дитинства розмовляв на їдиш, але добре знав німецьку, розумів польську й українську мови. Його першим навчальним закладом 1901 р. стала єврейська комерційна школа барона Гірша, де викладалося німецькою. А з 1905 р. він продовжив освіту у вищій реальній гімназії імені кронпринца Рудольфа (нині — Бродівська гімназія ім. І. Труша), також німецькомовній. Єдиний єврей у своєму класі, Рот був старанним учнем. Однокласники пригадували його як стриманого та дещо зверхнього хлопчика. Загалом він мешкав у Бродях до 18 років, і, хоч би як не намагався надалі дистанціюватися від свого походження, це містечко під різними назвами фігурує в дев'ятох із шістнадцяти його романів.

Я відчайдушно брехав

Склавши випускні іспити в гімназії, 1913 р. юнак переїхав у Львів до свого дядька Зигмунда Грюбеля, стосунки з яким були досить напруженими через моральний і фінансовий тиск із боку останнього. Хоча кузина Паула лишалася його близькою подругою до кінця життя. Вочевидь, Йозеф не почувався комфортно в сімейному колі, прагнув вирватися з нього і надалі всіляко демонстрував свою відразу до традиційних родинних цінностей. А вступивши на відділення германістики Львівського університету (нині — імені Івана Франка), у якому на той час тривало гостре польсько-українське протистояння, він невдовзі кинув навчання і переїхав до Відня. Із початком Першої світової війни до нього туди приїхали мати й тітка, які жили з ним в одній квартирі.

Оселившись у німецькомовній столиці Австро-Угорщини, Рот найперше відмовився від імені Мойсей, усіляко приховував своє єврейське походження і, за однією з версій, навіть прийняв католицизм. «Почав учитися, був завзятим та амбітним, огидно добрим парубійком, сповненим тихої злости й отрути», — пригадував пізніше він. Скрутне матеріальне становище йому досить швидко вдалося поліпшити завдяки здобутій стипендії, приватним урокам для дітей вельмож, а також не без допомоги заможних родичів.

Ба більше, він навіть отримав репутацію франта: відвідував кафе, вишукано одягався та ходив із тростинкою та моноклеєм. У його спогадах про студентські роки читаємо: «Я відчував, що ніхто не визнає за мною право вирізнятися серед інших і що моя виклична самотність

буде сприйнята за гордості. Мені нічого не залишалося, як подвоїти зарозумілість і триматися зверхньо... У мене були бездоганні костюми та бездоганні манери — багатьом дамам це подобалося. Я відчайдушно брехав, розповідав про заморські краї, зі знанням справи говорив про жінок. Я опанував справжнє ремесло письменника та шахрая: навчився розробляти плани».

Брехня стала патологічною звичкою Йозефа. Тож нерідко біографи називають його міфоманом. Міфоманія вперше була описана на початку ХХ ст. французьким психіатром Ернестом Дюпре як поведінкова залежність, викликана нездоланною потребою в містифікації. «З уламків свого минулого він створював нові, вигадані Я, переймаючи різні манери та говірку, — зазначав дослідник Кейрон Пім. — Він віддавав перевагу власній уяві над реальністю та руху над застоєм».

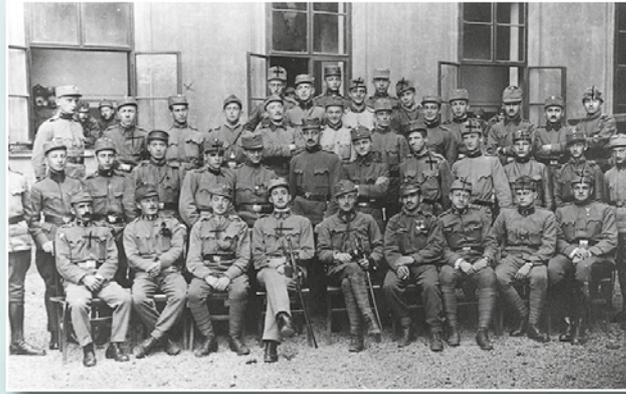
У студентські роки Рот лишався осторонь політики та будь-яких суспільних рухів, але навесні 1916 р. несподівано кинув університет і пішов добровольцем на війну. Через півтора десятиліття він повідомляв видавцеві: «Я добровільно вступив до 21-го єгерського полку. Був завзятим солдатом, надто рано потрапив на передову, подався до кадетської школи, хотів стати офіцером. Став прапорщиком. Був на східному фронті до кінця війни. Був хоробрим, суворим та амбітним».

Цей період життя митця овіяний найбільшою кількістю легенд. На думку біографів, він, найімовірніше, усі ці два з половиною роки служив у Львові писарем при штабі 32-ї піхотної дивізії. Але в подальших розповідях Йозеф незмінно містифікував свою військову службу, перебільшуючи власні поневіряння та героїство: описував виснажливі марші фронтними дорогами; «казарми, окопи, лазарет», заслужений чин лейтенанта і здобутий срібний хрест; піврічне перебування в російському полоні й утечу; два місяці служби в червоній армії та дезертирство з неї; «силоміць пройдену частину світу, щоб стріляти, а не бажання щось побачити» і т.д. Цікаво, що йому завжди вірили. Зокрема, він зміг так переконливо вдавати мовленням і поведінкою імперського офіцера, що навіть колишні офіцери не підозрювали його обману.

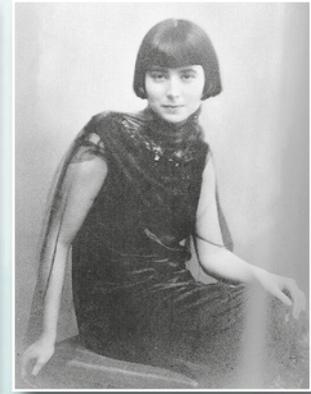
Утім, якою б насправді не була військова служба Рота, події Першої світової наклали глибокий відбиток на його біографію. 1932 р. він занотував: «Найпотужнішим досвідом мого життя стала війна і кінець моєї батьківщини, єдиної, яку я коли-небудь мав, — подвійної



Йозеф-студент, 1914



Рот в армії (стоїть крайній праворуч), 1916



Фрідль Райхлер, дружина

монархії Австро-Угорщини». Імперія розпалася на низку країн; і Львів, і Броди потрапили під польську окупацію.

Rote Roth

Після демобілізації у грудні 1918 р. Йозеф із величезними труднощами, вибравшись із зіткнення між польськими, чеськими й українськими загонами, повернувся до Відня, де намагався отримати австрійський паспорт. Він уже не продовжував навчання, а мусив заробляти собі на життя. Найперше звернувся до редакції місцевого тижневика. Один із співробітників залишив спогади про це: «Солдат справляв враження злиденної, напівголодної, промерзлої людини, яку стара форма робила на вигляд ще жалюгіднішою. Він приніс два вірші. Чи ми їх надрукуємо? Співчуваючи бідакові, я одразу їх прочитав... Вірші молодого вояка були чудові». Після цього йому запропонували спробувати себе в написанні репортажів.

Так Рот став журналістом газети «Neue Tag» і, хоча ігнорував усі можливі правила роботи з текстами, швидко став улюбленцем читачів. Але справжній успіх прийшов до нього в Берліні, куди він переїхав 1920 р., бо там «улітку можна переночувати на лавці в парку і наїстися торбою вишень». А найвідоміші періодичні видання мали за честь друкувати його статті, однак Йозеф став постійним кореспондентом видання «Frankfurter Zeitung».

На тлі повсюдної дискримінації він захопився соціалістичними ідеями і навіть підписувався як «Червоний Рот» (гра слів від Rote Roth). Героями його блискучих фельєтонів стали такі ж знедолені, як він, — біженці, повії, злодії, п'яниці і безхатьки. Він дуже серйозно ставився до своєї творчості й зауважував: «Я не добавка і не десерт, я основна страва... я не пишу «дотепні нотатки на полях». Я малюю портрет епохи».

Йозеф був не просто популярним, але й одним із найоплачуваніших репортерів, проте завжди залишався невдоволеним і мав конфлікти з керівництвом. У листах до редакції він весь час нарікав на низькі гонорари, погане ставлення, цензуру та ігнорування його запитів: «У мене немає видавця. У мене немає читача. У мене немає визнання». Коли 1925 р. митець хотів залишити газету, йому запропонували посаду кореспондента в Парижі та пообіцяли відрядження по всьому світу. Так він відвідав радянський союз («Я не в захваті ні від цієї країни, ні від радянського проєкту»), Албанію, Югославію, Польщу, Італію тощо, репортажі звідки стали вершиною

його журналістського доробку. За підрахунками дослідників, Рот написав понад 1300 публіцистичних творів (репортажі, фейлетони, есеї, коментарі щодо широкого кола проблем). Однак із часом перейшов до більш ліберальних і навіть дещо консервативних поглядів.

Йозеф ніколи не мав власного дому й постійно мешкав по різних готелях: «Я люблю безособовість кімнати, як чернець любить свою келію... Я — громадянин готелю, я його патріот». Його ніколи не приваблювало осіле життя, навіть після одруження.

Загнані в глухий кут

Вирішивши в неповній сім'ї, Рот так і не навчився будувати здорові стосунки з представницями протилежної статі. Про його юнацькі захоплення фактично нічого не відомо, за його розповідями то були численні любовні пригоди. А восени 1919 р. у віденському кафе він познайомився з Фредерікою (Фрідль) Райхлер, 19-річною продавчицею, теж єврейсько-галицького походження, нареченою його співробітника.

Однак 25-річний Йозеф у своїй поведінці з дівчиною не був послідовним: зразу розладнав її заручини, почав наполегливо ходити до неї додому, заприятелював з її сім'єю, а потім без жодних пояснень переїхав до Берліна. Фрідль вирушила за ним слідом і стала його цивільною дружиною, проте в листах до сестри вже нарікала на його байдужість і пізні повернення додому.

Рот усе ж офіційно оформив із нею шлюб (5 березня 1922 р.), але свого ставлення не змінив. Його постійні відрядження, раптові від'їзди і нічні походеньки вона сприймала дуже болісно. Повертаючись, Йозеф виявляв патологічні ревності та безпідставно звинувачував її у зрадах (вочевидь, сам не зберігаючи вірність). Друзі лишили спогади, що свідчать про явний аб'юз із його боку. Зокрема, письменник дорікав дружині навіть за те, що вона довго дивилась у дзеркало, підкреслював її низький інтелектуальний рівень, а ще нерідко влаштовував і привселюдні «сцени».

Так, одного разу під час відвідування кафе з компанією журналістів він вискочив із-за столу та почав кричати, що вона спить із відомим скрипалем. Його колега Людвіг Маркузе пригадував: «У Відні я знав Фрідль як жінку дотепну, привабливу, життєрадісну. Роту ж подобалися витончені стримані дами, і він переробив обраницю під себе, позбавив її природності, перетворив її на своє



Йозеф на вокзалі



Із дружиною у Франції



Сибіл Рейрс, коханка



Андреа Манга Белл,
цивільна дружина

літературне творіння. Їй доводилося коритися його вказівкам, і це довело її до загибелі».

А за кілька років у Фрідль дебютували перші симптоми психічного захворювання: вона стала відчувати напади тривоги, випадки кататонії чергувались у неї з епізодами манії (то сиділа годинами непорушно, то рвала на собі волосся і дуже голосно кричала). За словами біографа К. Піма, «вона віддала своє життя чоловікові, що насильно сформував її особистість у форму, яку вважав доречною, котрий робив усе, що заманеться, не зважаючи на її потреби».

Йозеф ще спробував розрадити її подорожами Європою, але їй стало тільки гірше. «Моя дружина дуже хвора із серпня, — писав він у листі 1929 р. — Психоз, істерія, суїцидальні думки, вона ледве жива». Врешті йому довелося звернутись до французьких фахівців, які встановили їй діагноз «прогресуюча шизофренія». Надалі Фрідль проходила лікування в психіатричній лікарні в Берліні, жила в друзів під наглядом медсестри, перебувала під опікою батьків (доки вони не емігрували), а потім змінила кілька спеціалізованих закладів в Австрії. Однак її становище не поліпшувалося: вона ставала дедалі апатичнішою і відмовлялася від їжі, внаслідок чого схудла до 32 кілограм.

«Я просто не знаю, як жити», — нарікав Рот друзям. Він виявляв щиру занепокоєність станом дружини, вивчав наукову літературу, консультувався з медиками і навіть із чудотворцем-рабином. Ба більше: вважав себе єдиною причиною її хвороби, вдавався до самокатувань і занурився в депресію. «Я проклятий ще страшніше, ніж Фрідль, — бідкався митець і додавав: — десять років шлюбу, що закінчується так, сприймаються як сорок».

Нав'язливе відчуття провини він намагався заглушити алкоголем, потрапивши в залежність, якої вже не зміг позбутися. Це своєю чергою погіршувало його і без того хистке фінансове становище, підірване численними рахунками за лікування. Востаннє Йозеф відвідав Фрідль у клініці 1935 р., тоді вона накинулася на нього з наміром убити. Після цього він подав на розлучення через її недієздатність, а друзям сказав, що його дружина померла. Однак коли її згодом перевели до безкоштовного закладу, то все ж передумав і відкликав свою заяву. Це було фактично повторенням сценарію його матері. Ніколи не припиняючи корити себе за жінчину хворобу, Рот, утім, шукав розраду в обіймах інших жінок.

Так, спочатку в нього був роман із єврейською актрисою з Буковини Сибіл Рейрс. А в серпні 1929 р. він познайомився з редакторкою німецько-кубінського походження Андреа Манга Белл (1902–1985), дружиною принца Камеруна. Сильна й незалежна, вона після розставання із чоловіком сама виховувала двох дітей. Із Йозефом Андреа прожила близько семи років: готувала для нього, друкувала його рукописи, вислуховувала його претензії, що він утримує «негритянське плем'я» (її дітей), і терпіла його постійні ревності.

У її спогадах про Рота читаємо: «Він був бридким, але жінок чомусь приваблював. Я не знала іншого чоловіка, який був би настільки принадним у цьому плані. Він рухався повільно, як равлик, був дуже стриманим, жодного імпульсивного жесту, він таївся, продумував кожне слово. Але він умів бути ніжним, як ніхто, я божевільна від нього».

Після розриву з Андреа 1936 р. Йозеф зійшовся з письменницею Ірмгард Койн (1905–1982), яка поділяла його пристрасть до алкоголю. Їхні стосунки тривали два роки і закінчилися теж через аб'юз. Ірмгард нарікала: «Я навіть не могла піти до ванної — він уже починав непокоїтись. Коли я засинала, він заплутував пальці в моєму волоссі... Його божевільні ревності дедалі більше змушували мене почуватися загнаною в глухий кут, аж доки я не змогла більше цього терпіти». Вона кинула його в Парижі і втекла до Ніцци з морським офіцером: «Я пішла від нього з глибоким зітханням полегшення, ніби позбулася нестерпного тягара».

Яка темрява в мені

Письменник був непростою й суперечливою особистістю. Він завжди поводився самовпевнено та зверхньо, у пориві емоцій проявляв різкість і категоричність. Але водночас відзначався примхливістю, полюбляв жаліти себе й жалітись іншим, водночас ображаючи навіть тих, хто йому допомагав. Його непоказна зовнішність поєднувалася з неймовірною харизматичністю, яка привертала до нього людей.

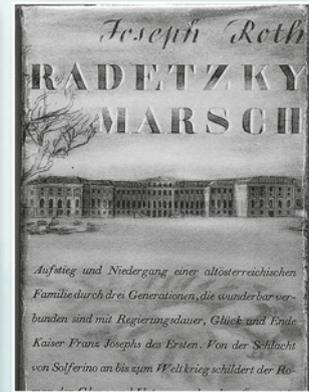
Одним із найближчих його друзів став видатний австрійський прозаїк Стефан Цвейг (1881–1942), зовсім не схожий на нього за темпераментом. Вони листувалися з 1927 р., а вперше зустрілися 1929 р. Перекладач Майкл Гофман так охарактеризував цю дружбу: «Їхні стосунки ускладнювалися тим фактом, що Рот був



Письменник, 1926



Йозеф Рот і Стефан Цвейг, 1936

Перше видання
«Маршу Радецького»

фінансово, можна сказати, фізично залежним від Цвейга і, як слід було очікувати, погано справлявся зі своєю залежністю, театральнo благаючи, періодично висловлюючи вдячність». Стефан справді допомагав грошима — і йому, і Фрідль — але нерідко натомість вислуховував від нього критику на свої твори та свої погляди. Тому намагався тримати такого друга на відстані, віддаючи перевагу саме листуванню.

Йозеф сповідувався Цвейгу й у своїй алкогольній залежності: «Жоден алкоголік не отримує від випивки менше задоволення, ніж я. Чи отримує задоволення епілептик від своїх нападів? Чи отримує задоволення безумець від своїх зривів?» За різних обставин він розповідав, що почав пити з восьми років, то говорив, що став зловживати алкоголем уже на війні, рятуючись від холоду. Але після хвороби дружини його залежність перейшла у хронічну фазу. Напідпитку митець ставав дотепним, доброзичливим, душею компанії, завжди заводив у кафе нових знайомих. Якщо в нього були гроші, він частував усіх підряд і залишав щедрі чайові офіціантам. Але бували і дні, коли він спав п'яним просто на вулиці. До речі, його рахунок у барі віденського готелю «Брістоль» не сплачений і досі.

Літературознавець Д. Затонський зазначає: «Такий образ людини легковажної, що нібито бездумно живе, не дуже поєднується з письменницькою глибиною, із жорсткою вимогливістю до себе як стиліста, із меланхолією, до якої Рот справді був схильний».

«У мене немає дому, окрім того, що я вдома в самому собі», — говорив він, імпульсивно переїжджаючи з одного готелю до іншого (і сам, і з коханками). Єдині речі, до яких Йозеф прив'язувався, — це наручні годинники. У нього була маніякальна звичка — носити їх щонайменше два (один — на руці, інший — у кишені) і в разі купівлі нового обов'язково одразу розбирати його та збирати заново. Він писав: «Краще мріяти про дім, краще мандрувати: подорожувати з надією, ніж прибути, оселитися та розчаруватись. Краще завжди жити з трьома валізами, упакованими та готовими до від'їзду».

Друзі називали його найбільш непрактичною людиною, адже митець ніколи не міг давати раду грошам, які заробляв своєю творчістю, а також постійними позиками. У листі до Стефана Цвейга він нарікав: «Я все ще благаю Вас і надалі вважати мене розсудливою людиною, схильною до періодичних нападів божевілля, але загалом

підконтрольній собі, та сумлінним другом, який пише ось так лише в години ясності. Я принижувався. Я позичав гроші в найнеможливіших місцях, зневажаючи та проклинаючи себе за це. А все тому, що ніколи в житті в мене не було нічого подібного до надійної фінансової бази, ніколи не було банківського рахунку чи заощаджень. Нічого, нічого, тільки аванси — витрати, витрати, аванси».

У їхньому листуванні це стає головною темою. Так, 1930 р. він бідкався: «У мене немає грошей. Я маю на увазі, справді немає грошей, і я п'ю». А 1931 р.: «У мене немає жодних доходів»; «Я, певно, несповна розуму»; «У моєму житті відбуваються жажливі, у найбуквальнішому сенсі, невимовні речі». 1932 р.: «Ви не уявляєте, яка темрява в мені». Але саме в такі часи суцільних негараздів — у професійній, особистій і політичній сферах — митець написав свої найкращі твори.

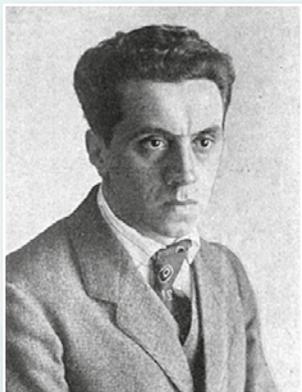
Щойно відкладаю перо, я гублюся

Рот прийшов у літературу із журналістики, яка вимагала від нього працювати регулярно, багато і швидко, але виробила в нього досконалий стиль. Свої перші оповідання він писав ще в студентські часи.

Однак перший повноцінний період його художньої творчості розпочався 1923 р. романом «Павутина». У наступні роки постали «Готель «Савой»», «Бунт», «Втеча без кінця», «Циппер і його батько», «Справа і зліва», сповнені мотивами розгубленості й безпритульності, скептицизму і зневіри. Їхні герої — колишні солдати, які повертаються з війни чи з полону та не можуть знайти собі місця в новому суспільстві.

Другий період відкривається 1930 р., в найбільш кризові часи, книгою «Йов. Роман простого чоловіка» — оповіддю про трагічну долю євреїв під час і після Першої світової війни. Вершина творчості митця, визнаний шедевр — роман «Марш Радецького» (1932), історія трьох поколінь сім'ї Тротта, своєрідна ностальгія за часами ідеологізованої Австро-Угорщини.

Серед характерних особливостей прози Рота критики називають його здатність окреслювати портрет лише кількома фразами, уміння зображувати другорядних персонажів такими ж яскравими й багатогранними, як головні герої, виняткову проникливість у оцінюванні політичних процесів (життя Європи між двома світовими війнами), дотепність, метафоричну рішучість, афористичність мовлення тощо.



Ернст Толлер,
письменник-самогубця



Ірмгард Койн, коханка



Паула Грюбель, кузина



Автопортрет

За словами літературознавців, книги нав'язливо повертали його до тих місць, із яких він найбільше прагнув утекти: вони сповнені згадками про малу батьківщину, емігрантами й кордонами, аферистами, ветеранами і безбатченками.

Його доробок важко віднести до певного літературного напрямку. У період бурхливого розквіту різних модерністських течій Йозеф, порушуючи актуальні злободенні теми, залишався прихильником класичної манери письма, через що і не отримав широкого визнання за життя. «Треба писати, навіть коли усвідомлюєш, що друковане слово вже нічого не може покращити», — пояснював він.

Період його продуктивності — два міжвоєнні десятиліття, протягом яких Рот написав, окрім численних публіцистичних творів, 16 романів (11 із яких так чи інакше пов'язані з Україною) і збірку оповідань. Дослідник Роман Струць зазначав: «Він був болісно, вулканічно, шалено продуктивним. Звичайна самозакоханість авторів, ретельність, із якою вони ставляться до власних творів, у нього відсутня; коли він згадає книгу, яку пише, то зазвичай каже, що в нього є три тижні, щоб закінчити її; часто навіть незрозуміло, яку книгу він має на увазі. Іноді він просить надіслати йому примірники тієї чи іншої назви; у нього самого їх немає».

Сам же митець говорив: «Швидкописання — це єдиний мій варіант писати добре». Він не потребував натхнення, а тривалу роботу своїх колег вважав лише виявом лінощів. До того ж у нього чимало незавершених творів, багато його романів не довші за новелу. Причина цьому — не тільки постійні переїзди, зловживання алкоголем, а і його внутрішніх неспокої.

Найцікавіше те, що Йозефові справді вдавалося успішно поєднувати регулярне письмо з хронічним алкоголізмом. Як зазначав С. Цвейг: «До цього алкоголь був для нього лишень засобом творчого збудження: за роботою він час від часу пригублював, саме пригублював чарчину коньяку. Це був спочатку всього лише прийом митця... Йозефу Роту з його нелюдською ясністю розуму потрібно були тільки злегка, ледь помітно затуманити мозок, як затемнюють кімнату, щоб краще чути музику».

Однак, коли після ушпиталення дружини він остаточно пустився берега, його письмо стало тільки ще досконалішим. Йозеф був украй організованим алкоголіком, чітко розподіляючи свій час. Проводячи кожен вечір за п'ятигою, він удень встигав 6–8 годин віддавати творчості.

Нерідко він писав прямо за столиком у гамірному кафе. Але інколи роман і писався з єдиною метою — оплатити рахунок. Рот завжди наголошував, що працює винятково для заробітку, однак Цвейгу зізнавався: «Я думаю, що зможу змінити світ лише тоді, коли пишу, і щойно я відкладаю перо, я гублюся».

Святий п'як

Після призначення Гітлера канцлером на початку 1933 р. Рот назавжди залишив Німеччину та остаточно перебрався до Франції, періодично живучи також в інших країнах. М. Гофман говорив, що його вважали євреєм в Австрії, австрійцем — у Німеччині та німцем — у Франції.

Він передчував катастрофічні зміни, його листи до друзів сповнилися песимізмом і відчаєм: «...ми прямуємо до великої катастрофи. Зовсім не беручи до уваги наші особисті обставини — наше літературне та матеріальне існування зруйноване — ми прямуємо до нової війни. Варвари захопили владу. Не обманюйте себе. Пекло панує».

Нацисти внесли його твори до першого списку заборонених книг, які підлягали вилученню і спаленню. «Наша праця була марною», — нарікав він Цвейгу та згодом додавав: «Слово померло, люди гавкають, як собаки». У моменти найбільшої розгубленості Йозеф ностальгував за ідеалізованою Австро-Угорською імперією, мріяв про повернення Габсбургів, закликав до відродження монархії: «Я маю право на свою батьківщину».

Переживаючи депресію, митець відкидав допомогу друзів: «Будь-яка дружба зі мною руйнівна. Я сам стіна плачу, якщо не купа руїн». І знову шукав розради в алкоголі, чим ще більше погіршував своє становище. У надії дістати хоч якісь гроші авансом, надсилав своїм видавцям гнівні звернення, у яких погрози перемішувалися з благаннями. До всього цього додалися неминучі проблеми зі здоров'ям.

Щойно досягнувши 40-річчя, Рот здавався вже старим, полисів і втрачав зуби, мав проблеми зі шкірою, очима і печінкою, нарікав на біль у серці і нестерпні мігрені. У нього сильно набрякали ноги, так що йому було важко пересуватися. Кожен його ранок починався з блювання. Часом він не міг нічого їсти і тільки пив молоко. Так, 1936 р. він писав: «Принижений, зганьблений, у боргах, посміхаюсь крізь стиснуті зуби, людина, наполовину божевільна, наполовину труп».



В останні роки життя



Гімназія у Бродях (сучасний вигляд)



Пам'ятник Роту в Бродях біля гімназії

Деякі дослідники розглядали його зловживання алкоголем як повільне самогубство на тлі тяжкої депресії. Цвейг із цього приводу зазначав: «Байдужість до власної долі, ба більше — таємне прагнення смерті... так несамоовито страждав, бачачи, як панує на світі упосліджене і не нависне йому зло, що, осягнувши неможливість знищити це зло власними силами, почав знищувати сам себе... його самознищення виявилось ще жорстокішим, адже здійснювалося набагато повільніше, день за днем, година за годиною і частина за частиною, як самоспалення...»

Але водночас Йозеф продовжував писати довершену прозу — зокрема, «Тріумф краси», «Бюст цісаря», «Фальшива вага» тощо, які йому вдавалось публікувати в Нідерландах. Його останній виданий роман — «Гробівець капуцинів» (1938). А останній написаний ним твір — повість-епітафія «Легенда про святого пияка», у якій безнадійний п'яниця несподівано зустрічає благодійника, що в дивовижний спосіб змінює його життя.

Цвейг у спогадах про нього висловлював щире здивування: «Усупереч усім законам логіки і медицини сталося диво: творчий дух, що жив у ньому, здобув перемогу над ослабленою плоттю... Відданість своєму дару виявилась сильнішою, ніж вірність самому собі, у своєму мистецтві він блискуче переміг власне падіння».

Обставини смерті легендарного митця також оповиті міфами, як і його життя. Так, 23 травня 1939 р. друзі привезли його до благодійної лікарні «Неккер»: йому стало зле в кав'ярні — нібито це був серцевий напад після звістки про те, що інший єврейський письменник Ернст Толлер, якому вдалося втекти від нацистів до Нью-Йорка, вчинив суїцид.

За іншими даними, останні дні Рота минули не в богадільні, а в комфортних умовах клініки відомого радіолога професора Жидона, дружина якого перекладала його твори.

У лікарні письменнику заборонили пити, але він постійно вимагав алкоголю, через що його довелося прив'язувати до ліжка. Медики діагностували в нього алкогольний делірій (білу гарячку) внаслідок алкогольного абстинентного синдрому. Через чотири дні — 27 травня — Йозеф помер, за офіційною версією — від двосторонньої пневмонії. Йому було лише 44. Поховали письменника в Парижі на католицькому цвинтарі, хоча ніхто достеменно не знав, чи був він католиком насправді, чи це лише одна з його численних легенд.

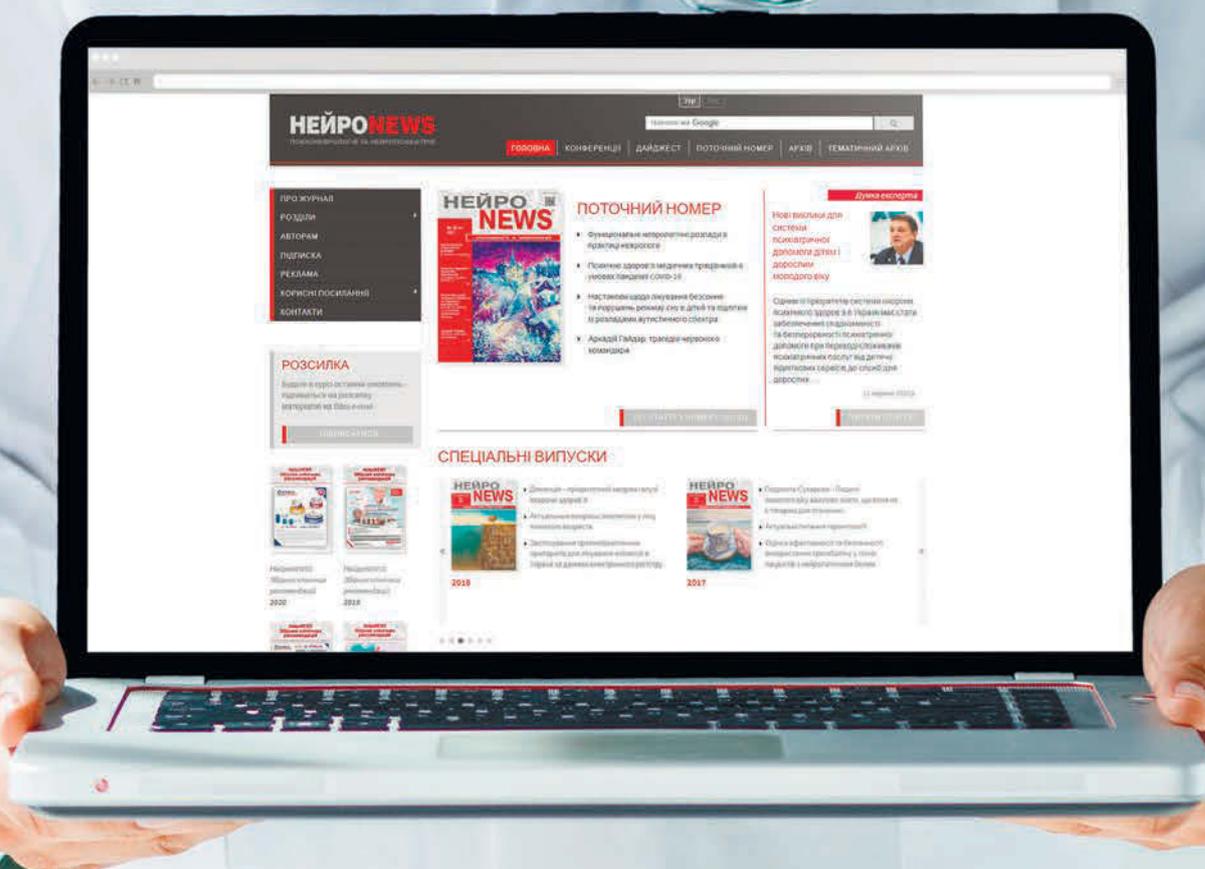
На думку біографів, смерть дозволила митцеві уникнути майбутніх жаків, із якими він неодмінно б зіткнувся як єврей після початку Другої світової. Його дружину Фрідль фашисти 1940 р. убили в газовій камері в межах нацистської програми евтаназії для психічно хворих пацієнтів. Стефан Цвейг, емігрувавши до Бразилії, 1942 р. разом із дружиною покінчив життя самогубством (передозування барбітуратами). Ірмгард Койн інсценізувала самогубство і прожила війну під фальшивими документами, страждала на алкоголізм, пізніше була визнана недієздатною й ушпиталена до психіатричної клініки.

Дослідниця Герміона Лі писала про Рота: «Він мав надзвичайно змішані почуття до всього: батьківщини, єврейства, релігії, шлюбу та любовних пригод, дружби, репутації, місця у світі. Лише в деяких речах він залишався непохитним: у складному, пристрасному почутті до зниклої Австро-Угорської імперії; у пророчій і мужній відразі до нацистів; та в залежності від алкоголю».

Гері Шапіро додавав: «Рот був суцільною суперечністю. Він був євреєм, який міг писати як антисеміт; блискучим романістом, відомим за життя своєю журналістикою; людиною, яка напивалася до заціпеніння, але чий передбачення рідко коли не справджувалися».

Підготувала *Олена Тищенко*

Архів усіх
випусків з
2006
року



Шукайте повний
електронний архів
нашого журналу
на сайті



neuronews.com.ua

Еголанза

о л а н з а п і н

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



— *«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»*

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.

