

НОВІ ПІДХОДИ, СМІЛИВІ ІДЕЇ та найактуальніші теми у сфері неврології

За матеріалами 5-го Регіонального українського конгресу
«Controversies in Neurology»
(20–22 листопада 2025 року, м. Львів)

Ювілейний 5-й Регіональний український конгрес «Controversies in Neurology» (CONy) відбувся у Львові в гібридному форматі (офлайн та онлайн). Захід, акредитований Радою з акредитації безперервної медичної освіти Європейського союзу медичних фахівців (UEMS/EACCME), мав на меті створення сучасної освітньої платформи для неврологів, психіатрів та лікарів інших спеціальностей. Конгрес забезпечив можливість безпосередньої взаємодії з провідними міжнародними експертами, обміну практичним досвідом і отримання актуальної наукової інформації в умовах воєнного часу.

Особливістю CONy є формат дискусійних дебатів, у межах яких учасники не лише презентують доповіді, а й активно обговорюють суперечливі клінічні питання. Дебати будуються навколо чітко сформульованого запитання із протилежними позиціями «за» і «проти», після чого проводиться голосування аудиторії. Двоє спікерів аргументують свої позиції, а подальше обговорення й відповіді на запитання дозволяють глибше проаналізувати проблему та порівняти різні клінічні підходи.

Такий формат сприяє професійному діалогу між лікарями із різних країн, пошуку оптимальних терапевтичних рішень і впровадженню інновацій у клінічну практику. Конгрес відіграє важливу роль у підвищенні обізнаності фахівців щодо сучасних підходів у неврології та допомагає підтримувати високу якість медичної допомоги навіть у складних умовах сьогодення.

Після вітального слова співголови Регіонального українського конгресу CONy, президента Української проти-епілептичної ліги, провідного наукового співробітника ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина НАМН України» (м. Харків), професора **Андрія Дубенка** та президентки Благодійного фонду розвитку інновацій медицини «РІМОН» **Наталії Пряникової** до учасників Конгресу в онлайн-форматі звернувся **Natan Bornstein**, співголова вітчизняного конгресу CONy, професор неврології Тель-Авівського університету (Ізраїль). Він привітав учасників, висловив підтримку Україні та сподівання, що «жахливі часи завершаться якомога швидше», і наступний Конгрес CONy він зможе відвідати особисто.

Цього року на форумі було представлено сім секцій: «Головний біль та біль», «Розсіяний склероз», «Реабілітація / когнітивна реабілітація», «Інсульт»,

«Епілепсія», «Рухові розлади», «Нейропсихіатрія», а також сателітні симпозиуми. Учасники мали нагоду зустрітися із видатними фахівцями у галузі неврології та долучитися до обговорення досвіду міжнародних експертів. До вашої уваги представлено огляд низки лекцій і дебатів в межах заходу.

Лекції

Апраксія — феномен, що потребує детальнішого вивчення

Із пленарною доповіддю, присвяченою проблемі апраксії, виступив засновник і президент Всесвітнього конгресу CONy, професор неврології та фармакології Медичної школи Тель-Авівського університету (Ізраїль) **Amos D. Korczyn** (онлайн). Він зауважив, що термін «апраксія» добре відомий неврологам, однак на практиці цей стан часто залишається недіагностованим. Апраксія визначається як нездатність виконувати раніше засвоєні, іноді автоматизовані дії, яка не пояснюється порушенням моторних, сенсорних, когнітивних або мовних функцій.

Протилежним поняттям є праксис — здатність здійснювати цілеспрямовані, багаторазово відпрацьовані рухи й дії, зокрема повсякденні навички, як-от чищення зубів чи розчісування. Зазвичай значення таких функцій усвідомлюється лише після їх втрати, коли у пацієнта виникають труднощі у виконанні звичних дій. Тому ключовим завданням клініциста є визначення конкретного механізму порушення праксису та локалізації ураження, що лежить в його основі.

Розрізняють два основні типи апраксії: розвиткову та набуту. Розвиткова апраксія спостерігається у дітей раннього віку й проявляється нездатністю сформувати певні рухові навички. Набута апраксія характерна переважно для дорослих і виникає внаслідок ураження головного мозку, після чого пацієнти втрачають здатність правильно виконувати раніше освоєні рухи. Цей стан вважається специфічно людським і не має аналогів у тварин. Попри відносну поширеність, набута апраксія часто залишається непоміченою, хоча може суттєво погіршувати якість життя пацієнтів.

Чому ж апраксію не завжди виявляють у клінічній практиці? На думку доповідача, передусім тому, що її цілеспрямовано не шукають. Набута апраксія може супроводжувати низку неврологічних захворювань, зокрема кортикобазальну гангліозну дегенерацію,



прогресуючий супрануклеарний параліч, хворобу Паркінсона (ХП), хворобу Альцгеймера (ХА), різні психогенні стани, а також інсульт у лівій півкулі головного мозку. Водночас перелік патологій, асоційованих з апраксією, є значно ширшим.

Виділяють кілька основних підтипів набутої апраксії: ідеомоторну, ідеаторну та лімбально-кінетичну. Ідеомоторна апраксія характеризується тим, що пацієнт усвідомлює необхідну дію та розуміє інструкцію, але не може її виконати. Ідеаторна апраксія проявляється нездатністю планувати та реалізовувати послідовність складних дій за збереження виконання простих рухів і без ознак деменції. Лімбально-кінетична апраксія уражає переважно кінцівки, обмежуючи обсяг і точність довільних рухів. Ураження лівої півкулі головного мозку найчастіше асоційоване із різними формами апраксії, що можуть проявлятися порушеннями мовлення, ходи, рухів повік, здатності до одягання та виконання інших повсякденних дій.

Доповідач детально зупинився на складностях діагностики апраксії, зумовлених тим, що лікарі відносно рідко стикаються з її різними підтипами. Внаслідок цього під час клінічного огляду прояви апраксії нерідко залишаються непоміченими, хоча, за даними досліджень, до 30 % пацієнтів після інсульту можуть мати ті чи інші її прояви. Важливим етапом обстеження є виключення інших причин рухових порушень, не пов'язаних з апраксією.

Апраксія може бути одно- або двобічною, епізодичною чи постійною. Під час огляду її прояви не завжди очевидні, тоді як в анамнезі пацієнти можуть зазначати труднощі з виконанням певних дій. Тому надзвичайно важливим є ретельний збір анамнезу, зокрема опитування самого хворого та його близьких. У процесі клінічного обстеження слід оцінювати виконання як транзитивних рухів (із використанням предметів або інструментів), так і нетранзитивних, а також звертати увагу на ознаки дистонії.

Зокрема, вогнищева дистонія кисті часто трапляється у музикантів і може проявлятися неможливістю виконувати раніше автоматизовані дії, наприклад гру на музичному інструменті. Такий стан здатен прогресувати, але часто залишається не діагностованим, оскільки стандартний неврологічний огляд не виявляє виразних порушень.

Апраксія ходи є поширеним явищем у пацієнтів із ХП та проявляється завмиранням під час руху або труднощами з ініціацією ходьби. Доповідач провів паралель із розладами ходи вищого рівня, пов'язаними з ураженням лобових часток мозку. У ранньому дитячому віці контроль ходи здійснюється переважно фронтальною

корою, але із формуванням автоматизованої ходи її участь зменшується. У складних ситуаціях, наприклад під час проходження вузьких ділянок, фронтальна кора знову залучається до контролю рухів.

Анатомічні ураження можуть призводити до так званого синдрому відірваності, коли фронтальна частка «знає», яку дію потрібно виконати, але не здатна реалізувати її через порушення нейронних зв'язків. Саме цей механізм лежить в основі різних форм апраксії, причому характер такої «відірваності» відрізняється залежно від типу порушення.

Професор А.Д. Kogczyn звернув увагу на можливу роль спинного мозку в патогенезі апраксії ходи. Він зазначив, що у більшості пацієнтів із цим розладом не виявляють уражень фронтальних часток головного мозку, тоді як контроль за автоматизованою ходою значною мірою здійснюється на рівні спинного мозку та надспинних структур нервової системи.

Завершуючи доповідь, спікер підкреслив, що на сьогодні специфічного фармакологічного лікування апраксії не існує. Застосовують переважно немедикаментозні підходи, зокрема фізіотерапію, трудову та мовленнєву терапію, але їх ефективність залишається обмеженою. Водночас серйозними викликами є складність діагностування апраксії, диференціації її підтипів і недостатнє розуміння патофізіологічних механізмів, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях і підвищеній увазі наукової спільноти до цієї проблеми.

Час має значення: ранній старт терапії — більше переваг у довгостроковій перспективі

Розпочинаючи доповідь, **Тетяна Негрич**, д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, акцентувала увагу на значенні раннього початку терапії РС та його впливі на довгострокові клінічні результати. Оскільки РС є хронічним захворюванням із багаторічним перебігом, оцінювати ефективність лікування слід не лише в короткостроковій перспективі, але й з огляду на прогноз через 5, 10, 20 і більше років. Саме тому терапевтична стратегія, обрана на старті хвороби, має принципове значення.

Свого часу активно дискутувалося, чи слід розглядати РС як єдине захворювання, чи виокремлювати первинно та вторинно прогресуючі форми як окремі нозології. Нині доведено, що незалежно від варіанта дебюту й характеру перебігу РС є єдиною патологією та спільною клінічною проблемою. Водночас зростає усвідомлення



необхідності глибшого аналізу чинників, які визначають розвиток патології, зокрема тих, що залишаються недооціненими на ранніх етапах, але мають вирішальне значення для прогнозування та розуміння подальшого перебігу РС.

Доповідка продемонструвала схематичні моделі погіршення перебігу РС, пов'язаного з рецидивами, а також прогресування захворювання, що відбувається незалежно від них. Відомо, що з плином часу інвалідизація при РС може наростати навіть у пацієнтів без клінічних рецидивів і у стані ремісії.

У цьому контексті важливо розмежовувати механізми погіршення стану, як-от:

- *біологічне рецидивування*, зумовлене активацією периферичного запалення;
- *біологічне прогресування*, яке включає комплекс процесів хронічного запалення в центральній нервовій системі (ЦНС) й підтримує нейродегенерацію.

Уже на ранніх етапах РС можливе прогнозування подальшого перебігу захворювання, ризику інвалідизації та тяжкості клінічних проявів. Важливу роль відіграє динамічне спостереження за пацієнтом упродовж щонайменше шести місяців. Навіть за відсутності клінічних симптомів слід оцінювати стан неврологічного резерву, який забезпечує підтримання ремісії. Ведення пацієнта має бути комплексним і включати не лише медикаментозну терапію, а й надання рекомендацій щодо підтримання належного рівня фізичної активності, оскільки загальне погіршення фізичного стану призводить до виснаження неврологічного резерву та може посилювати тяжкість уражень.

У контексті перебігу РС розглядають так звану топографічну модель, ключовим елементом якої є нова гіпотеза рекапітуляції. Вона передбачає, що прогресування захворювання незалежно від рецидивів (PIRA) клінічно відтворює симптоми попередніх загострень і поступово «виявляє» раніше приховані вогнища ураження, демонструючи топографію основного патологічного процесу. Із кожним наступним рецидивом у пацієнта можуть повторюватися симптоми попередніх загострень, нерідко в тяжчій формі, а також маніфестуватися нові вогнища ураження. Як наслідок, інвалідизація відображає накопичений ефект попередніх уражень і рецидивів, що реалізується за принципом повторення та посилення.

РС є захворюванням із критичним «вікном можливостей» для терапевтичного втручання. Воно має підступний початок і від самого дебюту супроводжується формуванням вогнищевого запалення. З часом у кожного

пацієнта відбувається накопичення патологічних процесів, що зумовлюють прогресуючу інвалідизацію, тому ці зміни необхідно своєчасно виявляти та лікувати вже на ранніх етапах хвороби. Раннє виявлення PIRA, незалежно від наявності клінічних загострень, ставить під сумнів уявлення про прогресування як виключно вторинний етап РС. Інвалідизація може розвиватися автономно від рецидивів, а поява PIRA на ранніх стадіях хвороби є несприятливим прогностичним чинником.

Розвиток РС модулюється низкою чинників, серед яких біологічна стать, поведінкові аспекти, пов'язані зі здоров'ям, соціально-економічний статус, генетична схильність і коморбідність. Патогенез захворювання є багатокомпонентним і включає запалення, демієлінізацію, аксональну дегенерацію, активацію мікроглії, порушення перекисного окиснення ліпідів, мітохондріальну дисфункцію, глутаматну токсичність та інші механізми. Важливу роль відіграють і соціально-економічні чинники, які впливають на доступ до терапії та усвідомлення необхідності раннього початку лікування.

Якщо раніше перебіг РС розглядали як послідовність продромальної фази, радіологічного синдрому та клінічно ізольованого синдрому, то сьогодні акцент зміщується на оцінювання факторів ризику й біологічного початку захворювання. Після продрому формуються типові клінічні прояви та розвивається, власне, захворювання. Доведено, що «тихе», або тліюче, прогресування, яке не залежить від клінічних рецидивів і пов'язане з поширенням уражень речовини мозку, є частим явищем. Уже з початку захворювання активуються біологічні механізми прогресування, які можуть тривалий час залишатися малопомітними та недооціненими у клінічній практиці. Отже, клініцистам важливо бути орієнтованими на виявлення «тихих», мінімальних проявів захворювання. Для цього необхідно уважно аналізувати як клінічні, так і радіологічні ознаки. Запобігання прогресуванню РС та розвитку інвалідизації має бути пріоритетом уже на ранніх етапах хвороби.

Пані Негрич провела бліц-опитування аудиторії щодо того, який підхід до лікування слід обирати для пацієнтів із уперше діагностованим РС. Отже, це має бути:

1. Рання високоефективна терапія першої лінії для всіх осіб із РС?
2. Рання високоефективна терапія першої лінії за всіх випадків РС, окрім захворювань найлегшого ступеня тяжкості?
3. Рівне поєднання ранньої високоефективної терапії та стратегії ескалації?



4. Стратегія ескалації для більшості пацієнтів і рання високоефективна терапія для осіб із несприятливими прогностичними факторами?

З'ясувалося, що кожна стратегія має своїх прихильників, і доповідка погодилася, що всі ці варіанти «мають право на життя». Але, на її переконання, біологічне прогресування, незалежно від загострень і форм РС, свідчить, що слід розпочинати ранню високоефективну терапію на самому початку лікування. Слід зробити все, щоб «не втрачати час, не втрачати здоровий мозок».

Нині встановлено, що як високоефективні, так і менш дієві препарати для лікування РС мають порівнянний профіль безпеки. Відтак ключовою перевагою підходу індукції над ескалаційною стратегією є саме ефективність, адже клінічні результати застосування високоефективної терапії є суттєво кращими. Водночас навіть за ескалаційного підходу складно прогнозувати стан пацієнта через 1–3 роки, оскільки «приховане» накопичення інвалідизації все одно може відбуватися. Сьогодні з'являються нові біомаркери, які дозволяють краще прогнозувати перебіг захворювання.

Клінічні дані свідчать, що рання високоефективна терапія асоційована зі значно меншою часткою осіб із рецидивами та загостреннями. Масштабні дослідження TREAT-MS і DELIVER-MS показали зменшення прогресування інвалідизації та загального тягаря РС у пацієнтів, які рано отримували високоефективну терапію. Очікується, що подальші результати дозволять остаточно оцінити вплив цього підходу на довгостроковий прогноз.

Одним із найбільш вивчених і доступних на сьогодні препаратів є моноклональне антитіло до білка CD20 на поверхні В-лімфоцитів — окрелізумаб. Його ефективність у зниженні частоти рецидивів і уповільненні прогресування РС доведено в низці багатоцентрових клінічних досліджень. Дані довгострокового спостереження свідчать, що як у пацієнтів, які одразу розпочинали терапію окрелізумабом, так і в тих, хто спершу отримував інтерферон із подальшим переходом на окрелізумаб, відзначалося стабільне зниження середньорічної частоти рецидивів зі збереженням низького рівня загострень. За результатами МРТ, лікування окрелізумабом асоційоване з відсутністю нових вогнищ демієлінізації та збільшення наявних уражень, а також зі зменшенням темпів атрофії головного мозку — як загалом, так і в окремих ділянках. Окрім того, у масштабному дослідженні за участю дітей із РС терапія окрелізумабом достовірно поліпшувала якість життя, що потенційно сприяло зниженню загальних витрат на лікування.

Аналіз частоти інфузійних реакцій, злоякісних новоутворень, серйозних інфекцій та рівнів імуноглобуліну IgG засвідчив, що підвищення частоти місцевих реакцій є мінімальним, показники онкозахворювань та інфекцій не перевищують такі у загальній популяції, а вміст IgG у 80 % пацієнтів залишається вищим за нижню межу норми. Летальних випадків у межах досліджень не зареєстровано. Отже, терапія окрелізумабом поліпшує довгострокові клінічні результати, знижує частоту й тяжкість рецидивів, уповільнює прогресування РС та покращує МРТ-показники. Додаткові соціально-економічні переваги препарату включають зниження потреби в догляді, скорочення використання медичних ресурсів і зменшення витрат на супутню терапію.

Персоналізований підхід є особливо важливим з огляду на індивідуальний перебіг захворювання та різні потреби пацієнтів. Окрему увагу сьогодні приділяють РС у педіатричній популяції, для лікування якого наразі доступна обмежена кількість препаратів, зокрема диметилфумарат, терифлуномід, фінголімод та окрелізумаб. У дитячому віці захворювання характеризується вищою частотою та тяжчим перебігом загострень, що призводить до раннього розвитку інвалідизації. У межах дослідження OPERETTA триває оцінювання ефективності й безпеки моноклональних антитіл до CD20 у дітей із раннім початком РС з метою оптимізації терапії та поліпшення якості життя.

Підсумовуючи доповідь, пані Негрич наголосила, що ключовими завданнями майбутнього є уповільнення або зупинка прогресування інвалідизації при РС, а також діагностування захворювання на доклінічних стадіях. Водночас уже сьогодні критично важливими залишаються раннє встановлення діагнозу та своєчасне призначення високоефективної терапії.

Дебати

Запитання 1: Чи потребує традиційна концепція «рикошетного головного болю» повного перегляду?

Ведучою дебатов на зазначену тему була д.мед.н., неврологиня **Оксана Гросу** з Інституту неврології та нейрохірургії «Діомід Герман» (м. Кишинів, Молдова). Позицію «за» представляв к.мед.н., лікар-невролог Консультативно-діагностичного центру «Інсайт» **Валерій Калашніков** (м. Харків), позицію «проти» — к.мед.н., лікарка-неврологиня вищої категорії, доцентка кафедри неврології Львівського державного медичного університету **Наталія Боженко**.



Для обговорення було запропоноване таке дискусійне твердження: *Нові наукові дані дозволяють переосмислити зв'язок між знеболювальною терапією та хронічним головним болем. Чи можна вважати, що надмірне вживання анальгетиків є наслідком, а не причиною хронічного головного болю?*

Пані Гросу розпочала із визначення рикошетного головного болю (РГБ; синоніми — медикаментозно-індукований, абзусний головний біль). РГБ — це форма головного болю (ГБ), що виникає внаслідок частого застосування препаратів для його купірування, супроводжується значними стражданнями та може призводити до інвалідизації. Водночас РГБ відіграє ключову роль у трансформації епізодичного ГБ у хронічний. Найчастіше він розвивається у пацієнтів із мігренню або ГБ напруги, а також в осіб, які тривалий час приймали знеболювальні з інших причин, наприклад для лікування артриту чи болю в попереку.

Історія вивчення хронічного ГБ бере початок у 1930-х рр. минулого століття. У 1970–1980-х рр. з'явилися дані про його розвиток у підгрупи пацієнтів на тлі надмірного застосування барбітуратів, кодеїну, комбінованих анальгетиків та інших препаратів. Згодом стало очевидно, що хронічний ГБ може формуватися у будь-яких пацієнтів за умов регулярного надмірного приймання знеболювальних засобів. Саме тоді було введено термін «рикошетний головний біль», включений до Міжнародної класифікації головного болю другого перегляду (ICHD-2, 2004). У подальших редакціях класифікації назва та підтипи цього стану уточнювалися залежно від групи препаратів.

Відповідно до критеріїв ICHD-3 (2013), діагноз ГБ, спричиненого надмірним вживанням лікарських засобів, встановлюють за наявності таких ознак:

- ГБ виникає щоденно або майже щоденно (≥ 15 днів на місяць);
- пацієнт зловживає одним або кількома типами препаратів (як-от анальгетики, триптани, комбіновані засоби) упродовж понад трьох місяців;
- інтенсивність або частота болю знижується після припинення чи суттєвого обмеження приймання відповідних ліків, зазвичай протягом 1–2 місяців.

Доповідачка також навила перелік ліків, надмірне застосування яких асоційоване із розвитком РГБ: неопіїдні анальгетики (≥ 15 днів на місяць), комбіновані анальгетики з кофеїном (≥ 10), опіїди або препарати, що містять буталбітал (≥ 10), триптани (≥ 10), а також будь-які комбінації зазначених засобів (≥ 10 днів на місяць).



Нині цю інформацію включають у програми освіти пацієнтів. Проте клінічний досвід показує, що зв'язок між прийманням зазначених препаратів і розвитком хронічного ГБ складніший, ніж раніше вважали. Зокрема, дані досліджень свідчать, що не у всіх осіб, які зловживають ліками, розвивається РГБ. Завершуючи виступ, пані Гросу висловила сподівання на цікаве обговорення з аргументами «за» і «проти».

Далі відбулося голосування, результати якого представлено на рисунку 1.

Пан Калашніков, представляючи позицію «за», зазначив, що РГБ слід розглядати як хронічний ГБ, вторинний щодо вже наявного болю, який не пояснюється іншими діагнозами за ICHD-3. Найчастіше первинними формами ГБ у пацієнтів із подальшим РГБ є мігрень або епізодичний головний біль. Згідно зі статистикою, у США РГБ найчастіше виникає на тлі приймання опіатів, барбітуратів та препаратів ерготаміну, тоді як у Європі — при застосуванні комбінованих анальгетиків і триптанів.

Важливо, що при лікуванні формується порочне коло: ГБ $\rightarrow$ приймання знеболювального засобу $\rightarrow$ тимчасове полегшення $\rightarrow$ повторний ГБ. Одним із чинників розвитку психологічної залежності від ліків є афективні розлади, насамперед депресія: зловживання медикаментами частіше спостерігається у пацієнтів із депресією (48 %) порівняно із тими, хто її не має (38,6 %). Разом з іншими факторами лікарський абзус відіграє ключову роль у трансформації епізодичного ГБ у хронічний (Fischer, Jan, 2023).

Для пацієнтів із РГБ характерні: почастищення епізодів ГБ, нічні пробудження, зміна характеру болю (набуває рис ГБ напруги), зниження порогу його виникнення, потреба в поступовому збільшенні дози анальгетиків та зменшення їх ефективності. Доповідач підкреслив спорідненість РГБ і хронічного щоденного ГБ: спільними є дисфункція ноцицептивних систем мозку, зміни нейрохімічних маркерів (підвищення рівня глутамату, субстанції Р, кальцитонін-ген-спорідненого пептиду, нейрокініну А) та зниження метаболізму в ділянках мозку, відповідальних за виникнення болю (інсулі, таламусі, передній сингулярний борозні тощо) (Bigal et al., 2004).

Хронічний щоденний ГБ найчастіше проявляється як хронічна мігрень, хронічний ГБ напруги або абзусний ГБ. Фактори хронізації включають жіночу стать, аліментарне ожиріння, надмірне вживання анальгетиків, емоційний стрес, порушення сну, депресію,

тривожність, наявність скелетно-м'язового болю, самотність та тютюнокуріння (Winter et al., 2012). Патогенез хронічного щоденного ГБ вивчений недостатньо, але виділяють два основні механізми: сенситизацію ноцицептивних структур та зниження активності антиноцицептивних відділів ЦНС (Yancey et al., 2014). У пацієнтів із ГБ напруги часто спостерігається біль у нижній частині спини, який підвищує ризик хронізації. Це пояснюється порушенням фасилітації ноцицептивних систем під дією больових подразників іншого походження та більшою ймовірністю ожиріння.

Серйозною проблемою є хронізація мігрені, ключову роль у якій відіграють порушення енергетичного метаболізму та підвищена активність ЦНС. Часто спостерігається алодинія, що корелює із центральною сенситизацією і є предиктором хронізації ГБ. Клінічні дані свідчать про важливість змінених структур мозку, підвищеної збудливості кори та активації тригеміноваскулярної системи (Szok et al., 2015). Хронізація мігрені асоційована із коморбідними станами: психічними розладами, хронічними больовими синдромами, респіраторними захворюваннями (зокрема бронхіальною астмою) та метаболічними порушеннями (як-от цукровий діабет, ожиріння) (Rattanawong et al., 2022).

Особи із хронічною мігренню дуже важко піддаються лікуванню; лише близько 33 % із них отримують належну профілактичну терапію (Minguez-Olaondo et al., 2020). При цьому приблизно 2/3 пацієнтів повідомляють про епізоди перевищення доз рекомендованих протимігренозних препаратів (Calabro et al., 2024). Оптимізація підходів до лікування включає адекватну медикаментозну й немедикаментозну терапію, уникнення факторів ризику (зокрема безконтрольного приймання анальгетиків), збільшення рухової активності, помірну дегідратацію, контроль симптомів депресії та тривожності, дотримання режиму сну та неспання (Peres et al., 2007).

Лікування хронічної мігрені ускладнене: лише близько 33 % пацієнтів отримують адекватну профілактику, а орієнтовно 2/3 повідомляють про перевищення рекомендованих доз протимігренозних препаратів (Minguez-Olaondo et al., 2020; Calabro et al., 2024). Оптимізація терапії включає такі заходи, як (Peres et al., 2007):

- адекватне медикаментозне та немедикаментозне лікування;
- уникнення факторів ризику (зокрема безконтрольного приймання анальгетиків);
- підвищення фізичної активності;
- помірну дегідратацію;
- контроль депресії та тривожності;
- дотримання режиму сну й неспання.

На завершення пан Калашніков наголосив: перш ніж звинувачувати пацієнта у зловживанні ліками, слід з'ясувати причину — найчастіше це хронізація ГБ, а абзус є лише частиною процесу. Зниження споживання ліків має бути складовою комплексного лікування, але зв'язок між знеболювальною терапією та хронічним ГБ варто переосмислити.

Розпочинаючи виступ з аргументами «проти», пані Боженко підкреслила, що вона не заперечує доцільність правильного підходу до оцінювання та лікування

Чи потребує традиційна концепція «рикошетного головного болю» повного перегляду?

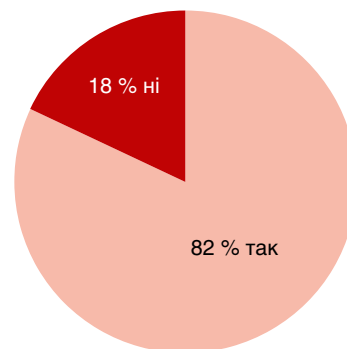


Рисунок 1. Дебати: результати першого голосування щодо запитання 1

пацієнта, але виступає проти перегляду традиційної концепції, за якою спочатку встановлюють наявність цефалгії, а вже потім — абзусного ГБ. Хронізація — це складне багатофакторне явище, а не пряма токсична реакція на ліки. Частота нападів у багатьох пацієнтів починає зростати задовго до надмірного вживання анальгетиків. Нейровізуалізаційні дані показують порушення ноцицептивних систем, дисфункцію стовбурових структур і зміну синаптичної пластичності — явища, які не можуть бути наслідком короточасного зловживання медикаментами. Тому сформульовано тезу: не ліки викликають хронічний біль, а пацієнти із тяжчим перебігом мігрені приймають більше ліків. Надмірне споживання препаратів слід розглядати як маркер тяжкості захворювання, а не його причину.

Спостерігається типова клінічна картина: пацієнти із великою кількістю нападів мігрені починають частіше приймати знеболювальні засоби лише після того, як ГБ уже перейшов у фазу хронічної нестабільності. Ознаки сенситизації — ранковий біль, інтеріктальна фото- та фонофобія, «крихкі» тригери, підвищена тривожність, коморбідне безсоння — формуються до нарощення споживання ліків. Це типовий патерн нейрональної гіперактивності, а не наслідок застосування анальгетиків. Пацієнт підвищує частоту приймання препаратів тому, що хронізація вже відбулася через неправильне лікування гострої мігрені та наявність коморбідних факторів.

У міру прогресування хвороби змінюється «середовище мозку»: знижується ефективність ендогенних антиноцицептивних механізмів, активуються стовбурові та таламокортикальні мережі, виникає персистентне нейрозапалення, формуються депресивні та тривожні патерни. Пацієнти починають частіше вживати анальгетики, причому надмірне застосування є маркером тяжкості, а не причиною стану. Дані дослідження MIDAS показують, що частка осіб із мігренню та помірною чи тяжкою втратою працездатності з 2005 до 2018 рр. майже подвоїлася, що свідчить про недостатнє й неправильне використання ліків для лікування гострих нападів і профілактики (Cohen et al., 2024). Натомість оптимальне застосування препаратів для невідкладної допомоги та профілактики може запобігати хронізації мігрені й підвищувати ефективність контролю нападів.

А.М. Раропорт, беззаперечний авторитет у лікуванні мігрені та ГБ, вважає, що РГБ — не новий підтип ГБ, а сигнал попередження про хронізацію мігрені та інших ГБ через надмірне вживання препаратів. На його думку, ГБ через недостатнє лікування стає причиною ГБ через надмірне використання медикаментів. Неврологам варто пам'ятати, що «старі» препарати для профілактики мігрені менш ефективні й мають більше побічних ефектів, тоді як «нові», зокрема антагоністи пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), здатні запобігти хронізації.

Оглядові дані свідчать, що надмірне використання симптоматичних засобів є маркером тяжчого перебігу і неналежно оптимізованого невідкладного лікування. Основні драйвери хронізації ГБ — частота нападів, тяжкість болю, алодинія, психоемоційні розлади, порушення сну. РГБ визначається як хронічний ГБ у пацієнтів із понад 15 днями болю на місяць і регулярним надмірним прийманням ліків протягом ≥ 3 місяців (із пороговими значеннями за класами від 10 до 15 днів на місяць). Це прямо суперечить тезі про будь-яке знеболювання як причину хронізації.

Отже, ймовірність розвитку хронічного ГБ зростає не від самих ліків, а від надмірного використання певних класів препаратів у пацієнтів із високою частотою нападів. Найвищий ризик — при комбінуванні з опіоїдами або барбітуратами, дещо нижчий — для неселективних анальгетиків, ще нижчий — для триптанів. За даними популяційних досліджень, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) ефективні у разі низької частоти нападів, але при 10–15 днях болю на місяць імовірність хронізації зростає. Триптани підвищують ризик лише у пацієнтів із високою базовою частотою нападів. Нові класи ліків, такі як гепанти й дитани, не асоційовані з РГБ. Тобто узагальнення «анальгетики = хронічний ГБ» є некоректним; ключовий фактор ризику — частота ГБ до лікування.

Пані Боженко наголосила, що на відміну від опонента, вона віддає перевагу різкій відміні препарату із призначенням замісної терапії, адже стратегія «відміна + превентивне лікування» дає найшвидший ефект. Проте будь-який підхід може бути ефективним за умов належного спостереження, при цьому пацієнт має залишатися в центрі уваги. Загальна рекомендація: приймати симптоматичні засоби не більш ніж 2–3 дні на тиждень. Коректна тактика невідкладного лікування та правильно підібрана профілактична терапія знижують ризик РГБ і хронізації ГБ. Сучасні настанови включають гепанти та антагоністи CGRP, що оптимізує невідкладну терапію, зменшує потребу в частих прийоманнях «класичних» анальгетиків та ймовірність розвитку РГБ (DVA/DD, 2023).

Ефективне лікування відновлює церебральні антиноцицептивні системи, коригує сон, купірує тривожність і депресію, зменшує нейрозапалення та оптимізує приймання анальгетиків. Сучасні дані доводять, що проста модель «надмірне вживання ліків → ГБ» є спрощенням; надмірне застосування ліків часто є наслідком частих нападів, а не причиною РГБ.

Чи потребує традиційна концепція «рикошетного головного болю» повного перегляду?

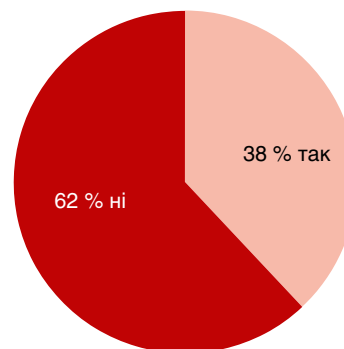


Рисунок 2. Дебати: результати повторного голосування щодо запитання 1

На завершення пані Боженко підкреслила, що переосмислення цієї концепції допомагає уникнути стигматизації пацієнтів, необґрунтованих обмежень у використанні ефективних засобів та перейти до науково підтвердженого, емпатичного і персоналізованого ведення хворих. Вона закликала слухачів голосувати «проти», якщо, на їхню думку, надмірне використання знеболювальних засобів — наслідок деградації природних антиноцицептивних систем, а не її причина, і що своєчасна фармакотерапія може запобігати розвитку РГБ.

Повторне голосування показало, що доповідачці вдалося переконати більшість аудиторії: було підтримано думку, що змінювати слід не саму концепцію РГБ, а підхід до лікування пацієнта (рис. 2).

Запитання 2: Чи доцільна комбінація ацетилсаліцилової кислоти з ривароксабаном у низькій дозі для зниження ризику рецидиву інсульту в пацієнтів групи високого ризику з ураженням великих артерій?

Ведучою дебатів на цю тему була лікарка-неврологиня, завідувачка неврологічного відділення Луцької міської клінічної лікарні, членкиня правління Українського товариства інсульту **Ольга Білецька**; позицію «за» представляв к.мед.н., керівник Інсультного центру клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, член робочої групи Міністерства охорони здоров'я України із питань розробки нормативно-правових актів щодо боротьби з інсульту **Дмитро Лебединець** (м. Київ); позицію «проти» — професор кафедри неврології Дебреценського університету **Ласло Чіба** (Угорщина).

Для обговорення було запропоноване таке положення: *Дослідження COMPASS показало, що у пацієнтів зі стабільним атеросклеротичним судинним захворюванням, які отримували комбінацію низьких доз ривароксабану та ацетилсаліцилової кислоти (АСК), відзначалися кращі серцево-судинні результати, але більше кровотеч, ніж у тих, хто отримував лише АСК. Більшість учасників мали перенесений інфаркт або периферичне судинне захворювання; пацієнтів із нещодавнім інсульту не включали. Водночас багато пацієнтів перенесли інсульт попри лікування антиагрегантами. Чи показана комбінація ривароксабану з АСК для осіб з інсульту на тлі ураження великих артерій, і яка стратегія — моно- чи подвійна терапія антиагрегантами — є ефективнішою та безпечнішою?*

Розпочинаючи доповідь, пані Білецька наголосила, що ризик рецидиву ішемічного інсульту залишається високим, незважаючи на вторинну профілактику. Існує поняття «проривного інсульту на антикоагулянтах», але є й «проривний інсульт на антиагрегантах». За даними систематичного огляду з метааналізом, що охопив 16 клінічних досліджень за участю 380 тис. пацієнтів, які отримували стандартну антитромбоцитарну терапію після ішемічного інсульту, ризик повторного епізоду становить: 3 % через місяць, 11 % — через рік, 26 % — через 5 років і майже 40 % — через 10 років (Mohan et al., 2011). Ці докази стосуються й інсульту на тлі атеросклеротичного ураження великих артерій (ЛАА-інсульт), де тромбогенна бляшка є постійним джерелом емболії. Механізми виникнення такого інсульту — артеріо-артеріальна емболія або тромбоутворення на виразковій нестабільній бляшці.

Тромбоутворення у таких випадках має дві складові: активацію тромбоцитів, яку можна блокувати стандартними антиагрегантами, і активацію каскаду коагуляції з утворенням фібрину. На поверхні нестабільної бляшки активується тромбін через фактор Ха, на який діє ривароксабан. Фактор Ха є потужним активатором тромбоцитів і ключовим у формуванні стабільного фібринового згустку. Це обґрунтовує потребу в агресивнішій, але безпечнішій стратегії для стабілізації бляшки та профілактики тромбозу.

У дослідженні COMPASS (n = 27395), на результатах якого ґрунтуються дебати, порівнювали ефективність трьох стратегій: монотерапії АСК (100 мг/добу), монотерапії ривароксабаном (5 мг двічі на добу) та комбінованого лікування ривароксабаном (2,5 мг двічі на добу) з АСК (100 мг/добу). Загалом 90 % учасників мали інфаркт міокарда (ІМ) або захворювання периферичних артерій (ЗПА), що підвищує ризик ішемічних подій, але знижує ймовірність внутрішньочерепних кровотеч (ВЧК). Первинним кінцевим результатом був комбінований показник серцево-судинної смерті, інсульту або ІМ.

Доповідачка зазначила, що у дослідження не включали пацієнтів із нещодавнім інсультом, малими лакунарними інсультами або крововиливами. За отриманими результатами, на тлі лікування комбінацією ривароксабану та АСК мало місце зниження частоти первинної кінцевої точки (4,1 vs 5,4 %), але підвищення ризику великих кровотеч (3,1 vs 1,9 %) (Eikelboom et al., 2017).

Отже, серед учасників лише 22 % перенесли інсульт, етіологія якого не уточнювалася. ЛАА-інсульт асоційований із вищим ризиком ВЧК і геморагічної трансформації, тож постає запитання: чи виправдане підвищення ризику кровотеч при додаванні антикоагулянту до стандартної антитромбоцитарної терапії у неврологічних пацієнтів?

Варіанти фармакологічного лікування, які можуть бути запропоновані:

1. Антитромбоцитарна монотерапія (АСК або клопідогрель): безпечна, але недостатньо ефективна; подвійне лікування антиагрегантами: доведено короткострокову ефективність у пацієнтів із «малими» інсультами та транзиторними ішемічними атаками, але при тривалому застосуванні вищий ризик ВЧК.

2. Комбінована антитромбоцитарна терапія (АСК + ривароксабан): нова парадигма, що поєднує антиагрегант із прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК)

Чи доцільна комбінація АСК із ривароксабаном у низькій дозі для зниження ризику рецидиву інсульту в пацієнтів групи високого ризику з ураженням великих артерій?

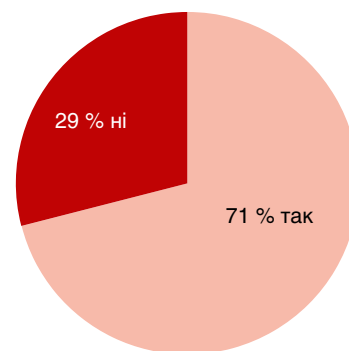


Рисунок 3. Дебати: результати першого голосування щодо запитання 2

у низьких дозах; не стільки запобігає утворенню тромбу, скільки стабілізує бляшку завдяки інгібуванню тромбіну; потенційно забезпечує довгострокову стабілізацію, хоча ризик ВЧК після інсульту поки не встановлений.

Завершуючи доповідь, пані Білецька закликала аудиторію проголосувати на тему: чи настав, на їхню думку, час ризикнути та додати препарати групи ПОАК до стандартної антитромбоцитарної терапії для цієї категорії пацієнтів? Результати голосування наведені на рисунку 3.

Представляючи позицію «за», пан Лебединець наголосив, що зосередиться на доцільності використання стратегії COMPASS для зменшення ймовірності повторного інсульту в пацієнтів групи високого ризику із захворюваннями великих судин, а не лише після атеротромботичного інсульту. Він підкреслив, що підтримує цю позицію, як і більшість слухачів, і прагне переконати решту.

Повертаючись до стратегії дослідження COMPASS, він зазначив: користь комбінації ривароксабану й АСК спостерігалася у пацієнтів із нелакунарним ішемічним інсультом понад місяць тому та ЗПА. Серед включених були хворі не лише після атеротромботичних інсультів, але й із контралатеральним стенозом, що не пов'язаний безпосередньо з попереднім інсультом. Водночас не було залучено осіб із лакунарними або геморагічними інсультами, нещодавнім інсультом (< 1 місяця) та тих, хто потребував призначення пероральних антикоагулянтів, наприклад при кардіоемболічному інсульті.

Доповідач навів результати дослідження M. Sharma et al. (2019), присвяченого аналізу даних COMPASS. Порівняння комбінованого лікування ривароксабаном та АСК із монотерапією АСК показало, що ризик розвитку будь-якого інсульту знизився на 42 %, ішемічного інсульту — на 49 %, геморагічної трансформації — на 65 %. Ймовірність фатального або інвалідизувального інсульту зменшилася на 42 %.

Популяція високого ризику включала пацієнтів із систолічним артеріальним тиском > 140 мм рт. ст., курців, осіб із гіпертонією, цукровим діабетом, попереднім інсультом (> 1 місяця до включення), ЗПА, азіатів, пацієнтів з асимптомним стенозом каротидних артерій > 50 % або після ревазуляризації. У цій групі комбінована терапія знизила ризик повторного інсульту на 58 % у пацієнтів із попереднім інсультом і на 40 % — без нього;

ймовірність ішемічного інсульту або інсульту невідомої етіології зменшилася на 67 і 46 % відповідно. Важливо, що ризик інсульту в пацієнтів без попереднього інсульту на монотерапії АСК і тих, хто переніс інсульт та отримували комбіновану терапію, виявився зрівняним. Цей результат свідчить про виразну перевагу комбінованої стратегії та дозволяє розглядати її як пріоритетну опцію у хворих групи високого ризику.

Окрім того, спостерігалася зниження ризику кардіоваскулярної смерті, інсульту та ІМ на 43 % у пацієнтів із попереднім інсультом і на 23 % — без нього, що підтверджує вищу ефективність комбінованої терапії у разі наявності інсульту в анамнезі. У популяції хворих високого ризику ймовірність інсульту зменшилася на 43 %, ішемічного інсульту або інсульту невідомої етіології — на 49 %; в осіб із низьким та середнім ризиком — на 36 і 41 % відповідно.

Доповідач зазначив, що комбінована терапія особливо ефективна для запобігання інсультам невідомої етіології, кардіоемболічним і криптогенним. Було підтверджено безпеку довгострокового застосування ривароксабану з АСК, зокрема у пацієнтів із коморбідними станами.

На завершення пан Лебединець зазначив, що згідно з настановою Європейської організації інсульту (ESO, 2022), канадськими рекомендаціями (2020) та вітчизняним Стандартом медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту» (2022), комбіновану терапію можна розглядати для пацієнтів із захворюванням коронарних або периферичних судин, які перенесли інсульт або ТІА понад місяць тому. Тобто на сьогодні лікарі можуть і мають призначати поєднання АСК та низькодозового ривароксабану пацієнтам із попереднім інсультом та високим ризиком, зокрема з асимптомними каротидними стенозами. Цю комбінацію не слід застосовувати при лакунарних і геморагічних інсультах, до того ж вона не підходить для профілактики при симптомних каротидних стенозах. Сумісне використання АСК і низькодозового ривароксабану також є дієвим за монотерапію АСК в осіб із ЗПА, включно з асимптомними або вилікованими каротидними ураженнями. Терапію рекомендовано застосовувати тривало.

Представляючи позицію «проти», пан Чібо наголосив, що монотерапія після ішемічного інсульту не завжди ефективна, і тому варто шукати способи поліпшення результату. Результати COMPASS виглядають оптимістично: комбінована терапія АСК і ривароксабаном зменшувала загальну смертність. Однак лише близько 4 % учасників мали інсульт в анамнезі, тож дослідження не було присвячене вторинній профілактиці.

На додаток, при поєднанні препаратів знижувалася частота інсультів, але значно підвищувався ризик кровотеч, зокрема шлунково-кишкових, попри те, що 70 % хворих отримували інгібітори протонної помпи. У пацієнтів із захворюваннями каротидних артерій та ЗПА комбінована терапія зменшувала ймовірність вторинного інсульту, але ризик кровотеч залишався високим: смертність знизилася на 24 %, частота серйозних судинних ускладнень — на 26 %, але кровотечі зросли на 69 %. Серед обмежень дослідження — мала частка пацієнтів з інсультом, відсутність стратифікації за нейровізуалізаційними даними та використання інсульту як вторинного результату.

Чи доцільна комбінація АСК із ривароксабаном у низькій дозі для зниження ризику рецидиву інсульту в пацієнтів групи високого ризику з ураженням великих артерій?

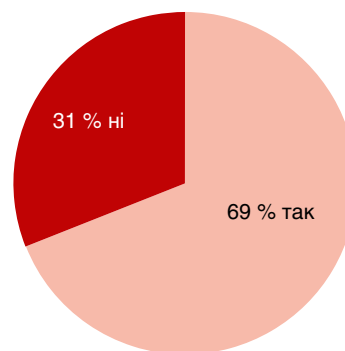


Рисунок 4. Дебати: результати першого голосування щодо запитання 2

Доповідач навіть результати дослідження VOYAGER за участю 6564 пацієнтів з ураженням великих артерій, де порівнювали комбіновану терапію ривароксабаном та АСК із монотерапією АСК. Основним результатом було значуще зниження частоти комбінованої первинної кінцевої точки (як-от ішемія, ампутації, ІМ, інсульт, кардіоваскулярна смерть). Це підтверджує, що комбіноване лікування знижує частоту ішемічного інсульту, але підвищує ризик кровотеч (Hiatt et al., 2020).

Відмінність VOYAGER від COMPASS полягає в тому, що у COMPASS комбінована терапія знижувала частоту інсульту на 42 %, тоді як у VOYAGER ефект був скромніший. Окрім того, у COMPASS інсульт не був первинним результатом, пацієнти не відбиралися за даними нейровізуалізації, а більшість мали захворювання каротидних артерій або ЗПА, тоді як учасників з інсультом було мало. Для точнішого оцінювання ризику ВЧК доцільно використовувати МРТ, оскільки мікрокровотечі підвищують ймовірність ВЧК. У групі комбінованої терапії частота кровотеч суттєво зростала.

Аналіз даних COMPASS показав, що комбінована терапія сприяла зниженню частоти кардіоемболічного інсульту на 60 % та емболічного інсульту невідомої етіології — на 70 %, але інсульти у пацієнтів із захворюванням великих артерій і стенозом > 50 % суттєво не зменшилися. Через невелику кількість пацієнтів з інсультами ці результати потребують підтвердження в додаткових дослідженнях, де частота інсульту буде первинною кінцевою точкою, а дані нейровізуалізації застосовуватимуться для відбору учасників.

Завершуючи, пан Чібо наголосив, що його відповідь на запитання про доцільність призначення комбінованої терапії для вторинної профілактики інсульту — «ні». Така терапія може бути рекомендована лише для окремих підгруп пацієнтів після підтвердження результатів у масштабному дослідженні.

Повторне голосування показало незначну зміну результатів порівняно із першим (рис. 4).

Підготувала Наталія Купко

Продовження читайте в наступному номері