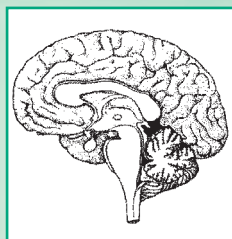


ISSN 2079-0325



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- Том 18, випуск 1 (62), 2010
- Volume 18, issue 1 (62), 2010

Український Вісник Психоневрології

ОРГАН НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ТОВАРИСТВА НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ ТА НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ,
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Головний редактор **П. В. ВОЛОШИН**

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бачериков А. М., Віничук С. М.,
Волошина Н. П., Воробйова Т. М.,
Головченко Ю. І., Григорова І. А.,
Дзяк Л. А., Зозуля І. С.,
Козявкін В. І., Лінський І. В.,
Маньковський М. Б.,
Марута Н. О. (заступник головного редактора),
Мерцалов В. С., Михайлов Б. В.,
Мінко О. І., Міщенко Т. С.,
Напреєнко О. К., Підкоритов В. С.,
Сухоруков В. І., Табачников С. І.,
Чабан О. С., Шаповалова В. О.,
Шестопалова Л. Ф.,
Явдак І. О. (відповідальний секретар).

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Абрамов В. А., Бітенський В. С.,
Влох І. Й., Головач К. М.,
Дубенко Є. Г., Дьяченко Л. І.,
Євтушенко С. К., Кузнєцов В. М.,
Мартинюк В. Ю., Мачерет Є. Л.,
Павлов В. О., Пімінов О. Ф.,
Пономаренко М. С., Реміняк В. І.,
Сон А. С., Сосін І. К., Тихонова С. О.,
Толочко В. М., Фільц О. А.,
Чуприков А. П., Шаповалов В. В.,
Шевага В. М., Юр'єва Л. М.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

61068, м. Харків, вул. Ак. Павлова, 46.
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (протокол № 5 від 11.03.2010 р.)

Науково-практичний медичний журнал
Заснований 1993 р., у вересні
Періодичність — щокварталу

Том 18, випуск 1 (62)
Харків, 2010



Журнал «Український вісник психоневрології» друкується з 1993 року ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» сумісно з Науково-практичним товариством неврологів, психіатрів та наркологів України (свідоцтво про держреєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16345-4817ПР, видано Міністерством юстиції України 10.02.2010 року).

У журналі друкуються нові дані про результати досліджень у галузі нейронаук та їх впровадження у практику охорони здоров'я, отримані вченими та лікарями України, ближнього й дальнього зарубіжжя.

Видання журналу здійснюється щокварталу. Журнал надходить до медичних бібліотек усіх областей України, НАН України та бібліотек медичних вузів України, до управлінь охорони здоров'я обласних держадміністрацій, членам Науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, до медичних бібліотек столиць країн СНД.

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НЕВРОЛОГІЇ

Волошина Н. П., Головченко Ю. І., Грицай Н. М., Григорова І. А., Дзяк Л. А., Дубенко Є. Г., Зозуля І. С., Мерцалов В. С., Міщенко Т. С., Назаренко В. Г., Сухоруков В. І.

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ПСИХІАТРІЇ

Абрамов В. А., Бачериков А. М., Влох І. Й., Казакова С. Є., Кришталь В. В., Луценко О. Г., Михайлов Б. В., Напрєєнко О. К., Підкоритов В. С., Самохвалов В. П., Чабан О. С., Шестопалова Л. Ф.

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НАРКОЛОГІЇ

Бітенський В. С., Гавенко В. Л., Ігнатюк М. Ю., Лінський І. В., Мінко О. І., Павлов В. О., Сосін І. К., Пішель В. Я.

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ДИТЯЧОЇ ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ
Деменко В. Д., Євтушенко С. К., Козьявкін В. І., Мартинюк В. Ю., Танцура Л. М.

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАВА І СУДОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Шаповалова В. О., Шаповалов В. В.

До уваги авторів

До опублікування у журналі «Український вісник психоневрології» приймаються проблемні статті, оригінальні дослідження, огляди, лекції, спостереження з практики, дискусійні статті, наукова хроніка, короткі повідомлення, рецензії. У журналі розміщуються роботи з проблем клінічної та експериментальної неврології, психіатрії та наркології, а також психотерапії, судової фармації, інших суміжних наук. Публікуються роботи з питань викладання нейронаук, організації та управління психоневрологічною службою, статті історичного характеру, а також інформація про новітні лікарські засоби, про минулі та майбутні з'їзди, науково-практичні конференції та семінари.

Під час підготовки робіт до друку необхідно врахувати таке:

1. До розгляду редакційною колегією журналу приймаються роботи, що не публікувалися та не подавалися до друку раніше.

2. Оригінал роботи подається до редакції українською, російською або англійською мовами.

3. Статті надсилаються до редакції у 2-х примірниках з офіційним направленням установи (1 примірник), експертним висновком (2 примірники) та електронною версією у текстовому редакторі Microsoft Word. Не слід ділити текст статті на окремі файли (крім рисунків, що виконані в інших програмах).

4. Обсяг статей не повинен перевищувати: для проблемних та оригінальних досліджень, лекцій та оглядів — 10 сторінок, для дискусійних статей — 8 сторінок, для наукової хроніки — 5 сторінок, для коротких повідомлень — 3-х сторінок.

5. Роботи друкуються кеглем 12—14, через 1,5 інтервали з полями: зліва — 3,5 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2,5 см (28—30 рядків на сторінці, 60—70 знаків у рядку).

6. Викладення робіт повинно бути чітким, містити такі розділи: вступ (з обґрунтуванням актуальності), матеріал та методи дослідження, отримані результати, їх обговорення, висновки, перелік літературних джерел. Назву розділів у тексті виділяти не слід.

7. Назві статті повинні передувати індекс УДК, відомості про авторів (ім'я, по батькові або ініціали, прізвище, учене звання, учений ступінь, посада або професія, місце роботи).

8. Після тексту статті має бути список літератури, резюме російською, українською та англійською мовами, що включають назву роботи, ініціали та прізвище авторів, назву установи, де виконувалась робота. Обсяг резюме не повинен бути меншим, ніж 10 рядків.

9. Стаття має бути підписаною усіма авторами, наприкінці треба вказати контактну адресу та телефон.

10. Ілюстрації до роботи (рисунки, фотографії, графіки та діаграми) подаються у чорно-білому зображенні, з можливістю редагування електронного зображення.

Фотографії мають бути контрастними (на фотопапері чи у цифровому форматі з роздільною здатністю не менш 240 dpi), рисунки та графіки — чіткими, тонові рисунки — у форматі *.tif, 240—300 dpi, без компресії. Діаграми треба виконувати в програмі Microsoft Excel.

11. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, що відповідає змісту. На усі рисунки та таблиці у тексті повинні бути посилання.

12. Посилання на літературні джерела у тексті статті необхідно надавати у квадратних дужках, відповідно до переліку літератури.

13. Перелік літературних джерел оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 і повинен містити роботи за останні 10 років. Більш ранні публікації включаються у перелік тільки у разі необхідності.

14. Усі фізичні величини та одиниці слід наводити за системою SI, терміни — згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, діагностику — за допомогою Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

15. Текст статті та усі супровідні матеріали мають бути відредагованими та перевіреними.

16. Редакція залишає за собою право скорочення та виправлення надісланих статей.

17. Відхилені у процесі рецензування рукописи авторам не повертаються. Статті, що оформлені без дотримання вказаних правил, не розглядаються.

18. Кольорові ілюстрації мають бути подані в електронній версії для комп'ютера типу IBM PC. Колірна модель — CMYK. Векторна графіка у форматі *.cdr, *.eps, *.ctm, *.pdf, небажано — *.ai. Растрова графіка: формат *.tif, 240—300 dpi, без компресії. Текст і логотипи подавати тільки в кривих. Текст — українською мовою. Розмір ілюстрації 205 x 295 мм, включаючи припуски на обрізання (після обрізання — 190 x 285 мм, від цих меж має бути не менш 5 мм до значимих об'єктів). Обов'язково додати кольоровий відбиток ілюстрації.

Статті надсилаються на адресу:

61068, м. Харків, вул. Ак. Павлова, 46,
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»
Редакція журналу «Український вісник психоневрології»

ЗМІСТ

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Волюшина Н. П., Негреба Т. В., Терещенко Л. П., Ткачева Т. Н., Гапонов І. К., Воробйова Т. Г., Вельковська Л. І. (Харків)
Гендерні особливості преморбідного анамнезу і дебютів при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу.....5

Гапонов І. К., Бородавко О. О. (Харків)
Гендерні та вікові особливості порушень особистості у хворих на розсіяний склероз..... 10

Лобойко О. І. (Харків)
Особливості діагностики паранеопластичних уражень нервової системи на прикладі синдрому Ламберта — Ітона.15

Мищенко Т. С., Пісоцька О. В. (Харків)
Досвід застосування препарату Венлаксор у хворих на постінсультну депресію..... 19

Монастирський В. О. (Харків, Суми)
Динаміка вмісту інтерлейкіну-1 β та кортизолу в плазмі крові хворих на ішемічний інсульт..... 25

Полякова Л. А., Капустник В. А. (Харків)
Активність антиоксидантної системи у хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі 26

Пулик О. Р. (Ужгород)
Епідеміологія та фактори ризику мозкових інсультів в Закарпатській області 28

Черненко М. Є. (Харків)
Особливості формування дебютів у пацієнтів з ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу Східного та Західного регіонів України..... 32

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Андрух П. Г., Андрух Г. П., Добростомат У. Н., Лисенко В. Н., Чумаченко Е. С., Соломко С. Б. (Харків, Дніпропетровськ)
Застосування препарату Міртастадин в комплексній терапії хворих із залежністю від алкоголю і залежністю від психо-стимуляторів 36

Бездетко Н. В., Мендрик О. А. (Харків, Львів)
Фармакоеконімічне дослідження атипичних антипсихотиків у хворих на шизофренію: модель витрати — ефективність 40

Ветрила Т. Г. (Харків)
Характеристика сімейних ролей та батьківсько-дитячих відносин в сім'ях, що виховують дитину з порушенням психічного розвитку..... 46

Діхтяр В. О. (Бердянськ)
Наукове обґрунтування застосування психотерапевтичних заходів в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію в залежності від рівня їх особистого та родинного соціального функціонування 49

Лобас Ю. М. (Львів)
Досвід клінічного застосування препарату Риссет в психіатричній практиці..... 54

Малев А. Л., Захарова А. Н. (Сімферополь)
Окислювальна модифікація білків плазми крові як біологічний маркер ймовірності розвитку синдрому відміни з делірієм при алкогольній залежності 57

Олексєєв О. О. (Одеса)
Досвід застосування Оланзапіну: ефективність при резистентній шизофренії, корекція побічних ефектів..... 58

Смашна О. Є. (Тернопіль)
Синдромогенез параноїдної форми шизофренії, коморбідної з соматичною патологією (Літературний огляд)..... 62

CONTENTS

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Voloshyna N. P., Negreba T. V., Tereshchenko L. P., Tkachova T. N., Gaponov I. K., Vorobyova T. G., Velkovska L. I. (Kharkiv)
Gender peculiarities of premorbid anamnesis and onsets at relapsing course of multiple sclerosis.....5

Gaponov I. K., Borodavko O. A. (Kharkiv)
Gender and age peculiarities of personality impairment in patients with multiple sclerosis 10

Loboiko O. I. (Kharkiv)
Peculiarities of the diagnosis of the nerve system paraneoplastic by Lambert — Eaton syndrome example 15

Mishchenko T. S., Pisotska O. V. (Kharkiv)
Experience of the application of Venlaxor for patients with post-stroke depression 19

Monastyrskiy V. O. (Kharkiv, Sumy)
Dynamics of the maintenance of interleukin-1 β and cortisol in blood plasma in patients with ischemic stroke..... 25

Polyakova L. A., Kapustnyk V. A. (Kharkiv)
Antioxidant system activity in organism of patients with vegeto-sensoric polyneuropathia during vibrational disease 26

Pulyk O. R. (Uzhgorod)
Epidemiology and risk factor of Stroke in Transcarpathian Region..... 28

Chernenko M. E. (Kharkiv)
Peculiarities of formation of onset in patients with remitting course of multiple sclerosis of Western and Eastern regions of Ukraine 32

DIAGNOSTIC AND THERAPY OF MENTAL AND SUBSTANCE ABUSE DISORDERS

Andrukh P., Andrukh G., Dobrostomat U., Lysenko V., Chumachenko E., Solomko S. (Kharkiv, Dnipropetrovsk)
An usage Mirtastadin in complex therapy for patients with alcoholic and psychostimulant dependences..... 36

Bezdetko N. V., Mendrik Ye. A. (Kharkiv, Lviv)
Pharmacoeconomic research of atypical antipsychotics at patients by schizophrenia: a model of expense is efficiency 40

Vetrila T. G. (Kharkiv)
Description of domestic roles and "parents-children" interrelations in families which bring up child with impairment of psychical development..... 46

Dyhtyar V. A. (Berdyansk)
Scientific ground of application of psychotherapy measures in complex therapy of paranoid schizophrenia patients in dependence on level of their personal and family social functioning..... 49

Lobas Yu. M. (Lviv)
Experience of clinical use of Risset in psychiatric practice..... 54

Malev A. L., Zakharova A. N. (Simferopol')
Oxidative modification of serum proteins as a biological marker of a probability of the abstinent syndrome with delirium in alcoholic dependence..... 57

Olekseev A. A. (Odesa)
An experience of usage of Olanzapine: an efficacy in treatment of resistant schizophrenia, a correction of side effects..... 58

Smashna O. Ye. (Ternopil)
Syndromogenesis of paranoid form of schizophrenia, comorbidity with somatic illnesses (Review of literature) .. 62

Чабан О. С., Хаустова О. О. (Київ)

Терапія хронічного алгічного синдрому у пацієнтів з не-
психотичними депресивними розладами і коморбідною
соматичною патологією 69

**Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Курижева О. О.
(Харків)**

Аспекти доказової фармації у дослідженні режиму контролю ен-
теросорбентів для використання у комплексній фармакотерапії
адиктивних розладів здоров'я серед неповнолітніх 72

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Гібнер С. М. (Київ)

Лікування сексуальних і психосоматичних порушень при
хронічному простатиті 76

Мендрик О. А. (Львів)

Аналіз доказової бази інноваційних лікарських препаратів
лікування епілепсії (Огляд) 80

Chaban O. S., Khaustova O. O. (Kyiv)

Therapy of chronic algic syndrome in patients with non-
psychotic depressive disorders and comorbid somatic
pathology 69

**Shapovalova V. A., Shapovalov V. V., Kuryzheva O. A.
(Kharkiv)**

Aspects of proving pharmacy research of the control mode of
enterosorbents for use in complex pharmacotherapy addictions
disorders of health among minor 72

HELP TO PRACTICAL PHYSICIAN

Gibner S. M. (Kyiv)

Treatment of sexual and psychosomatic impairments at chronic
prostatitis 76

Mendrik Ye. A. (Lviv)

Analysis of evidential base of innovative medicinal preparations
of treatment of epilepsy (Review) 80

УДК 616.832-004.2-055.1-055.2-036

Н. П. Волошина, д-р мед. наук, проф., зав. отделом нейроинфекций и рассеянного склероза, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко, Т. Н. Ткачева, И. К. Гапонов, Т. Г. Воробьева, Л. И. Вельковская
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕМОРБИДНОГО АНАМНЕЗА И ДЕБЮТОВ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Изучены гендерные особенности при рецидивирующем течении рассеянного склероза у 60 больных с учетом преморбидного этапа и клинической структуры дебютов.

Проведенные исследования свидетельствуют о сложных и дифференцированных взаимоотношениях между клиническими показателями, характеризующими преморбидный анамнез, факторами риска, предшествующими клинической манифестации заболевания, и клинической структурой дебютов у лиц разного пола. На преморбидном этапе, по данным анамнеза, у женщин в отличие от мужчин, преобладают предвестники дебюта, высокий инфекционный индекс, герпетические инфекции и ЛОР-патология. Клиническая структура дебютов характеризуется существенными гендерными различиями с преобладанием у мужчин более быстрых темпов формирования манифестной клинической моносиндромной симптоматики, полных и коротких клинических ремиссий после дебюта; у женщин, в отличие от мужчин, преобладает олигосиндромная симптоматика с нередкими постепенными темпами ее формирования, неполными клиническими ремиссиями после дебюта средней продолжительности.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, рецидивирующее течение, гендерные различия, дебют, преморбидный анамнез.*

Рассеянный склероз (РС) является одним из самых тяжелых прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает преимущественно молодых людей, включая детей. За последние 20 лет в понимании природы РС во всем мире достигнуты значительные успехи благодаря системному изучению особенностей распространенности РС в разных регионах планеты, факторов риска, генетических особенностей, механизмов нарушений нейроиммунного взаимодействия, экспериментальных моделей в виде аутоиммунного энцефаломиелита, вариативности разных типов течения, прижизненной визуализации мозга с помощью магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии, а также совершенствованию методов патогенетической терапии и медико-социальной реабилитации [1—14].

Вместе с тем, практически отсутствуют данные о патогенезе РС у лиц разного пола. Известно, что женщины в 1,5—2 раза чаще болеют РС, однако у мужчин преобладают более неблагоприятные формы заболевания с первично-прогредиентным вариантом течения. С учетом особенностей гормонально-эндокринных и нейроиммуноэндокринных механизмов функционирования мозга и организма в целом, следует полагать, что гендерные особенности вносят существенный вклад в патогенез РС [15—18].

В связи со сказанным выше, целью настоящей работы явилось изучение гендерных особенностей преморбидного этапа заболевания, факторов риска, непосредственно предшествующих клинической манифестации

заболевания, и клинической структуры дебютов при рецидивирующем течении РС.

В работе проведен всесторонний анализ преморбидных анамнестических данных и клинических особенностей дебюта. Учитывались заболевания, перенесенные на доклиническом этапе; факторы риска, непосредственно предшествующие клинической манифестации дебюта; частота и спектр клинических предвестников дебюта, их временные параметры; частота встречаемости и клиническая структура ведущих синдромов дебюта; темпы развития дебюта, его тяжесть и продолжительность; длительность и полнота ремиссий после дебюта.

Всего в динамике путем проспективного наблюдения обследовано 60 больных, в том числе 25 мужчин и 35 женщин. Возраст мужчин был в диапазоне от 22 до 53 лет (средний возраст — 32,7 года), женщин — от 19 до 59 лет (средний возраст — 37,6 года). Манифестация клинической симптоматики у мужчин проявлялась между 11 и 41 гг. (средний возраст дебюта — 24,2 года), у женщин позднее — между 13 и 51 гг. (средний возраст дебюта — 29,7 года). Эти возрастные различия достоверно прослеживаются в таблице 1. Как видно из таблицы, мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин в возрастном диапазоне 21—30 лет, тогда как женщины в 3 раза чаще между 31—40 годами.

Таблица 1
Возрастные особенности дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Возраст	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
до 20 лет	20,0	20,0
21—30 лет	64,0	31,4
31—40 лет	12,0	37,2
Старше 40 лет	4,0	11,4

Примечание. Здесь и далее n — количество больных

Длительность болезни у мужчин составила от 6 месяцев до 21 года (средняя длительность — 7,6 года), в том числе до 1-го года — 3 больных; от 1 до 5 лет — 10 больных; от 6 до 10 лет — 4 больных; свыше 10 лет — 8 больных (из которых у 3-х заболевание длится более 20 лет); у женщин длительность заболевания варьировала от 1 до 27 лет (средняя длительность — 7,9 года) в том числе от 1 до 5 лет — 17 больных, от 6 до 10 лет — 10 больных, свыше 10 лет — у 8 больных (из которых у 5 свыше 15 лет).

Преморбидный анамнез и факторы риска, предшествующие началу заболевания, изучались ретроспективно с помощью разработанной в отделении нейроинфекций и РС ГУ ИНПН АМНУ анкеты-опросника для больных с РС [19]. Анкета заполнялась врачом

Волошина Н. П., Негреба Т. В., Терещенко Л. П., Ткачева Т. Н., Гапонов И. К., Воробьева Т. Г., Вельковская Л. И., 2010

при непосредственном опросе больного и/или его родственников.

Анамнестический блок анкеты включал в себя наиболее значимые факторы риска, создающие возможные предпосылки для развития будущего демиелинизирующего процесса.

Ретроспективно изучались ранний детский анамнез, включая особенности ante-, peri- и постнатального периода, характер питания в раннем детском возрасте, реакции на прививки, условия жизни и ряд др.

Известно, что 60—80 % заболеваний нервной системы у взрослых «глубоко уходят корнями в детский возраст». В этот период (преимущественно до 2-х лет) процесс миелинизации нервной системы происходит особенно интенсивно и любые неблагоприятные условия могут способствовать формированию недостаточности защитной функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В связи со сказанным выше учитывались осложнения во время беременности матери пациента (угроза прерывания беременности, токсикоз, иммуноконфликт, анемия, внутриутробное инфицирование) и в период родов (слабость родовой деятельности, применение пособий, экстренного кесарева сечения, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар, обвитие пуповиной и т. п.). Осложнения перинатального периода встречались у 73,3 % обследованных женщин и у 55,5 % мужчин. Особое внимание уделялось питанию в детском возрасте (начало и сроки грудного вскармливания, длительность и причины искусственного вскармливания различными смесями, возраст введения прикорма, наличие аллергических реакций и ряд др.). Недостаточным грудным вскармливанием мы считали смешанное или искусственное вскармливание, которое было начато в возрасте до 6 месяцев. Важность выделения этого фактора объясняется тем, что отсутствие грудного вскармливания нарушает обмен эссенциальных фосфолипидов. Их дефицит, в свою очередь, приводит к слабому развитию и приобретенной слабости миелинового слоя, а недостаточное поступление линоленовой и арахидоновой кислот (полиненасыщенных жирных кислот) плохо влияет на процесс формирования нервной системы, функции сетчатки и на общий интеллектуальный уровень. Таким образом, полноценная диета способствует повышению устойчивости мембранных структур к повреждающим факторам и обеспечивает оптимальное функционирование ЦНС. По результатам проведенного исследования у 56,6 % женщин и у 53,5 % мужчин больных РС отмечалось неполноценное грудное вскармливание и высокий уровень аллергизации. Осложнения после прививок в виде гипертермии и аллергических реакций были выявлены у 40,0 % женщин и у 44,4 % мужчин.

В анкете учитывались также условия жизни на момент развития болезни, вредные привычки, производственные вредности, миграционный фактор, нередко обуславливающий риск возникновения РС относительно зоны предыдущего проживания (при переезде после 15 лет). По нашим данным, производственные и бытовые вредности отмечены у 17,7 % женщин и у 20,6 % мужчин, тогда как миграционный фактор существенно превалировал у мужчин (соответственно 44,4 % и 23,4 %).

К факторам риска у больных РС следует отнести различные заболевания, перенесенные на преморбидном этапе. Преморбидный анамнез, играющий существенную провоцирующую роль в инициации первых симптомов заболевания, свидетельствует о разной частоте перенесенных детских инфекций, ЛОР-патологии, соматических

заболеваний, оперативных вмешательств, черепно-мозговых травм, поливалентных аллергических реакций (табл. 2). Как видно из таблицы, инфекционный индекс преобладает у женщин. Особенно это относится к таким заболеваниям как корь, ветряная оспа, герпетические инфекции, ЛОР-патология, которые в сочетании с преобладанием оперативных вмешательств и аллергических реакций создают реальные предпосылки у женщин к более раннему, чем у мужчин, прорыву ГЭБ.

Таблица 2

Характеристика гендерных отличий по данным анамнеза при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Перенесенное заболевание	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Корь	16,0	37,1
Краснуха	28,0	31,4
Ветряная оспа	20,0	57,1
Паротит	12,0	22,8
Герпес	16,0	42,8
Гепатит (болезнь Боткина)	—	8,6
Ангины (частые)	44,0	74,3
Отогенные процессы	24,0	48,6
Синусогенные процессы	20,0	31,4
Тяжелые пневмонии	—	11,4
ОРВИ (частые)	32,0	25,7
Анте- перинатальная патология	—	28,6
Аллергические реакции	8,0	25,7
Соматическая хроническая патология	56,0	57,1
Оперативные вмешательства	24,0	62,8
ЧМТ + спинальные травмы	40,0	31,5

Примечания: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ЧМТ — черепно-мозговая травма

Предвестники дебюта (с учетом ретроспективного анамнеза) были прослежены только у женщин (37,1 %). Они характеризовались значительным полиморфизмом, нестойкостью, быстротой появления и исчезновения и включали в себя значительный спектр клинических проявлений в виде преходящих астенических состояний, головных болей различной локализации, политопических сенсорных нарушений (парестезии, дизестезии, гиперпатии, ощущения зуда, жжения, полирадикулярные и/или корешковые болевые феномены), вестибулярного симптомокомплекса, фотопсий, эпизодических кратковременных сфинктерных расстройств, ощущения тяжести в ногах и ряд других. В целом же, наличие и синдромологический анализ предвестников дебюта, возникающих на разных временных этапах преморбидного анамнеза обусловлен двумя возможными причинами — субклиническим течением демиелинизирующего процесса разной продолжительности, свидетельствующего о сохранности адаптационно-компенсаторных механизмов церебрального и иммунного гомеостаза и феноменом алекситимии, который, по-видимому, чаще возникает у мужчин, больных РС.

Среди заболеваний, непосредственно предшествующих клинической манифестации дебюта, следует отметить преобладание (в 2 раза) инфекций и эмоционально-стрессовых ситуаций у женщин, тогда как отсутствие видимой причины перед развитием дебюта

зарегистровано в 2 раза чаще у мужчин. Последнее положение также является косвенным подтверждением алекситимии, преобладающей у мужчин (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика факторов риска, предшествовавших дебюту, при рецидивирующем течении РС у мужчин и женщин (в процентах)

Фактор риска	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Инфекция	16,0	34,3
Эмоциональный стресс	36,0	60,0
ЧМТ и/или спинальная травма	12,0	2,9
Беременность (в том числе роды, аборт)	—	28,6
Физическое переутомление, переохлаждение	28,0	20,0
Отсутствие очевидной причины	44,0	20,0

У подавляющего большинства больных обоих полов дебют носил моносиндромный и олигосиндромный характер, причем первый вариант преобладал у лиц мужского пола, а второй — у женского. Полисиндромные дебюты встречались достаточно редко как у мужчин, так и у женщин (табл. 4).

Таблица 4

Характер дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Характер дебюта	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Моносиндромный	60,0	37,1
Олигосиндромный (2—3 синдрома)	28,0	45,7
Полисиндромный (более 4 синдромов)	12,0	17,2

Следует подчеркнуть, что характер дебюта коррелировал с его тяжестью (табл. 5), однако подобная закономерность чаще прослеживалась у мужчин. Как видно из таблиц 4 и 5, моносиндромный дебют у лиц мужского пола, как правило, соответствовал легкой степени тяжести, а олигосиндромный — средней тяжести дебюта, тогда как у большинства женщин легкая тяжесть соответствовала как моно-, так и олигосиндромным дебютам.

Таблица 5

Тяжесть дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Тяжесть дебюта	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Легкая	68,0	71,4
Средняя	32,0	25,7
Тяжелая	—	2,9

Развитие клинической симптоматики в дебюте у мужчин происходило быстро или молниеносно; у женщин, в отличие от мужчин, частота возникновения быстрых и молниеносных темпов была ниже за счет появления поступательных и в редких случаях замедленных темпов формирования неврологического дефицита (табл. 6).

Таблица 6

Темпы развития дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Темп развития дебюта	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Молниеносный (часы)	36,0	25,7
Быстрый (не больше 1 недели)	64,0	48,6
Постепенный (до 4-х недель)	—	20,0
Медленный (более 1 месяца)	—	5,7

Временной анализ первой атаки заболевания как у мужчин, так и у женщин показал преобладание коротких (до 1 месяца) и средних (до 2-х месяцев) по продолжительности дебютов (табл. 7).

Таблица 7

Длительность дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Длительность дебюта	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Короткий (до 1 месяца)	60,0	48,6
Средний (до 2-х месяцев)	28,0	34,3
Длительный (более 2-х месяцев)	12,0	17,1

При сравнительной оценке частоты, выраженности и структуры различных симптомов и синдромов дебюта не было выявлено принципиальных различий у мужчин и женщин, за исключением незначительного преобладания чувствительных нарушений у лиц женского пола (табл. 8).

Таблица 8

Синдромы дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Синдром	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Пирамидный	32,0	40,0
Чувствительный	36,0	51,4
Мозжечковый	32,0	31,4
Стволовой	32,0	37,1
Поражение зрительного нерва	28,0	31,4
Нарушение функции тазовых органов	—	14,3
Синдром хронической утомляемости	20,0	17,2
Другие	24,0	20,0

Структура и выраженность пирамидного синдрома у подавляющего большинства больных характеризовалась нестойкостью, динамичностью, редким возникновением грубого неврологического дефицита, нередкими асимметриями между степенью пареза в правой и левой ногах, быстрым восстановлением нарушенных функций, частыми и дифференцированными синдромами диссоциаций, представленными в разных сочетаниях: между степенью пареза, с одной стороны, и наличием или отсутствием повышения мышечного тонуса по спастическому типу, клонусов, патологических

стопных знаков, брюшных рефлексов, с другой стороны [20]. В основном, в структуре пирамидного синдрома преобладали нерезко выраженные нижние парапарезы, и монопарезы; значительно реже встречались геми- и трипарезы.

Аналогичные диссоциированные и дифференцированные симптомы были обнаружены в рамках мозжечково-атактического синдрома: между степенью и характером нарушений походки, статической атаксией в пробе Ромберга, горизонтальным нистагмом, инкоординацией в конечностях.

В структуре стволовой симптоматики ведущее место занимали глазодвигательные нарушения в виде диплопии в горизонтальной и вертикальной плоскостях с нередкими качественными и количественными асимметриями, а также синдром Парино; значительно реже отмечались сходящееся и расходящееся косоглазие, парезы отводящего нерва, межъядерный офтальмопарез. В целом, глазодвигательные нарушения носили нестойкий характер и успешно регрессировали на фоне адекватного лечения, в частности, глюкокортикоидной пульс-терапии.

В структуре сенсорных нарушений ведущее место занимали субъективные расстройства чувствительности в виде парестезий, дизестезий, гиперпатий, ощущения жжения; реже — корешковых и псевдокорешковых болевых феноменов. Объективные нарушения чувствительности в виде болевых и тактильных гипо- и гипералгезий, гипо- и гиперестезий — проводниковых, сегментарных, по гемитипу были представлены крайне скудно. В целом, как субъективные, так и объективные расстройства чувствительности отличались динамичностью, т. е. носили нестойкий быстропреходящий характер.

Острое, как правило, одностороннее поражение зрительного нерва в виде ретробульбарного неврита возникало у трети больных обоих полов и проявлялось либо в виде изолированного синдрома, либо сочеталось с другой неврологической симптоматикой.

Сфинктерные нарушения оказались малохарактерными для дебюта РС и в единичных случаях возникали у женщин (14,3 %).

Таким образом, анализ клинической структуры дебютов свидетельствует о преобладании легких вариантов течения первой атаки у подавляющего большинства больных с РТ РС, независимо от пола. Как для мужчин, так и для женщин была характерна моно- или олигосиндромная симптоматика, проявляющаяся быстропреходящими, нередко диссоциированными пирамидными синдромами (моно- и парапарезы), негрубыми и нестойкими атактическими расстройствами, глазодвигательными нарушениями, политопическими, преимущественно субъективными сенсорными феноменами, острым односторонним ретробульбарным невритом, редким возникновением сфинктерных компенсированных нарушений у женщин.

Таблица 9

Полнота клинической ремиссии после дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Полнота ремиссии	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Полная клиническая ремиссия	68,0	51,4
Неполная клиническая ремиссия	32,0	48,6

Таблица 10

Длительность ремиссии после дебюта у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Длительность ремиссии	Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 32)
Короткая (до 1 года)	41,2	31,2
Средняя (от 1 до 3-х лет)	23,5	43,7
Длительная (более 3-х лет)	35,3	34,4

Таблица 11

Характер прогноза у мужчин и женщин при рецидивирующем течении РС (в процентах)

Прогноз	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 35)
Благоприятный	40,0	68,6
Неблагоприятный	16,0	—
Неопределенный	44,0	31,4

Вопрос о прогностическом значении длительности и полноты ремиссий после дебюта является ключевым и широко обсуждается в специальной литературе. Считается, что длительная и полноценная ремиссия после первой атаки является одним из достоверных критериев дальнейшего доброкачественного течения РС. Это положение, основанное на клиническом опыте предшествующих поколений неврологов и ряде теоретических предпосылок, входит в противоречие с данными многочисленных исследований последних десятилетий. Эти исследования раскрывают сложность патогенетических механизмов развития хронического демиелинизирующего процесса, свидетельствующего о его непрерывной волнообразной активности, включая периоды ремиссий. Длительная ремиссия после дебюта, которую следует расценивать как субклинический этап непрерывного течения аутоиммунного процесса, неизбежно приводит к истощению и срыву адаптационно-компенсаторных механизмов в связи с отсутствием адекватной и своевременной патогенетической терапии у этой категории больных. В результате происходит трансформация в более неблагоприятное вторично-прогрессирующее течение (ВПТ) РС. Это положение косвенно подтверждается данными наших исследований, свидетельствующих о том, что вероятностный прогноз дальнейшего течения РС у мужчин чаще, чем у женщин, имеет неопределенный и неблагоприятный характер, несмотря на преобладание у лиц мужского пола полных клинических ремиссий после дебюта (табл. 9—11).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о сложных и дифференцированных взаимоотношениях между клиническими показателями, характеризующими преморбидный анамнез, факторами риска, предшествующими клинической манифестации заболевания, и клинической структурой дебютов при рецидивирующем течении РС у лиц разного пола. На преморбидном этапе, по данным анамнеза, у женщин преобладают предвестники дебюта, высокий инфекционный индекс, герпетические инфекции и ЛОР-патология, которые с большей вероятностью формируют предпосылки к прорыву гематоэнцефалического барьера. Клиническая структура дебютов характеризуется существенными гендерными различиями с преобладанием у мужчин более быстрых

темпов формирования манифестной клинической моносиндромной симптоматики, полных и коротких клинических ремиссий после дебюта; у женщин преобладает олигосиндромная симптоматика с нередкими постепенными темпами ее формирования, неполными клиническими ремиссиями после дебюта средней продолжительности.

Полученные данные, раскрывающие разные профили преморбидного анамнеза и особенностей дебюта у мужчин и женщин, свидетельствуют о различных механизмах их формирования, а следовательно, предполагают новые подходы к разработке дифференциально-диагностических критериев рецидивирующего течения РС у лиц разного пола.

Список литературы

1. Mc. Donald, W. NMR in diagnosis, monitoring treatment and epidemiology of multiple sclerosis / Mc. Donald W. // *Acta Neurology Scand.* — 1995. — P. 52—53.
2. Kurtzke, J. F. MS epidemiology world wide. One view of current status / J. F. Kurtzke // *Ibid.* — 1995. — 91(161). — P. 23—33.
3. Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции / [Гусев Е. И., Бойко А. Н., Смирнова Н. Ф., Демина Т. Л.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 1999. — № 5. — С. 32—40.
4. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування / [Віничук С. М., Уніч П. П., Клименко В. В., Прокопів М. М.] // *Український медичний часопис.* — 2000. — № 6 (20). — С. 51—54.
5. Аналіз розповсюдженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності / [Волошин П. В., Волошина Н. П., Д'яченко Л. І., Левченко І. Л.] // *Український вісник психоневрології* — Т. 13, вип.2 (43) — 2005. — С. 5—11.
6. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / [Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спец. вып. Рассеянный склероз.* — 2002. — С. 3—6.
7. Lassmann, H., Heterogeneity of MS pathogenesis: implications for diagnosis and therapy / Lassmann H., Bruck W., Lucchietti C. // *TRENDS Mol. Med.* — 2001. — V. 7. — P. 115—121.
8. Lucchinetti, C. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis? Magnetic resonance imaging studies and treatment / Lucchinetti C., Bruck W., Noseworthy S. // *Cur. Opin. Neurol.* — 2001. — V. 14. — P. 259—269.
9. Бархатова, В. П. Патофизиология демиелинизирующего процесса / Бархатова В. П., Завалишин И. А., Байдина Е. В. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2002. — № 7. — С. 53—58.
10. Матвеева, Т. В. Некоторые факторы, влияющие на заболевание рассеянным склерозом / Матвеева Т. В., Исмаилов М. Ф., Ишманова С. А. // *Неврологический вестник.* — 2002. — Т. XXXIV. — вып. 3—4. — С. 16—20.
11. Возможности методов магнитно-резонансной визуализации в диагностике рассеянного склероза / [Тотолян Н. А., Трофимова Т. Н., Скоромец А. А. и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2002. — № 1. — С. 32—34.
12. Hohlpeid, R. Immunological update on MS / R. Hohlpeid, H. Wekerle // *Cur. Opin. Neurol.* — 2001. — V. 14. — P. 299—304.
13. Биохимические механизмы нарушения нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе / [Бархатова В. П., Завалишин И. А., Хайдаров Б. Т. и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2000. — № 11. — С. 42—47.
14. Лисяний Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза / Н. И. Лисяний. — Киев, 2003. — 251 с.
15. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women / [Zhang Sh. M., Willett W. C., Hernan M. A. et al.] // *American Journal of Epidemiology.* — 2000. — Vol. 152. — № 11. — P. 1056—1064.
16. Neuropsychological finding in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis / [Heaton R. K., Nelson L. M.,

Thompson D. S. et al.] // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1985; 53: 103—110.

17. Прогредивентное течение рассеянного склероза / [Завалишин И. А., Захарова М. Н., Пересадова А. В. и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2002. — № 2, спец. вып. — С. 26—31.

18. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. — М.: Миклош, 2004. — 526 с.

19. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу (збірка анкет). Авторське свідоцтво про реєстрацію права на твір № 8675 від 31.10.2003.

20. Марков Д. А., Леонович А. Л. Рассеянный склероз / Д. А. Марков, А. Л. Леонович. — М.: Медицина, 1976. — 295 с.

Надійшла до редакції 21.01.10 р.

**Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Л. П. Терещенко, Т. Н. Ткачева,
І. К. Гапонов, Т. Г. Воробйова, Л. І. Вельковська**
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України» (м. Харків)

Гендерні особливості преморбидного анамнезу і дебютів при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу

Вивчені гендерні особливості при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу у 60 хворих з урахуванням преморбидного етапу і клінічної структури дебютів.

Проведені дослідження свідчать про складні і диференційовані взаємовідносини між клінічними показниками, що характеризують преморбидний анамнез, чинниками ризику, що передують клінічній маніфестації захворювання, і клінічною структурою дебютів у осіб різної статі. На преморбидному етапі, за даними анамнезу, у жінок переважають передвісники дебюту, високий інфекційний індекс, герпетичні інфекції і ЛОР-патологія. Клінічна структура дебютів характеризується істотними гендерними відмінностями з переважанням у чоловіків більш швидких темпів формування маніфестної клінічної моносиндромної симптоматики, повних і коротких клінічних ремісій після дебюту; у жінок переважає олигосиндромна симптоматика з нерідкими поступовими темпами її формування, неповними клінічними ремісіями після дебюту середньої тривалості.

Ключові слова: розсіяний склероз, рецидивуючий перебіг, гендерні відмінності, дебют, преморбидний анамнез.

**N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, L. P. Tereshchenko, T. N. Tkachova,
I. K. Gaponov, T. G. Vorobyova, L. I. Velkovska**
State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the AMN of Ukraine" (Kharkiv)

Gender peculiarities of premorbid anamnesis and onsets at relapsing course of multiple sclerosis

There were studied gender features at the relapsing course of multiple sclerosis at 60 patients taking into account the premorbid stage and clinical structure of onsets.

The conducted researches testifies the difficult and different relations between clinical indexes which are characterizing the premorbid anamnesis, risk factors which preceded clinical manifestation of disease and clinical structure of onsets at the persons of different sex. On the premorbid stage, according the data of the anamnesis, females have the precursors of the onset, high infectious index, herpetic infections and rhinopharyngeal pathology. The clinical structure of onsets is characterized by gender distinctions with predominance of more rapid rates of forming the manifesting clinical monosyndromic symptomatology for males, full and short clinical remissions after an onset; females have the oligosyndromic symptomatology with the gradual rates of its forming, incomplete clinical remissions after the onset of mean duration.

Keywords: multiple sclerosis, premorbid anamnesis, relapsing course, onset, gender distinctions.

І. К. Гапонов, мол. наук. співробітн., О. О. Бородавко, ст. лаборант з вищою освітою
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)

ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ОСОБИСТОСТІ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Проведено дослідження особливостей порушень особистості у хворих з рецидивуючим типом перебігу розсіяного склерозу залежно від вікових і гендерних характеристик. Показано, що порушення особистості й емоційної сфери у даної категорії хворих виявляються у вигляді вираженої ригідності, інертності, схильності до іпохондризації. Особливості особового реагування на захворювання полягають в значній вираженості гармонійного і ергопатичного типів ставлення до хвороби. Для хворих на розсіяний склероз, в цілому, характерний достатньо високий рівень суб'єктивного сприйняття якості життя, що може бути пов'язане із зниженням критики до свого стану, а також з функціонуванням психологічних захисних механізмів.

Ключові слова: *розсіяний склероз, особистісні порушення, гендерні й вікові особливості.*

Останнього часу відзначається тенденція до збільшення захворюваності на розсіяний склероз (РС) як в Україні, так і у світі в цілому. За даними ВООЗ, серед неврологічних захворювань РС є основною причиною стійкої інвалідизації, насамперед, осіб молодого, працездатного віку (П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Л. І. Д'яченко, І. Л. Левченко, 2005). Усе це вказує на високу медико-соціальну значущість проблеми діагностики, лікування та реабілітації хворих на РС. На цей час досить мало дослідженими є питання порушень психіки при РС. Відмічається, що у цієї групи хворих поряд з численними неврологічними симптомами присутні психічні розлади як психотичного, так і непсихотичного рівня. При цьому рівень важкості та якісні особливості порушень психічної сфери при РС знаходяться у досить широких межах: від астеничного синдрому до важкої дементії й психотичних станів [1, 5].

За даними різних досліджень близько 65 % хворих на РС мають когнітивні розлади різного ступеня вираженості (Т. М. Алексєєва, А. М. Бойко, Е. І. Гусєв, 2002; Л. Ф. Шестопалова, 2002, 2009). Гант О. Є. було показано, що порушення когнітивних функцій є невід'ємною складовою частиною клінічної картини РС та розроблено психологічні критерії їх діагностики [3]. Відмічаються також характерні закономірності порушень когнітивних функцій в залежності від стадії захворювання, типу перебігу та клінічної активності хвороби [3, 7, 8].

У ході досліджень особистості хворих на РС були виявлені такі особистісні риси як стеничність, демонстративність, ригідність, дратівливість, а також підвищена тривожність (що значною мірою має конституційну зумовленість), депресивність, апатичність, емоційна лабільність [1, 4]. Також відмічається значне зниження адаптаційного потенціалу особистості хворих на РС та неадекватність структури «внутрішньої картини хвороби» [6].

Проте на цей час досить мало вивченими залишаються особливості порушень особистості хворих на РС у різних вікових та гендерних групах, специфіка ставлення до хвороби, соціального функціонування, якості життя тощо.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей порушень особистості, специфіки особистісного реагування на захворювання та якості життя хворих з рецидивуючим типом (РТ) перебігу РС з урахуванням гендерних та вікових відмінностей.

Дослідження проводилося на базі ДУ «ІНПН АМНУ». Було обстежено 39 хворих на РС (РТ) (30 жінок та 9 чоловіків) віком від 20 до 54 років. Тривалість захворювання в середньому складала $6,5 \pm 4,3$ років. На момент обстеження 26 (66 %) пацієнтів перебували у стадії клінічної ремісії, 13 (34 %) хворих — у стані рецидиву захворювання. 5 (13 %) пацієнтів мали групу інвалідності, 34 (87 %) хворих працювали.

Психодіагностичний метод дослідження був реалізований за допомогою таких методик: опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (SCL-90-R) Л. Р. Дерогатіс (L. R. Derogatis et al., 1975), що дозволяє оцінити актуальний психологічний статус хворих, особливості порушень особистості та емоційної сфери; опитувальник «Тип ставлення до хвороби» (О. Е. Лічко, Л. Й. Вассерман, Б. В. Іовлев, 1987), спрямований на виявлення особливостей особистісного реагування на захворювання; метод оцінки інтегративного показника якості життя (J. Mezzich, 1999) спрямований на вивчення і оцінку якості життя, ефективності соціального функціонування. Статистичне оброблення даних здійснювали за допомогою методу встановлення вірогідності відмінностей за *t*-критерієм Стьюдента та кореляційного аналізу (коефіцієнт кореляції *r*-Спірмена).

За результатами дослідження особливостей порушень особистості та емоційної сфери у хворих на РС (РТ) за допомогою методики (SCL-90-R) Л. Р. Дерогатіс (табл. 1) видно, що в цілому для хворих на РС (РТ) характерні такі особистісні зміни як ригідність, інертність, труднощі у прийнятті рішень (шкала «Обсесивно-компульсивні розлади» — $1,02 \pm 0,59$), також значно виражена схильність до фіксації переживань на проявах тілесних дисфункцій, іпохондризації (шкала «Соматизація» — $0,97 \pm 0,55$).

У групі жінок молодого віку досить виражені ригідність, інертність (шкала «Обсесивно-компульсивні розлади» — $1,03 \pm 0,64$), схильність до соматизації тривоги (шкала «Соматизація» — $0,87 \pm 0,49$) та міжособистісної сензитивності, відчуття своєї неповноцінності, неадекватності, порівняно з оточуючими (шкала «Міжособистісна сензитивність» — $0,87 \pm 0,64$). Також для них характерний високий рівень тривоги (шкала «Тривожність» — $0,80 \pm 0,58$) та депресії (шкала «Депресія» — $0,83 \pm 0,54$).

У групі жінок зрілого віку значною мірою виражені іпохондричні риси, схильність до соматизації тривоги (шкала «Соматизація» — $1,32 \pm 0,67$), інертність, ригідність (шкала «Обсесивно-компульсивні розлади» — $1,04 \pm 0,56$).

Таблиця 1

Результати дослідження особливостей порушень особистості та емоційної сфери хворих на РС (РТ) в залежності від віку та статі за допомогою методики SCL-90-R Derogatis (у балах)

Шкали	Хворі			
	Жінки, віком 20—35 років <i>n</i> = 20	Жінки, віком 41—54 років <i>n</i> = 10	Чоловіки, віком 20—35 років <i>n</i> = 9	Загальна група <i>n</i> = 39
Соматизація (SOM)	0,87 ± 0,49	1,32 ± 0,67*	0,76 ± 0,42	0,97 ± 0,55
Обсесивно-компульсивні розлади (О-С)	1,03 ± 0,64	1,04 ± 0,56	0,98 ± 0,57	1,02 ± 0,59
Міжособистісна сензитивність (INT)	0,87 ± 0,64	0,65 ± 0,49*	0,70 ± 0,45	0,78 ± 0,57
Депресія (DEP)	0,83 ± 0,54	0,79 ± 0,49	0,60 ± 0,42"	0,78 ± 0,50
Тривожність (ANX)	0,80 ± 0,58	0,73 ± 0,42	0,80 ± 0,56	0,78 ± 0,53
Ворожість (HOS)	0,69 ± 0,53	0,57 ± 0,35	0,65 ± 0,59	0,68 ± 0,51
Фобічна тривожність (PHOB)	0,29 ± 0,51	0,45 ± 0,60	0,20 ± 0,27	0,37 ± 0,49
Паранояльні симптоми (PAR)	0,62 ± 0,69	0,59 ± 0,58	0,62 ± 0,53	0,64 ± 0,62
Психотизм (PSY)	0,37 ± 0,43	0,27 ± 0,31	0,42 ± 0,57	0,36 ± 0,43

Примітка. * — достовірність відмінностей за критерієм *t*-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок, хворих на РС (РТ), різних вікових категорій; " — достовірність відмінностей за критерієм *t*-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок та чоловіків хворих на РС (РТ) віком 20—35 років

Структура порушень особистості в групах жінок різної вікової категорії в цілому має схожий характер, проте спостерігаються певні особливості. Жінки зрілого віку більше схильні до іпохондризації, фіксації уваги на фізичному стані порівняно з молодими (показники за шкалою «Соматизація» — $1,32 \pm 0,67$ та $0,87 \pm 0,49$ відповідно, $p \leq 0,05$). Відчуття своєї неповноцінності, неадекватності, порівняно з оточуючими, більш гостро переживають жінки молодого віку, ніж зрілого (показники за шкалою «Міжособистісна сензитивність» — $0,87 \pm 0,64$ та $0,65 \pm 0,49$ відповідно, $p \leq 0,05$).

У групі чоловіків молодого віку домінуючими є такі риси особистості як ригідність, інертність, труднощі у прийнятті рішень (шкала «Обсесивно-компульсивні розлади» — $0,98 \pm 0,57$), значно виражена тривожність

(шкала «Тривожність» — $0,80 \pm 0,56$), схильність до соматизації тривоги, іпохондризації (шкала «Соматизація» — $0,76 \pm 0,42$), міжособистісна сензитивність (шкала INT — $0,70 \pm 0,45$).

Структура порушень особистості в групі жінок та чоловіків молодого віку має дещо різний характер. Проте достовірні відмінності проявляються лише у рівні вираженості депресивних симптомів: жінки значно більше схильні до депресивних переживань, порівняно з чоловіками (показники за шкалою «Депресія» — $0,83 \pm 0,54$ та $0,60 \pm 0,42$ відповідно, $p \leq 0,05$).

Результати дослідження специфіки особистісного реагування на захворювання в групі хворих на РС (РТ) за допомогою методики «Тип ставлення до хвороби» наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати дослідження особистісного реагування на захворювання в групі хворих на РС (РТ) в залежності від віку та статі за допомогою методики «Тип ставлення до хвороби» (в балах)

Тип ставлення до хвороби	Хворі			
	Жінки, віком 20—35 років <i>n</i> = 20	Жінки, віком 41—54 років <i>n</i> = 10	Чоловіки, віком 20—35 років <i>n</i> = 9	Загальна група <i>n</i> = 39
Гармонійний	24,33 ± 21,0	35,11 ± 22,87*	19,87 ± 21,39	25,94 ± 21,64
Ергопатичний	22,57 ± 12,40	31,44 ± 13,71*	15,62 ± 17,88"	23,21 ± 14,61
Анозогнозичний	11,95 ± 13,20	2,88 ± 8,66*	15,62 ± 24,80	10,57 ± 15,74
Тривожний	8,33 ± 8,67	9,33 ± 8,13	7,75 ± 7,97	8,44 ± 8,20
Іпохондричний	6,52 ± 5,10	9,00 ± 4,74	7,87 ± 9,06	7,39 ± 5,96
Неврастенічний	6,23 ± 6,44	7,44 ± 5,45	8,97 ± 12,24"	7,07 ± 7,64
Меланхолічний	1,85 ± 3,95	3,11 ± 3,17	2,37 ± 5,01	2,26 ± 3,95
Апатичний	1,23 ± 3,25	1,44 ± 1,01	1,75 ± 4,20	1,39 ± 3,05
Сенситивний	14,33 ± 7,64	20,55 ± 14,14*	14,75 ± 8,71	15,89 ± 9,80
Егоцентричний	4,47 ± 3,51	8,85 ± 5,98*	6,25 ± 4,43	5,81 ± 4,58
Паранояльний	3,66 ± 3,00	5,00 ± 4,79	5,37 ± 6,56	4,34 ± 4,31
Дисфоричний	3,12 ± 4,22	2,12 ± 3,49	6,87 ± 9,78"	3,60 ± 5,71

Примітка. * — достовірність відмінностей за критерієм *t*-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок, хворих на РС (РТ), різних вікових категорій

" — достовірність відмінностей за критерієм *t*-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок та чоловіків хворих на РС (РТ) віком 20—35 років

Отримані дані (див. табл. 2) вказують на те, що у хворих на РС (РТ) в основному присутня адекватна оцінка своєї хвороби (гармонійний тип — $25,94 \pm 21,64$) і реалізуються відповідні до неї паттерни поведінки. Разом з тим для даної групи хворих значною мірою притаманний ергопатичний ($23,21 \pm 14,61$) тип ставлення до хвороби, тобто надцінне та надмірно відповідальне ставлення до робочої діяльності, що може відображати відповідні захисні механізми особистості. Поняття «робоча діяльність» у даному випадку може стосуватися не лише офіційної трудової зайнятості, але й усіх видів діяльності, що оцінюються пацієнтами як «праця» (домогосподарство, різноманітні «хоббі», неофіційна та епізодична трудова діяльність, допомога близьким тощо).

У групі жінок молодого віку найбільш вираженими є ергопатичний ($31,44 \pm 13,71$) та гармонійний ($24,33 \pm 21,0$) типи реагування на захворювання.

Для жінок зрілого віку значною мірою характерні гармонійний ($35,11 \pm 22,87$) та ергопатичний ($23,21 \pm 14,61$) типи ставлення до хвороби. Разом з тим досить сильно виражені переживання пацієнтів відносно того, яким чином хвороба вплине на ставлення до них оточуючих (сензитивний тип — $20,55 \pm 14,14$). Подібна форма ставлення до захворювання значною мірою може бути зумовлена преморбідними властивостями особистості, та сприяє її дезадаптації, порушенню соціального функціонування.

Порівнюючи групи жінок різних вікових категорій можна сказати, що у жінок зрілого віку, на відміну від молодих значно більше виражені риси адекватного ставлення до свого захворювання (гармонійний тип — $35,11 \pm 22,87$ та $24,33 \pm 21,0$ відповідно, $p \leq 0,05$), частіше спостерігається ергопатичний ($31,44 \pm 13,71$ та $22,57 \pm 12,40$ відповідно, $p \leq 0,05$), сензитивний ($20,55 \pm 14,14$ та $14,33 \pm 7,64$ відповідно, $p \leq 0,05$) та егоцентричний ($8,85 \pm 5,98$ та $4,47 \pm 3,51$ відповідно, $p \leq 0,05$) типи ставлення до хвороби. Жінки молодого віку більш схильні до анозогнозичного виду реагування на захворювання, ніж жінки зрілого віку ($11,95 \pm 13,20$ та $2,88 \pm 8,66$ відповідно, $p \leq 0,05$).

У групі чоловіків домінуючими є гармонійний ($19,87 \pm 21,39$), ергопатичний ($15,62 \pm 17,88$), анозогнозичний ($15,62 \pm 24,80$) та сензитивний ($14,75 \pm 8,71$) види ставлення до захворювання.

Відмінності між групами жінок та чоловіків проявляються у тому, що жінкам більшою мірою притаманний ергопатичний тип ставлення до хвороби, ніж чоловікам ($22,57 \pm 12,40$ та $15,62 \pm 17,88$ відповідно, $p \leq 0,05$). Чоловіки, порівняно з жінками, більш схильні проявляти дисфоричні ($6,87 \pm 9,78$ та $3,12 \pm 4,22$ відповідно, $p \leq 0,05$) та неврастенічні ($8,97 \pm 12,24$ та $6,23 \pm 6,44$ відповідно, $p \leq 0,05$) риси емоційного реагування на захворювання. Можна сказати, що у чоловіків більше, ніж у жінок, виражені дезадаптивні форми реагування на хворобу, що можуть призводити до різноманітних особистісних змін у зв'язку з захворюванням.

Результати дослідження якості життя, ефективності соціального функціонування хворих на РС (РТ) за допомогою методу оцінки інтегративного показника якості життя (J. Mezzich, 1999) подано в таблиці 3.

За отриманими даними видно, що в загальній групі досліджуваних суб'єктивна оцінка якості життя за всіма шкалами в цілому знаходиться вище середнього. При цьому хворі на РС (РТ) найменше задоволені своїм фізичним ($6,18 \pm 1,88$) та психологічним ($6,84 \pm 2,36$) станом, найбільше — рівнем самообслуговування та незалежності в діях ($8,52 \pm 1,60$), якістю міжособистісної взаємодії ($8,52 \pm 1,58$) та соціально-емоційної підтримки ($8,28 \pm 1,72$). Слід відмітити, що дуже високі суб'єктивні оцінки якості життя в даній групі хворих можуть вказувати на певне зниження критики до свого стану та дію психологічних захисних механізмів.

Жінки молодого віку найменше задоволені своїм фізичним станом ($6,33 \pm 2,00$), найбільше — рівнем працездатності ($8,09 \pm 2,21$), самообслуговування та незалежності в діях, якістю міжособистісної взаємодії ($8,71 \pm 1,41$), соціально-емоційної підтримки ($8,52 \pm 1,74$) та духовної реалізації ($8,42 \pm 1,50$).

Таблиця 3

Результати дослідження якості життя у хворих на РС (РТ) в залежності від віку та статі (в балах)

Показник якості життя	Хворі			
	Жінки, віком 20—35 років $n = 20$	Жінки, віком 41—54 років $n = 10$	Чоловіки, віком 20—35 років $n = 9$	Загальна група $n = 39$
Фізичне благополуччя	$6,33 \pm 2,00$	$5,66 \pm 1,93$	$6,37 \pm 1,59$	$6,18 \pm 1,88$
Психологічне благополуччя	$7,52 \pm 2,24$	$5,22 \pm 2,58^*$	$6,87 \pm 1,64$	$6,84 \pm 2,36$
Самообслуговування і незалежність в діях	$8,71 \pm 1,41$	$8,00 \pm 2,17$	$8,62 \pm 1,40$	$8,52 \pm 1,60$
Працездатність	$8,09 \pm 2,21$	$7,44 \pm 2,29$	$8,00 \pm 2,32$	$7,92 \pm 2,21$
Міжособистісна взаємодія	$8,47 \pm 1,74$	$8,77 \pm 0,83$	$8,37 \pm 1,92$	$8,52 \pm 1,58$
Соціально-емоційна підтримка	$8,52 \pm 1,74$	$7,88 \pm 1,76$	$8,12 \pm 1,72$	$8,28 \pm 1,72$
Службова підтримка	$7,80 \pm 1,88$	$7,55 \pm 2,24$	$7,00 \pm 1,85$	$7,57 \pm 1,94$
Особистісна реалізація	$7,90 \pm 2,11$	$7,33 \pm 2,29$	$7,75 \pm 2,18$	$7,73 \pm 2,12$
Духовна реалізація	$8,42 \pm 1,50$	$6,26 \pm 2,91^*$	$6,12 \pm 2,53''$	$7,52 \pm 2,31$
Загальне сприйняття якості життя	$7,80 \pm 1,91$	$7,11 \pm 1,76$	$7,50 \pm 1,51$	$7,57 \pm 1,78$

Примітка. * — достовірність відмінностей за критерієм t-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок, хворих на РС (РТ), різних вікових категорій

'' — достовірність відмінностей за критерієм t-Стюдента $p \leq 0,05$ між групами жінок та чоловіків хворих на РС (РТ) віком 20—35 років

Жінки зрілого віку найменше задоволені своїм фізичним ($5,66 \pm 1,93$) та психологічним ($5,22 \pm 2,58$) станом, найбільше — якістю міжособистісної взаємодії ($8,77 \pm 0,83$), рівнем самообслуговування та незалежності в діях ($8,00 \pm 2,17$).

Відмінності суб'єктивної оцінки якості життя в групах жінок різної вікової категорії полягають у тому, що жінки молодого віку значно більше задоволені своїм психологічним станом ($7,52 \pm 2,24$ та $5,22 \pm 2,58$ відповідно, $p \leq 0,05$) та рівнем духовної реалізації ($8,42 \pm 1,50$ та $6,26 \pm 2,91$ відповідно, $p \leq 0,05$), ніж жінки зрілого віку.

Чоловіки молодого віку найменше задоволені своїм фізичним ($6,37 \pm 1,59$), психологічним ($6,87 \pm 1,64$) станом та рівнем духовної реалізації ($6,12 \pm 2,53$), найбільше — рівнем самообслуговування і незалежності в діях ($8,62 \pm 1,40$), рівнем працездатності ($8,00 \pm 2,32$), якістю міжособистісної взаємодії ($8,37 \pm 1,92$) та соціально-емоційної підтримки ($8,12 \pm 1,72$).

Ієрархічна структура показників якості життя в групах жінок та чоловіків має дещо різний характер, проте достовірні відмінності спостерігаються лише за параметром «Духовна реалізація» ($8,42 \pm 1,50$ та $6,12 \pm 2,53$ відповідно, $p \leq 0,05$), тобто жінки значно більше задоволені якістю своєї духовної реалізації, ніж чоловіки.

Також в групі хворих на РС (РТ) відмічається взаємозв'язок показників якості життя з особливостями особистісного реагування на захворювання. Так, збільшення вираженості рис анозогнозичного та зменшення рис тривожного типу ставлення до хвороби пов'язується з підвищенням суб'єктивної оцінки фізичного ($r = 0,46$ та $r = -0,52$ відповідно, $p \leq 0,01$) та психологічного ($r = 0,39$ ($p \leq 0,05$) та $r = -0,49$ ($p \leq 0,01$) відповідно) благополуччя, рівня самообслуговування та незалежності в діях ($r = 0,33$ ($p \leq 0,05$) та $r = -0,44$ ($p \leq 0,01$) відповідно), працездатності ($r = 0,32$ та $r = -0,31$ відповідно, $p \leq 0,05$), міжособистісної взаємодії ($r = 0,58$ та $r = -0,58$ відповідно, $p \leq 0,01$), соціально-емоційної підтримки ($r = 0,32$ та $r = -0,35$ відповідно, $p \leq 0,05$), особистісної реалізації ($r = 0,33$ та $r = -0,36$ відповідно, $p \leq 0,05$) та загального сприйняття якості життя в цілому ($r = 0,37$ ($p \leq 0,05$) та $r = -0,49$ ($p \leq 0,01$) відповідно). Зменшення прояву рис іпохондричного типу ставлення до хвороби поєднується з підвищенням суб'єктивної оцінки фізичного благополуччя ($r = -0,42$, $p \leq 0,01$), рівня самообслуговування та незалежності в діях ($r = -0,46$, $p \leq 0,01$), міжособистісної взаємодії ($r = -0,35$, $p \leq 0,05$), особистісної реалізації ($r = -0,32$, $p \leq 0,05$) та загального сприйняття якості життя ($r = -0,42$, $p \leq 0,01$). Низький рівень вираженості неврастенічного та дисфоричного типів реагування на хворобу діагностується разом з підвищенням суб'єктивної оцінки фізичного ($r = -0,38$ ($p \leq 0,05$) та $r = -0,44$, ($p \leq 0,01$) відповідно) і психологічного ($r = -0,35$ та $r = -0,35$, $p \leq 0,05$) благополуччя. Зниження прояву рис меланхолічного типу ставлення до хвороби пов'язується з підвищенням суб'єктивної оцінки фізичного ($r = -0,33$, $p \leq 0,05$) та психологічного ($r = -0,44$, $p \leq 0,01$) благополуччя, рівня самообслуговування та незалежності в діях ($r = -0,36$, $p \leq 0,05$), міжособистісної взаємодії ($r = -0,37$ відповідно, $p \leq 0,05$), соціально-емоційної підтримки ($r = -0,34$, $p \leq 0,05$), особистісної ($r = -0,43$, $p \leq 0,01$) та духовної ($r = -0,34$, $p \leq 0,05$) реалізації, загального сприйняття якості життя

($r = -0,53$, $p \leq 0,01$). Зменшення вираженості апатичного типу ставлення до хвороби проявляється у поєднанні з підвищенням суб'єктивної оцінки фізичного ($r = -0,33$, $p \leq 0,05$) та психологічного ($r = -0,60$, $p \leq 0,01$) благополуччя, міжособистісної взаємодії ($r = -0,33$ відповідно, $p \leq 0,05$), соціально-емоційної підтримки ($r = -0,33$, $p \leq 0,05$) та загального сприйняття якості життя ($r = -0,48$, $p \leq 0,01$). Підвищення суб'єктивної оцінки фізичного благополуччя ($r = -0,33$, $p \leq 0,05$), міжособистісної взаємодії ($r = -0,35$ відповідно, $p \leq 0,05$), соціально-емоційної підтримки ($r = -0,33$, $p \leq 0,05$), духовної реалізації ($r = -0,35$ відповідно, $p \leq 0,05$) та загального сприйняття якості життя в цілому ($r = -0,36$, $p \leq 0,05$) пов'язується зі зниженням вираженості рис сенситивного типу ставлення до хвороби.

Таким чином, порушення особистості та емоційної сфери в групі хворих з рецидивуючим типом перебігу розсіяного склерозу проявляються у вигляді значної вираженості ригідності, інертності; схильності до іпохондризації у поєднанні з тенденцією до соматизації тривоги. Відмічаються особливості цих порушень в залежності від вікових та гендерних характеристик. У жінок зрілого віку більше виражений рівень соматизації тривоги, фобічної тривожності і значно менше — рівень міжособистісної сензитивності порівняно з молодими жінками. Також жінки значно більше схильні до депресії, ніж чоловіки.

Характерні особливості особистісного реагування на захворювання пацієнтів з РС (РТ) проявляються у значній вираженості гармонійного та ергопатичного варіантів реагування на захворювання. Жінки зрілого віку більш адекватно ставляться до хвороби, ніж молоді жінки. Також їм значно більше притаманні ергопатичний, сензитивний та егоцентричний типи реагування на хворобу. Натомість молоді жінки більшою мірою проявляють анозогнозичний вид ставлення до захворювання. Чоловіки більше схильні до дисфоричних та неврастенічних реакцій на хворобу порівняно з жінками. Для жінок більш характерний ергопатичний тип ставлення до захворювання, ніж для чоловіків.

Для хворих на РС (РТ) в цілому характерний досить високий рівень суб'єктивного сприйняття якості життя. Найменше ці пацієнти задоволені своїм фізичним та психологічним станом, найбільше — рівнем самообслуговування і незалежності в діях, якістю міжособистісної взаємодії та соціально-емоційної підтримки. При цьому високі суб'єктивні оцінки якості життя в даній групі хворих можуть вказувати на певне зниження критики до свого стану та дію психологічних захисних механізмів. Жінки молодого віку значно більше задоволені своїм психологічним станом та рівнем духовної реалізації, ніж жінки зрілого віку. Також жінки значно більше задоволені якістю своєї духовної реалізації, порівняно з чоловіками. Відмічається зв'язок суб'єктивної оцінки якості життя з особливостями особистісного ставлення до хвороби. Вираженість рис анозогнозичного (ейфоричного) типу ставлення до хвороби та зменшення прояву типів реагування на захворювання, що мають інтра- та інтеропсихічну спрямованість (тривожного, іпохондричного, неврастенічного, меланхолічного, апатичного, сенситивного), поєднується з підвищенням суб'єктивної оцінки практично всіх параметрів якості життя хворих на РС.

Список літератури

1. Алексеева, Т. Г. Спектр нейropsychологических изменений при рассеянном склерозе [Текст] / Т. Г. Алексеева, А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — № 11. — С. 15—20.
2. Волошин, П. В. Аналіз розповсюдженості захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності [Текст] / [П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Л. І. Д'яченко, І. Л. Левченко] // Український вісник психоневрології. — 2005. — Том 13, вип. 2 (43). — С. 5—11.
3. Гант, О. Є. Особливості порушень когнітивних функцій у хворих на розсіяний склероз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. психол. наук: спец. 19.00.04 «Медична психологія» [Текст] / О. Є. Гант. — Харків, 2009. — 20 с.
4. Заславский, Л. Г. О значении личностной тревожности в заболеваемости рассеянным склерозом [Текст] / Л. Г. Заславский //

Материалы конф. Рассеянный склероз: основы здоровья. — СПб.: Лики России, 1999. — С. 11—14.

5. Коркина, М. В. Психические нарушения при рассеянном склерозе [Текст] / М. В. Коркина, Ю. С. Мартынов, Г. Ф. Малков. — М.: Изд-во УДН, 1986.
6. Резникова, Т. Н. Психологическое исследование больных рассеянным склерозом [Текст] / [Т. Н. Резникова, И. Ю. Терентьева, Н. А. Селиверстова, Ю. Г. Хоменко] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 7. — С. 36—42.
7. Шестопадова, Л. Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом [Текст] / Л. Ф. Шестопадова // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2002. — № 1 (9). — С. 50—53.
8. Шестопадова, Л. Ф. Особенности нарушений когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза [Текст] / Л. Ф. Шестопадова, Е. Е. Гант // Медицинская психология. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 3—6.

Надійшла до редакції. 12.01.10 р.

И. К. Гапонов, О. А. Бородавко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
АМН Украины» (г. Харьков)

Гендерные и возрастные особенности нарушений личности у больных рассеянным склерозом

Проведено исследование особенностей нарушений личности у больных с рецидивирующим типом течения рассеянного склероза в зависимости от возрастных и гендерных характеристик. Показано, что нарушения личности и эмоциональной сферы у данной категории больных проявляются в виде выраженной ригидности, инертности, склонности к ипохондризации. Особенности личностного реагирования на заболевание заключаются в значительной выраженности гармоничного и эргопатического типов отношения к болезни. Для больных рассеянным склерозом, в целом, характерен достаточно высокий уровень субъективного восприятия качества жизни, что может быть связано со снижением критики к своему состоянию, а также с функционированием психологических защитных механизмов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, личностные нарушения, гендерные и возрастные особенности.

I. K. Gaponov, O. A. Borodavko

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

Gender and age peculiarities of personality impairment in patients with multiple sclerosis

Research of peculiarities of personality impairment at patients with relapsed current type a multiple sclerosis depending on age and gender characteristics is conducted. It is shown that impairments of the person and emotional sphere at the given category of patients are shown in the form of expressed rigidity, inertness, propensities to hypochondria. Peculiarities of personal reaction to disease consist in considerable expressiveness harmonious and ergopathic types of the relation to illness. In general, for sick of a multiple sclerosis there's a high level of subjective perception of a life quality that can reflect certain decrease in criticism to the condition, influence of psychological protective mechanisms as a whole is characteristic.

Keywords: multiple sclerosis, personality impairment, gender and age peculiarities.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ЛАМБЕРТА — ИТОНА

Приводится клинический пример больного с паранеопластическим синдромом Ламберта — Итона. В статье уделено внимание проблеме ранней диагностики онкологических заболеваний путем выявления и правильной интерпретации паранеопластических проявлений, протекающих с поражениями нервной системы. Синдром Ламберта — Итона иногда трудно распознать, особенно у больных без первичных проявлений опухоли. Своевременная оценка неврологических паранеопластических синдромов, иногда опережающих развитие самой опухоли, знание их патогенеза, вопросов дифференциальной диагностики позволяют выявить онкологические заболевания на ранних этапах, что делает их особенно ценными, предотвращая запущенность и смертность больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; неврологические паранеопластические синдромы; синдром Ламберта — Итона; плазмаферез.

Рост распространенности злокачественных новообразований, особенно среди лиц трудоспособного возраста, и связанная с ними смертность подчеркивают актуальность своевременного их выявления, в том числе и путем правильной интерпретации паранеопластических проявлений, протекающих с поражениями нервной системы. Злокачественные новообразования внутренних органов могут проявляться различными нервно-психическими нарушениями. Они могут быть и единственными клиническими симптомами на всем протяжении болезни [1, 2]. Неврологические паранеопластические синдромы встречаются, по данным разных авторов, у 2—18 % онкологических больных [2].

Паранеопластические синдромы (*греч.* *para* около + *neos* новый + *plasma* нечто образованное; синоним — неспецифические синдромы злокачественного роста) — разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Могут опережать проявления основного заболевания, маскировать их, затрудняя диагностику. Это приводит к тому, что паранеопластические синдромы часто не распознаются при жизни больных. В результате больной не получает адекватной терапии, что в свою очередь, нередко ухудшает и без того серьезный прогноз [4, 5].

Синдром Ламберта — Итона — миастенический синдром — редкое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи, проявляется слабостью и патологической утомляемостью, наиболее выраженной в проксимальных мышцах ног. Может развиваться птоз, часто встречаются вегетативные расстройства: уменьшение слезоотделения, слюноотделения, потоотделения, импотенция, ортостатическая гипотония. Чаще страдают мужчины. Синдром Ламберта — Итона возникает при злокачественных новообразованиях, в большинстве случаев при мелкоклеточном раке легкого или при

аутоиммунных заболеваниях. Синдром Ламберта — Итона может протекать одновременно с другими паранеопластическими синдромами — например, паранеопластической дегенерацией коры мозжечка или сенсорной нейропатией [5, 13].

Полагают, что синдром Ламберта — Итона — это аутоиммунное расстройство, связанное с уменьшением количества высвобождаемого из пресинаптических окончаний ацетилхолина. Этот синдром часто возникает при аутоиммунных заболеваниях и связан с HLA (HLA-B8 и HLA-DRw3) [6, 7, 11]. При паранеопластическом синдроме Ламберта — Итона образуются антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, которые имеются и в опухолевых клетках, и в дистальных окончаниях двигательных нервов [12, 13]. Обнаружены антитела к бета-субъединице этих каналов и к другим белкам пресинаптических окончаний, таким как синаптотаксин. Специфических лабораторных изменений нет. На ЭМГ амплитуда потенциалов действия двигательных единиц в покое ниже нормы, но, в отличие от миастении, при ритмической электростимуляции двигательного нерва или произвольных сокращениях она возрастает (феномен вработывания). При электронной микроскопии в области нервно-мышечного синапса обнаруживается снижение числа активных зон в пресинаптических окончаниях (эти зоны предположительно соответствуют области концентрации потенциалзависимых кальциевых каналов). Именно эти зоны, как полагают, представляют собой мишень аутоиммунной атаки [7, 12, 13].

Лечение синдрома Ламберта — Итона может быть направлено и на борьбу с основным заболеванием, и на увеличение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний. В последнем случае назначают препараты, которые удлиняют деполяризацию этих окончаний и тем самым увеличивают вход в них ионов кальция. К таким препаратам относятся гуанидин и 3,4-диаминопиридин, эффективные и при паранеопластическом, и при аутоиммунном синдроме Ламберта — Итона. Проводят также плазмаферез и иммуносупрессивную терапию [1, 3, 8].

Синдром Ламберта — Итона наблюдается достаточно редко, поэтому вопросы дифференциальной диагностики сложны и требуют определенных знаний.

Приводим собственный клинический пример наблюдения больного с синдромом Ламберта — Итона.

Больной П., 29 лет, обратился на прием в консультативную поликлинику с жалобами на выраженную слабость в конечностях, преимущественно в ногах, усиливающуюся при длительной ходьбе, подъеме по лестнице, а также периодическое затруднение при глотании, выраженную общую слабость, быструю утомляемость, онемение стоп, импотенцию, снижение либидо.

Анамнез болезни. Считает себя больным в течение последних 3 лет, когда впервые исподволь появилась и прогрессировала слабость в нижних конечностях, преимущественно

в их проксимальных отделах, к которой присоединилась выраженная общая слабость, а в последние несколько месяцев и затруднение при глотании, особенно твердой пищи. Консультирован невропатологом по месту жительства, обследован в направлении поиска онкологической патологии (проведены МРТ органов грудной клетки и средостения, клинические исследования крови и мочи, иммунограмма, УЗИ внутренних органов), но до настоящего времени последняя не выявлена.

Анамнез жизни. Рос и развивался обычно. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены.

Объективно при осмотре: Состояние относительно удовлетворительное. Астенического телосложения. Кожа и видимые слизистые бледные, повышена сальность кожных покровов. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Границы легких в пределах нормы. Над легкими перкуторно ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Границы сердца в норме, тоны чистые, ритмичные, несколько приглушены. ЧСС — 72 в 1 мин. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. С-м Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены. Периферических отеков нет.

Неврологический статус. Сознание ясное. Всесторонне ориентирован. Память, внимание и мышление не нарушены. Менингеальных знаков нет. Обоняние сохранено. Острота зрения не нарушена. Ориентировочно поля зрения не ограничены. Глазные щели симметричны, недостаточность конвергенции с двух сторон. Зрачки нормальной величины, $D = S$, с живой реакцией на свет, конвергенцию и аккомодацию. Тригеминальные точки интактны, чувствительность на лице сохранена. Мимическая асимметрия лица. Вкус на передних 2/3 языка сохранен. Шепотную речь различает с 6 метров с двух сторон, нистагма нет. Незначительное снижение небного и глоточного рефлексов с двух сторон, легкие проявления дисфагии. Снижен объем активных движений, преимущественно в проксимальных отделах нижних конечностей до уровня умеренно выраженного тетрапареза с акцентом в нижних конечностях. Мышечный тонус снижен преимущественно в проксимальных отделах нижних конечностей. Сила мышц в верхних конечностях составляет 4 балла. В проксимальных отделах нижних конечностей сила мышц снижена до 2,5 баллов, в дистальных — до 3 баллов. Поднимается со стула с опорой на одну руку. Сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей торпидные, $D = S$. Патологических стопных и кистевых знаков нет. Брюшные рефлексы живые, $D = S$. Чувствительных нарушений не выявлено. Координационные пробы выполняет с дисметрией, легкой интенцией. В позе Ромберга устойчив. Походка паретичная. Холодный дистальный гипергидроз, лабильность вазомоторов верхней половины туловища.

Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования. Клинические анализы крови и мочи, исследованные в динамике, не выявили отклонений от нормы. УЗИ внутренних органов изменений не выявило. Проведенная МРТ головного мозга, спинного мозга (всех отделов), органов грудной полости, в том числе и средостения, забрюшинного пространства также не дали результатов в плане выявления опухоли. Получены результаты ЭМГ-исследования, подтверждающие изменения, характерные для синдрома Ламберта — Итона.

Специфичность изменений ЭМГ при синдроме Ламберта — Итона обусловлена особой формой нарушения

нервно-мышечной передачи. Мышечная слабость наблюдается в исходном состоянии и проявляется при попытке совершения первого движения. После серии движений наблюдается некоторое увеличение силы («вработывание»), но при продолжении движений снова развивается слабость по миастеническому типу.

При синдроме Ламберта — Итона отмечается интерференционная кривая произвольного мышечного сокращения. Вначале при попытке максимального мышечного сокращения амплитуда активности низкая, через несколько секунд она нарастает, чаще, однако, не достигая нормальных пределов, а затем падает по миастеническому типу. Потенциалы двигательной единицы в фазе мышечной слабости укорочены по длительности и снижены по амплитуде, увеличено число полифазных потенциалов. Эти изменения носят, очевидно, функциональный характер, поскольку выраженность их уменьшается при пробе с прозеринем. Амплитуда двигательного ответа мышцы на одиночный электрический стимул снижена. При стимуляции с низкой частотой (3—5/с) амплитуда последующих потенциалов падает. При частоте от 40/с и выше наблюдается нарастание амплитуды ответов, достигающее 500 % и более. После тетанизации амплитуда ответов на редкие стимулы нарастает в течение 1-й минуты с последующим истощением и снижением амплитуды мышечных ответов [10].

Лечение больных синдромом Ламберта — Итона, причиной которого является злокачественное новообразование, направлено на устранение опухоли. Успешное лечение опухоли может привести к уменьшению выраженности симптомов заболевания. В случаях, связанных с аутоиммунным процессом или при невыясненном очаге первичной опухоли, возможно проведение симптоматического лечения. Назначение ингибиторов антихолинэстеразы преследует улучшение нервно-мышечной передачи и уменьшение симптомов [6].

Одним из методов лечения синдрома Ламберта — Итона является плазмаферез, позволяющий провести элиминацию циркулирующих в крови аутоантител путем полного удаления какой-то части плазмы крови вместе со всеми находящимися в ней патологическими продуктами. В ряде случаев удаленная плазма полностью замещается донорской. В отличие от других эфферентных методов, плазмаферез носит универсальный характер, когда удаляются все патологические продукты, независимо от наличия и величины электростатического заряда их молекул [3]. Обоснованием для проведения плазмафереза при синдроме Ламберта — Итона послужили данные об аутоиммунном воздействии прямо против электропроводения импульса в кальциевых каналах на уровне пресинаптической терминали двигательного нерва. Плазмаферез приводит к улучшению состояния большинства больных, но требуются повторные сеансы на фоне иммуносупрессивной терапии [3: 8].

Проведенное лечение, включающее антихолинэстеразные препараты (калимин, нейромидин), дексаметазон и дискретный плазмаферез, позволило несколько улучшить состояние больного. Отмечается снижение общей слабости, быстрой утомляемости, несколько меньше выражена мышечная слабость в конечностях,

преимущественно в верхних. Длительная ходьба и подъем по лестнице менее затруднены.

Обсуждение клинического примера синдрома Ламберта — Итона проходило в рамках дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями, в первую очередь *myasthenia gravis*, полимиозитом, болезнью моторного нейрона, подострой моторной нейронопатией [1, 4, 9, 14].

Синдром Ламберта — Итона чаще развивается при раке легкого, реже — при аутоиммунных заболеваниях. Хотя на данном этапе роль онкологического фактора не нашла своего подтверждения (объективными визуализационными методами опухоль не обнаружена).

Синдром Ламберта — Итона в 5 раз чаще развивается у мужчин, нежели у женщин [1, 9]. В нашем случае заболевший также мужчина.

В отличие от *myasthenia gravis* при синдроме Ламберта — Итона мышечная утомляемость и слабость проявляются в мышцах нижних конечностей, туловища, плечевого и тазового поясов; кроме того, часто отмечается феномен «вработывания» [1, 13]. Больше всего больных с миастенией беспокоят локальные симптомы поражения каких-либо мышечных групп. Они жалуются на двоение, птоз, нарушение речи (артикуляции), трудности удержания рук над головой, нарушение походки. И, наоборот, больные почти не жалуются на общую слабость, утомляемость, сонливость или боли в мышцах [8].

Как отмечают многие авторы [1, 4, 5, 9], для синдрома Ламберта — Итона менее характерны птоз, двоение, дизартрия и дисфагия. В рассматриваемом случае отмечаются легкие признаки дисфагии. В субъективных жалобах больного П. есть указание на импотенцию и снижение либидо, что также характерно для синдрома Ламберта — Итона. Частой жалобой больных с синдромом Ламберта — Итона являются парестезии, что также отмечено и у больного П. с локализацией парестезий в стопах.

В отличие от синдрома Ламберта — Итона, полимиозит проявляется постепенным развитием симметричной проксимальной мышечной слабости, миалгическим синдромом, ранним расстройством глотания. Кроме мышечной слабости может иметь место утомляемость при физической нагрузке, повышение СОЭ. Обычно наблюдается подъем креатининфосфокиназы в сыворотке крови, чего не наблюдалось в описываемом случае. Изменения на ЭМГ характеризуются потенциалами фибрилляций, позитивными волнами, уменьшением длительности потенциалов двигательных единиц [1, 9].

Наиболее важным клиническим маркером начальных стадий болезни моторного нейрона является асимметричная прогрессирующая мышечная атрофия, гиперрефлексия, крампи. В случае с больным П. атрофии как таковые отсутствуют, поражения мышц симметричны с угнетением сухожильных и периостальных рефлексов. На стадии развернутых клинических проявлений развивается двусторонняя атрофия с гиперрефлексией, другими клиническими знаками поражения мотонейронов спинного мозга (парезы, фасцикуляции) и/или ствола головного мозга и кортикоспинальных и кортикобульбарных трактов. Характерна ЭМГ, в которой выявляют переднероговую заинтересованность даже в клинически сохраненных мышцах; диффузные

признаки денервации при сохраненных или почти сохраненных скоростях проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам (дистальные моторные латенции могут быть увеличенными, отсутствует блок проведения) [1, 6, 9].

Подострая моторная нейронопатия обычно развивается при болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) или злокачественной лимфоме и часто дебютирует после лучевой терапии. Проявляется подострая прогрессирующая безболезненная слабость, более выраженная в ногах, чем в руках, обусловленная поражением нижних моторных нейронов; бульбарная мускулатура остается сохранной. Сенсорные нарушения отсутствуют или слабо выражены [4, 9]. Скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам не изменяется или незначительно снижается. Игольчатая ЭМГ выявляет признаки денервации. Течение моторной нейронопатии не зависит от течения злокачественного новообразования. Спустя месяцы или годы слабость спонтанно стабилизируется или регрессирует [4, 9].

Методом объективной дифференциальной диагностики, позволяющей с достоверностью говорить о преобладании клинических проявлений синдрома Ламберта — Итона, является электромиография (ЭМГ). ЭМГ-исследование обычно выявляет снижение амплитуды потенциала мышечной активности (М-ответа) и дальнейшее ее снижение в ответ на низкочастотную повторяющуюся стимуляцию. При стимуляции с частотой 2 Гц наблюдается легкое увеличение амплитуды потенциалов, как это бывает и при миастении. При увеличении частоты стимуляции (более 10 Гц) амплитуда мышечных потенциалов резко нарастает (феномен вработывания). Увеличение амплитуды мышечных потенциалов также наблюдается после физических упражнений [1, 8, 14].

Синдром Ламберта — Итона остается достаточно редким паранеопластическим проявлением, протекающим с поражением нервной системы, поэтому знание особенностей его этиологии, патогенеза, вопросов дифференциальной диагностики и лечения поможет клиницистам, как неврологам и онкологам, так и врачам-интернистам, своевременно выявлять злокачественные новообразования и оказывать онкологическим больным качественную медицинскую помощь.

Список литературы

1. Голубев, В. Л. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 734 с.
2. Вермель, А. Е. Паранеопластические синдромы / А. Е. Вермель // БМЭ, т. 18. — С. 316. — М., 1982.
3. Воинов, В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазматический ферез / В. А. Воинов. — СПб.: Эскулап, 2002. — 272 с.
4. Дедкова, Е. М. Паранеопластические заболевания / Е. М. Дедкова, А. С. Рабэн // М.: Медицина, 1977. — 242 с.
5. Миастенический синдром Ламберта — Итона / [Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Карганов М. Ю., Щербакова Н. И.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 10—14.
6. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта — Итона / [Сиднев Д. В., Карганов М. Ю., Щербакова Н. И. и др.] // Там же. — 2006. — Т. 106, № 1. — С. 53—55.

7. Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q в сыворотке крови больных с миастеническим синдромом Ламберта — Итона / [Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Щербакова Н. И., Карганов М. Ю.] // Патогенез. — 2006. — Т. 4. — № 1. — С. 65.
8. Хосе Биллер. Практическая неврология. Т. 2. Лечение / Хосе Биллер. — М.: Медицинская литература, 2005. — 397 с.
9. Цементис, С. А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / С. А. Цементис; под ред. акад. РАМН Е. И. Гусева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 378 с.
10. Eaton, L. M. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors / L. M. Eaton, E. H. Lambert // J. A. M. A. — 1957. — Vol. 163 — P. 1117—1124.

О. І. Лобойко

Консультативна поліклініка ТОВ «Медицина» (м. Харків)

**Особенности диагностики паранеопластических поражений
нервной системы на примере синдрома
Ламберта — Итона**

Наводится клінічний приклад хворого з паранеопластичним синдромом Ламберта — Итона. У статті приділена увага проблемі ранньої діагностики онкологічних захворювань шляхом виявлення та правильної інтерпретації паранеопластичних проявів, які перебігають з ураженнями нервової системи. Синдром Ламберта — Итона важко розпізнати, особливо у хворих без первинних проявів пухлини. Своєчасна оцінка неврологічних паранеопластичних синдромів, які іноді випереджають розвиток пухлини, знання їх патогенезу, питань диференційної діагностики дозволяють виявити онкологічні захворювання на ранніх етапах, що робить їх особливо цінними, попереджуючи занедбаність та смертність хворих.

Ключові слова: злоякісні пухлини; неврологічні паранеопластичні синдроми; синдром Ламберта — Итона; плазмаферез.

11. Lang, B. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome / B. Lang, J. Newsom-Davis // Springer Seminars in Immunopathology — 1995. — V. 17. — P. 3—15.

12. Calcium channel antibodies in the Lambert — Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes / [Lennon V. A., Kryzer Th. J., Griesmann G. E. et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — V. 332. — P. 1467—1474.

13. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome / [Motomura M., Johnston I., Lang B. et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry — 1995. — V. 58. — P. 85—87.

14. Oh, S. J. Overlap myasthenic syndrome: Combined myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome / S. J. Oh, D. S. Dwyer, R. I. Bradley // Neurol. — 1988. — V. 33. — P. 1411—1414.

Надійшла до редакції 29.01.10 р.

O. I. Loboiko

Consulting clinic «Meditsina» Ltd. (Kharkiv)

**Peculiarities of the diagnosis
of the nerve system paraneoplastic
by Lambert — Eaton syndrome example**

In the article there is a classical example of a patient with Lambert — Eaton paraneoplastic syndrome. The problem of the early diagnostics of cancer diseases by revealing and correct interpretation of paraneoplastic manifestations which affect nervous system is considered. Lambert — Eaton syndrome could be sometimes difficult to recognize, especially with patients without primary tumours manifestations. Timely estimation of neuropathological syndromes, which sometimes forestall the tumour growth, the knowledge of their pathogenesis and differential diagnostics problems allow to reveal cancer diseases at the early stages, which makes it especially valuable in prevention neglected illness and death-rate.

Keywords: malignant neoplasms; neuropathological paraneoplastic syndromes; Lambert — Eaton syndrome; plasmapheresis.

*Т. С. Мищенко, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга, Е. В. Песоцкая, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕНЛАКСОР У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

Проведено исследование эффективности препарата Венлаксор при лечении депрессивных расстройств и хронической боли у больных, которые перенесли ишемический инсульт. Обследовано 30 пациентов в возрасте от 61 до 79 лет с постинсультной депрессией. Всем больным был назначен препарат Венлаксор (Гриндекс, Латвия) 37,5 мг дважды на день в течение 8 недель. В результате наблюдения у 97,7 % больных отмечена клиническая ремиссия депрессии. Препарат не имел токсического влияния, хорошо переносился больными и показал эффективность в лечении синдрома хронической боли в пределах постинсультной депрессии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, депрессия, Венлаксор, повседневная активность, хроническая боль.

По данным эпидемиологических исследований последних лет ишемические инсульты (ИИ) продолжают доминировать в структуре цереброваскулярных расстройств и остаются важнейшей медико-социальной проблемой [1, 2]. Депрессия, развивающаяся после инсульта, ухудшает прогноз восстановления утраченных функций, повышает относительный риск смертности, влияет на когнитивный статус больных, а также ухудшает качество жизни не только пациентов, но и их родственников [3, 4]. Множество клинико-эпидемиологических исследований показали высокую распространенность постинсультной депрессии (ПИД) [5, 6]. По данным систематического обзора, опубликованного в журнале *Stroke* в 2005 году, распространенность ПИД в среднем составляет 33 % среди выживших после ИИ. Депрессия независимо ассоциируется с общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, с постинсультной смертностью) в течение 18 лет наблюдения [7, 8]. Существуют различные методы лечения депрессивных расстройств у соматических больных, однако, до сих пор имеется недостаточное количество исследований, убедительно доказывающих безопасность и эффективность применения антидепрессантов у пациентов с ишемическими поражениями мозга. Исходы инсульта у больных с депрессией не вызывают сомнений в необходимости коррекции депрессивных нарушений.

Факторами риска ПИД являются прежде всего генетическая предрасположенность, ранее перенесенный инсульт, локализация очагов в лобных отделах левого полушария головного мозга и субкортикальных отделах правого полушария, высокий уровень образования, женский пол [3—6]. Успешная реабилитация после инсульта напрямую связана с регрессом депрессии [9—12]. Согласно современным представлениям тревожно-депрессивные расстройства характеризуются стойким снижением настроения и активности, интеллектуальной и двигательной заторможенностью [4, 10]. У больных с острой ишемией мозга ведущими являются тревожно-депрессивные симптомокомплексы. Американской психиатрической ассоциацией зафиксировано преобладание у больных, перенесших инсульт, так называемой малой депрессии по сравнению с большим депрессивным эпизодом, в клинической картине которой на

первый план выступает тревога и страх [7]. Эти проявления объясняются сложными патогенетическими реакциями, возникающими при инсульте. Запуск «ишемического каскада» приводит к развитию оксидантного стресса, повышению активности глутаматергических, серотонинергических и норадренергических рецепторов. Высвобождающиеся при этом в большом количестве нейромедиаторы являются основными катализаторами депрессивных реакций. Не все нейромедиаторы равнозначно влияют на развитие данной патологии. Ведущая роль принадлежит серотонинергическим структурам с гиперчувствительностью постсинаптических серотониновых рецепторов [13—15]. Важно отметить, что независимо от особенностей воздействия на организм самых различных патогенетических факторов включаются одни и те же механизмы эмоционального реагирования [14, 15]. Следовательно, при остром нарушении мозгового кровообращения у пациентов на первый план выступают расстройства эмоциональной сферы, затрудняющие проведение дальнейших реабилитационных мероприятий. Основным методом коррекции тревожно-депрессивных расстройств в общесоматической практике является антидепрессантная терапия [13—17]. Однако в неврологической практике, особенно у пациентов в остром периоде инсульта, до недавнего времени это лечение применялось недостаточно. Известно, что более 50 % пациентов, перенесших инсульт, страдают тревожно-депрессивными расстройствами [8], но только треть из них получают антидепрессантную терапию. Данный факт связан с особенностью механизмов действия и развитием побочных эффектов, имеющих на тот момент антидепрессантов. Использование психофармакологических препаратов у пациентов с сосудистой патологией требует изучения не только фармакологических свойств лекарственного вещества, но и особенностей взаимодействия с другими медикаментозными средствами, прежде всего с ноотропными, вазоактивными и антигипертензивными. Предложено множество разнообразных схем коррекции депрессивного состояния в клинике внутренних болезней с применением препаратов из группы антидепрессантов. Однако данные отдаленных катамнестических исследований свидетельствуют о том, что в 25 % случаев у больных формируется стойкий астено-депрессивный или депрессивно-ипохондрический синдром, причем как при самом интенсивном лечении депрессии, так и без него. Две трети пациентов в общей врачебной практике по разным причинам (неинформированность о последствиях, финансовые проблемы, самолечение) заканчивают лечение депрессии, не доводя необходимый курс терапии до конца. Это ведет к синдрому рикошета и формированию резистентности. Именно рост резистентных депрессий и необходимость замены сложного сочетанного лечения депрессии (препаратами нескольких групп) одним лекарственным препаратом стали предпосылкой к созданию новых антидепрессантов с комбинированным эффектом. К препаратам «двойного действия» относится Венлаксор (венлафаксин) [18, 19], который ингибирует обратный захват

серотоніна і норадреналіна, а також являється слабким інгібітором зворотного захопту дофаміна і ослабляє β -адренергічні реакції. Венлафаксин блокує зворотний захоп серотоніна приблизно в 5 раз сильніше, ніж зворотний захоп норадреналіна. Степень впливу на медіаторні системи залежить від призначеної дози венлафаксину: в малих дозах він впливає тільки на захоп серотоніна; в середніх і великих — являється інгібітором зворотного захопту серотоніна і норадреналіна; в дуже великих — з однаковою ефективністю блокує зворотний захоп дофаміна, серотоніна і норадреналіна [20—22].

Існує велика кількість публікацій, що відображають клінічну ефективність венлафаксину і досвід його застосування при різних формах депресії. Разом з тим недостатнє кількість досліджень присвячено ролі венлафаксину в лікуванні ПІД у пацієнтів з ішемічним ураженням головного мозку. Тому метою нашої роботи стало оцінювання ефективності і безпеки 8-тижневого курсового застосування препарату Венлаксор (венлафаксин) при лікуванні депресивних розладів і хронічної болю пацієнтів, перенесених ішемічний інсульт.

Для рішення поставлених завдань в роботі були використані наступні методи: клініко-неврологічний з ретельним обстеженням хворих за спеціально розробленою картою; для оцінки функціональних можливостей хворих застосовувалася шкала Ренкіна; динаміка повсякденної активності оцінювалася за індексом Бартеля. Клінічна діагностика депресії проводилася відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКБ-10). Клінічне обстеження супроводжувалося тестуванням за допомогою шкали депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) і Госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS). Інтенсивність болювого синдрому визначалася за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Психопатологічне дослідження проводилося тріжды: перше дослідження (фонове) — до початку прийому препарату (1-й візит), друге — після 4 тижнів прийому препарату (середина лікування, 2-й візит), третє — після 8 тижнів прийому препарату (закінчення лікування, 3-й візит).

Під наглядом перебували 30 пацієнтів (11 чоловік і 19 жінок) в віці від 61 до 79 років (середній вік $71,6 \pm 0,96$) в постінсультному періоді, у яких була діагностована ПІД. У 13 хворих (43,3 %) ураження локалізувалося в системі правої внутрішньої сонної артерії (ВСА), у 11 пацієнтів (36,7 %) — в системі лівої ВСА і у 6 хворих (20,0 %) — в вертебробазиллярному басейні.

Етіологічними факторами розвитку ІІІ у обстежуваних хворих були поєднання атеросклерозу і артеріальної гіпертензії (АГ) — у 23 осіб (76,7 %); поєднання атеросклерозу, АГ і мерцальної аритмії (МА) — у 2 осіб (6,7 %); АГ, атеросклерозу і цукрового діабету (СД) 2 типу — у 4 хворих (13,32 %). Інфаркт міокарда в анамнезі (ІМ) був виявлений у 2 пацієнтів (6,7 %), стенокардія напруження (СН) спостерігалася у 3 хворих (10,0 %). У одного хворого (3,3 %) АГ поєднувалася з МА і СД 2 типу. Особливу увагу при опитуванні хворих приділялося виявленню епізодів депресії в анамнезі, фактам прийому антидепресантів.

В дослідження не включалися пацієнти з вираженою соматичною патологією, судинною деменцією,

також пацієнти з грубими афатичними порушеннями і вираженою інвалідизацією (4 бали і більше за шкалою Ренкіна).

Всі пацієнти отримували препарат Венлаксор виробництва компанії Гріндекс (Латвія) в фіксованій дозі 37,5 мг 2 рази в день впродовж 8 тижнів. Всім дослідуваним пацієнтам проводилася стандартна терапія, що складає основу вторинної профілактики, а саме прийом антигіпертензивних, антитромбоцитарних препаратів, статинів. Не призначалися лікарські засоби з механізмом дії схожим з венлафаксином (антидепресанти різних генерацій).

Ефективність препарату Венлаксор верифіковувалася статистично значимим зниженням сумми балів за HDRS. Безпека оцінювалася шляхом аналізу всіх небажаних явищ, скарг, змін дозування лікарських препаратів, виниклих на фоні прийому досліджуваного препарату. Оцінка стану пацієнтів проводилася до призначення препарату, через 4 і через 8 тижнів. Впродовж спостереження вираженість депресивної симптоматики реєстрували за допомогою шкал HDRS, HADS, вираженість болювого синдрому — за допомогою шкали ВАШ.

Всі пацієнти до лікування пред'являли скарги на головну біль, головокружіння, зниження пам'яті, рухові порушення, подразливість, тривожність. У обстежуваних хворих найчастіше спостерігалися такі ознаки депресії, як зниження настрою, порушення сну, підвищена стомлюваність, ідеї провинності. Хворі описували почуття провинності перед родичами, вважали себе «обузою», розмішляли про минулі помилки. Підвищеність, безнадійність і безпорадність спостерігалися у 26 з 30 пацієнтів (86,7 %), об ідеях провинності повідомили 27 хворих (90,0 %). Найбільш вираженими симптомами були зниження працездатності і активності: 23 пацієнта (76,7 %) вказували на необхідність додаткових зусиль, щоб проявити активність, приступити до будь-якої діяльності, решта 7 пацієнтів (23,3 %) відзначали загальну слабкість, перешкоджає активній реабілітації. У 26 хворих (86,7 %) виявлялися тривожні стани. Найбільш поширеними були такі прояви тривоги як напруженість, почуття жахливого події. Пацієнти описували страх смерті, страх повторного інсульту, тривожні переживання про можливість посилення ступеня парезу.

В клінічній картині депресії в постінсультному періоді часто виявлялися загальносоматичні симптоми. Пацієнтів турбували болі в спинному, в грудній клітці, в ході кишечника, втоми, важкість в кінцівках, почуття втрати енергії, диспепсичні розлади. Розлади сну були різноманітними, проявлялися як порушення засипання (у 87 % хворих), так і ранні пробудження (у 58 % хворих), багаторазові пробудження впродовж ночі, тривожні сновидіння (у 61,3 % хворих). Суїцидальні думки не були виявлені у обстежуваних пацієнтів, але 22,6 % хворих роздумували про цінність власного життя; подібні роздуми тісно перепліталися з ідеями провинності і самогубства. Серед вегетативних симптомів зустрічалися головокружіння, почуття серцебиття, схильність до запорів. Відсутність апетиту було відзначено у 25,8 % хворих, що, однак, не призводило до реальної втрати маси тіла. Пацієнти, включені в дослідження, відчували щоденну біль середньої або вираженої

интенсивности (по ВАШ), по крайней мере на протяжении 3 месяцев, предшествовавших исследованию.

В неврологическом статусе у обследованных пациентов выявлялись следующие синдромы: вестибуло-атактический — у 43,3 %, кохлеовестибулярный — у 13,3 % больных, подкорковый — у 16,7 % пациентов. Правосторонний гемипарез выявлялся у 36,7 % больных, левосторонний — у 43,3 %. У 6,7 % больных была выявлена моторная афазия, у 13,3 % — дизартрия, у 6,7 % — бульбарный синдром, у 26,6 % — псевдобульбарный синдром. У 10,0 % пациентов в клинической картине доминировала мозжечковая атаксия, гемианопсия диагностирована у 1 пациентки (3,33 %). Согласно шкале функциональных возможностей Ренкина основную группу обследованных составляли пациенты с общим баллом 2 (73,3 %). Более выраженные признаки неврологического дефицита — общий балл 3 — отмечались у 26,7 % больных. Оценка по шкале HDRS у обследованных пациентов в среднем составила $13,58 \pm 0,30$ баллов. Ни один из пациентов не отмечал наличие эпизодов депрессии до инсульта и ранее не принимал антидепрессанты.

Уже к концу третьей недели терапии при тестировании по Госпитальной шкале тревоги и депрессии мы обнаружили, что 9 из 16 пациентов перестали предъявлять жалобы на неспособность получать удовольствие от просмотра телепередач или чтения книг, 13 из 23 пациентов отметили, что к ним вернулась способность получать удовлетворение от любимых занятий. Если при включении в исследование 48,3 % пациентов указывали, что не уделяют достаточно внимания собственной внешности, то на втором визите данный симптом сохранялся лишь у 27,6 % больных. Большинство пациентов продолжали жаловаться на медлительность, однако, выраженность данного симптома уменьшилась на 28 %. Параллельно с симптомами депрессии регрессировали и симптомы тревоги. На 43 % уменьшилась выраженность напряженности, количество пациентов с жалобами на внутреннюю дрожь уменьшилось на 24,1 % на втором визите. Тревожные опасения, страх смерти при включении в исследование выявлялись у 87,7 % больных; на 2 визите данные проявления были зарегистрированы у 53,3 % пациентов. В конце лечения клиническая ремиссия депрессии наблюдалась у 29 пациентов (97,7 %). У 1 пациента сохранялись симптомы депрессии. Ему было рекомендовано продолжить прием венлаксора в течение двух месяцев. Динамика показателей оценочных шкал на фоне лечения препаратом Венлаксор представлена в таблице.

Динамика показателей шкал на фоне лечения препаратом Венлаксор

Шкала	Средний балл		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Шкала депрессии Гамильтона	$13,58 \pm 0,30$	$9,88 \pm 0,59^*$	$4,27 \pm 0,7^{**}$
Шкала тревоги и депрессии госпитальная	$15,31 \pm 0,75$	$9,96 \pm 0,8$	$6,9 \pm 0,1^*$
Индекс Бартель	$96,55 \pm 2,06$	$98,28 \pm 1,5$	$98,62 \pm 0,9$
Шкала Ренкина	$2,5 \pm 0,8$	$2,27 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,1$
Визуальная аналоговая шкала	$4,9 \pm 1,1$	$3,6 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,6$

Примечание: * — различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) в сравнении с исходными данными (визит 1), ** — достоверная разница показателей в сравнении с исходными данными (визит 1) ($p < 0,01$).

На фоне терапии препаратом Венлаксор наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе при стандартной реабилитационной терапии, включающей лечебную гимнастику, массаж, вторичную профилактику инсульта. Положительная динамика была отмечена в повседневной жизненной активности пациентов. При включении в исследование средняя оценка по индексу Бартель составляла 96,6 баллов, на 3 визите — 98,62 балла ($p < 0,05$). При анализе жалоб, предъявляемых больными, получены следующие результаты: на 2 визите на фоне приема препарата Венлаксор статистически значимо уменьшились головокружение и головная боль ($p < 0,01$), общая слабость ($p < 0,05$). На 3 визите сохранялась тенденция к уменьшению числа жалоб на головную боль ($p < 0,05$) и головокружение ($p < 0,01$). Значительно уменьшилась общая слабость ($p < 0,05$), уровень тревожности ($p < 0,05$). Отмена Венлаксора при окончании курса терапии не повлияла на характер жалоб пациентов на 3 визите по сравнению со 2 визитом. На 3 визите по сравнению с 1 визитом значимо уменьшились головокружение ($p < 0,05$), общая слабость ($p < 0,001$), раздражительность ($p < 0,05$), тревожность ($p < 0,0001$). Не было зарегистрировано появления значимых жалоб, нежелательных явлений или ухудшения самочувствия на фоне приема Венлаксора. В начале лечения один пациент жаловался на тошноту, один — на сонливость. Данные симптомы сохранялись в течение нескольких дней и купировались самостоятельно. Не было зарегистрировано статистически достоверных изменений АД и пульса на фоне приема препарата Венлаксор.

На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома. Этот показатель (по ВАШ) уменьшился с 4,9 до 2,5. На фоне терапии (8-я неделя) отмечалось достоверное уменьшение (по ВАШ) болей в спине, в плечах, при пробуждении и связанных с дневной активностью, а также в эпигастральной области, по ходу кишечника.

Из 30 пациентов, закончивших исследование, ни у одного не было зарегистрировано неблагоприятных явлений, требующих врачебного вмешательства. На фоне терапии Венлаксором нами не получено ухудшений в соматическом статусе у больных, перенесших ИИ.

Препарат показал хорошую эффективность. В конце лечения клиническая ремиссия депрессии наблюдалась у 29 пациентов (97,7 %).

Хорошая переносимость Венлаксора при длительном применении в дозе 75 мг/сут подтверждена отсутствием побочных явлений у 93,3 % пациентов с постинсультной депрессией.

Венлаксор (венлафаксин) — препарат для лечения депрессии у пациентов разных возрастных групп. Он хорошо переносится пожилыми больными, не вызывает зависимости и седации, характеризуется низкой токсичностью и малым риском взаимодействия с другими препаратами.

Таким образом, препарат Венлаксор является одним из наиболее перспективных представителей класса антидепрессантов, обладающим двойным механизмом действия (серотонинергическим и норадренергическим), что обеспечивает более сбалансированное действие на нейротрансмиттерную и синергизм психофармакологических эффектов. Сочетая высокую эффективность трициклических антидепрессантов с хорошей переносимостью и безопасностью селективных антидепрессантов,

Венлаксор с успехом может применяться у больных с постинсультными депрессиями. Быстрота наступления начального клинического ответа обуславливает качество и стойкость ремиссии, а также снижает общую стоимость лечения.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы.

1. Пациентам с перенесенным инсультом необходимо проведение скринингового обследования с использованием специальных опросников для диагностики депрессивных расстройств с целью своевременной психофармакологической и психотерапевтической коррекции депрессии.

2. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина препарата Венлаксор (венлафаксин) у пациентов с постинсультной депрессией.

3. Хорошая переносимость Венлаксора при длительном применении в дозе 75 мг/сут подтверждена отсутствием побочных явлений у 93,3 % пациентов с постинсультной депрессией.

4. Проведенное исследование показало, что применение Венлаксора является эффективным методом лечения для пациентов с хроническими болевыми синдромами в рамках постинсультной депрессии.

Список литературы

1. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
2. Мищенко, Т. С. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга / Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова // Новости медицины и фармации. — 2009. № 277. — С. 62—74.
3. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт [Гусев Е. И., Гехт А. Б., Боголепов А. Н., Сорокина И. Б.] // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». — 2001. — Вып. 3. — С. 28—31.
4. Депрессия в неврологической практике / [Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М.] — МИА, 2007. — 160 с.
5. Савина, М. А. Постинсультная депрессия / М. А. Савина // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 7. — С. 67—74.
6. Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results: a case-control study / [Paolucci S., Antonucci G., Grasso M. G. et al.] // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 12. — P. 264—271.
7. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial / [Gump B. B., Matthews K. A., Eberly L. E., Chang Y. F.] // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 98—102.
8. Prevention of poststroke depression: 1 year randomized placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy / [Palomaki H., Kaste M., Berg A. et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1999. — V. 66. — P. 490—494.
9. Гусев, Е. И. Реабилитация в неврологии: Уч. пособие / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт. — М., 2000.
10. Мищенко, В. Н. Постинсультные состояния у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения: дис. на соискание степени канд. мед. наук / В. Н. Мищенко. — Харьков, 2006.
11. Подкорытов, В. С. Депрессии. Современная терапия / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка. — Харьков: Торнадо, 2003. — 349 с.
12. Гехт, А. Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт / А. Б. Гехт, А. Н. Боголепова, И. Б. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — Вып. 2. — С. 35—39.
13. Клинико-лабораторная динамика органических и депрессивных психических расстройств у постинсультных больных / [Катаев Н. Г., Корнетов Н. А., Катаев С. Г., Левина А. Ю.] // Российский психиатрический журнал. — 2005. — Вып. 4. — С. 9—12.
14. Баркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — Ростов-на-Дону, 2000. — 223 с.
15. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М., 2003. — 234 с.
16. Меерсон, Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. — М., 2004. — 269 с.
17. Крылова, Г. С. Интегративный подход к лечению больных с психосоматической патологией / Г. С. Крылова // Интегративные аспекты современной психотерапии: труды НИИ психоневрологии им. В. М. Бехтерева. — СПб., 1992. — Т. 131. — С. 135—141.
18. Барденштейн, Л. М. Венлафаксин (велафаксин) — современный антидепрессант двойного действия / Л. М. Барденштейн // Психиатрия. — 2005. — № 6.
19. Дробижев, М. Ю. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства / М. Ю. Дробижев // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, № 4.
20. Judd, L. L. Economics of depression and cost-benefit comparisons of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants / L. L. Judd, M. H. Rapoport // Depression. — 1995; 2: 173—77.
21. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis / [D. Smith, C. Dempster, J. Glanville et al.] // Br. J. Psychiatry. — 2002; 180: 396—404.
22. Wise, T. N. Depression and fatigue in primary care physician / T. N. Wise // Prim Care. — 1991; 18(2): 451—64.

Надійшла до редакції 10.02.10 п.

Т. С. Міщенко, О. В. Пісоцька

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України» (м. Харків)

Досвід застосування препарату Венлаксор у хворих на постінсультну депресію

Проведено дослідження ефективності препарату Венлаксор при лікуванні депресивних розладів та хронічного болю у хворих, що перенесли ішемічний інсульт. Обстежено 30 пацієнтів у віці від 61 до 79 років з постінсультною депресією. Усім хворим було призначено препарат Венлаксор (Гріндекс, Латвія) 37,5 мг двічі на день протягом 8 тижнів. У результаті спостереження у 97,7 % хворих відзначена клінічна ремісія депресії. Препарат не мав токсичного впливу, добре переносився хворими та показав ефективність у лікуванні синдрому хронічного болю в межах постінсультної депресії.

Ключові слова: ішемічний інсульт, депресія, Венлаксор, щоденна активність, хронічний біль.

T. S. Mishchenko, O. V. Pisotska

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

Experience of the application of Venlaxor for patients with post-stroke depression

An investigation of efficiency of Venlaxor was carried out in treatment of depressive disorders and chronic pain in patients after ischemic stroke. 30 patients of the age from 61 to 79 years old with post-stroke depressions were examined. Venlaxor (Grindex, Latvia) at the dose of 37.5 mg BID for 8 weeks was prescribed to all the patients. 97.7 % of the patients had a clinical remission of depression after an observation. The medication did not demonstrate any toxic effect, it was well tolerable by the patients and was effective in treatment of chronic pain syndrome as a component of post-stroke depression.

Keywords: ischemic stroke, depression, Venlaxor, routine daily activities, chronic pain.

В. О. Монастирський, лікар-невропатолог Сумської міської клінічної лікарні № 4

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків),
Сумська міська клінічна лікарня № 4 (м. Суми)

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА КОРТИЗОЛУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Досліджено стрес-реалізуючу реакцію імунейро-ендокринної системи в гострому періоді ішемічного інсульту. Методом імуноферментного аналізу визначені концентрації інтерлейкіну-1 β і кортизолу в плазмі крові хворих з ішемічним інсультом. Виявлені високі рівні інтерлейкіну-1 β і кортизолу в гострому періоді захворювання, які були максимальними у пацієнтів з у край важким інсультом. Відмічений зв'язок цих показників із ступенем неврологічного дефіциту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, кортизол, інтерлейкін.

Останніми роками в Україні зберігається тенденція до зростання захворюваності на мозковий інсульт [4]. Церебральний ішемічний інсульт (ЦІІ) разом з ішемічною хворобою серця та онкологічними захворюваннями займає провідне місце серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення України [6].

На сучасному етапі велика увага в патогенезі ЦІІ приділяється патобіохімічним змінам, які відіграють провідну роль у процесах раннього та відстроченого ушкодження мозкової тканини [3]. Дані клініко-експериментальних досліджень свідчать про те, що такі порушення супроводжуються змінами гормонального гомеостазу. В умовах гострого стресу у відповідь на ушкодження головного мозку виникає реакція імунейроендокринної системи [1, 2], в основі якої лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпатoadреналової осей [7]. З сучасних позицій активацію стрес-реалізуючої імунейроендокринної системи пов'язують із дією прозапального цитокіну — інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), який діє безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, стимулюючи синтез та вивільнення кортиколіберину, а потім — адренкортикотропного гормону (АКТГ) і тим самим спричиняє активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [2, 12]. Результатом активації цієї осі є підвищення рівня в плазмі крові кортикостероїдів, насамперед кортизолу. Кортиколіберин та АКТГ стимулюють також симпатoadреналову активність [13].

Патогенез багатьох захворювань на сучасному етапі розглядається з позицій дизрегуляції та дезадаптації [5]. Деякі клініко-експериментальні дослідження останніх років повідомляють про гіперкортизолізм при ЦІІ [8, 10]. На сьогоднішній день ушкоджуючий вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують з пригніченням експресії протиапоптозного фактору bcl-2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [9, 11]. Надмірні гормональні зміни викликають комплекс циркуляторних та метаболічних порушень, первинно компенсаторний акт стає «хворобою адаптації» [5, 7].

Метою дослідження стало вивчення динаміки вмісту ІЛ-1 β та кортизолу в плазмі крові хворих на ішемічний інсульт та оцінка вираженості стрес-реалізуючої реакції імунейроендокринної системи у гострий період захворювання.

Під клінічним спостереженням перебували 128 хворих на каротидний ішемічний інсульт у віці 40—70 років (середній вік $59,80 \pm 0,68$ року), які лікувались у неврологічному відділенні для хворих з порушеннями мозкового кровообігу Сумської міської клінічної лікарні № 4. До обстеження було включено лише хворих, які надходили до стаціонару у перші 24 години від початку захворювання. У дослідження не було включено хворих з повторними інсультами, порушенням свідомості глибше сопуру та патологією ендокринної системи. Важкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту було оцінено за шкалою NIHSS у 1-шу та 10-ту добу інсульту. Оцінка рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS дозволила розподілити всіх хворих на 4 клінічних групи:

A ($n = 7$) — хворі на ЦІІ у відносно задовільному стані (середній бал за шкалою NIHSS $8,14 \pm 0,59$);

B ($n = 31$) — хворі на ЦІІ у стані середнього ступеня важкості (середній бал за шкалою NIHSS $12,87 \pm 0,43$);

C ($n = 19$) хворі на ЦІІ у важкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: $15,37 \pm 0,66$);

D ($n = 7$) хворі на ЦІІ у край важкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $18,14 \pm 0,63$).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які відповідали за статтю та віком пацієнтам основної групи. Вміст ІЛ-1 β визначали у плазмі крові в 1-шу та 10-ту добу ЦІІ методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (Україна). Рівень кортизолу визначали у плазмі крові в 1-шу та 10-ту добу ЦІІ методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва «DRG» (США).

Статистичне оброблення отриманих результатів було виконано за допомогою пакету статистичного аналізу Statistica 8. Було визначено середнє значення (M), стандартна помилка (m), проведено кореляційний аналіз. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцієнту кореляції (r).

Оцінюючи сумарний клінічний бал за шкалою NIHSS, можна відмітити достовірне ($p < 0,05$) його зниження у пацієнтів на 10-ту добу інсульту ($9,89 \pm 0,62$) у порівнянні з першим днем ($14,86 \pm 0,72$).

Загальний вміст ІЛ-1 β у хворих на ЦІІ в 1-шу та 10-ту добу захворювання виявився достовірно ($p < 0,05$) вищим за контроль ($19,12 \pm 0,78$ пг/мл). Середня концентрація ІЛ-1 β в дебюті захворювання склала $126,74 \pm 3,19$ пг/мл, на 10-ту добу інсульту — $109,47 \pm 3,48$ пг/мл (табл. 1). На 10-ту добу інсульту у групі всіх хворих спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ-1 β у порівнянні з показниками першої доби ($p < 0,05$).

Для більш повної характеристики вмісту ІЛ-1 β проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦІІ в залежності від ступеня важкості захворювання (табл. 2). У всіх групах хворих на ЦІІ за ступенем важкості виявлено достовірно підвищені рівні ІЛ-1 β відносно контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Загальний вміст ІЛ-1β та кортизолу в плазмі крові хворих на ЦПІ ($M \pm m$)

Показники	1-ша доба	10-та доба	Контроль
ІЛ-1β, пг/мл	126,74 ± 3,19	109,47 ± 3,48 [*]	19,12 ± 0,78
Кортизол, нг/мл	817,86 ± 11,25 [*]	625,98 ± 15,04 [*]	70,89 ± 3,73

Примітка: * — $p < 0,05$ щодо контролю; [^] — $p < 0,05$ щодо показників у 1-шу добу.

Максимальні значення ІЛ-1β відмічено у вкрай важких хворих (172,26 ± 4,30 пг/мл), що вказує на максимальне напруження стрес-реалізуючої імунонейро-ендокринної системи при важких ішемічних ураженнях головного мозку. У всіх підгрупах за ступенем важкості обох груп виявлено достовірне зниження рівнів ІЛ-1β після лікування відносно вихідних показників у 1-шу добу ($p < 0,05$). Винятком є підгрупа вкрай важких хворих, де зниження рівнів цього цитокіну на 10-ту добу не досягло ступеня достовірності ($p > 0,05$).

Під час дослідження вмісту кортизолу було виявлено достовірне підвищення його рівнів у пацієнтів в дебюті

інсульту (817,86 ± 11,25 нг/мл) та на 10-й день захворювання (625,98 ± 15,04 нг/мл) у порівнянні з контролем (70,89 ± 3,73 нг/мл), що узгоджується з літературними даними про гіперкортизолізм при інфаркті головного мозку [8, 10]. Оцінюючи динаміку кортизолу на протязі перших 10-ти днів інсульту, можна відмітити достовірне зниження його вмісту у плазмі крові на 10-ту добу у порівнянні з вихідними рівнями (див. табл. 1).

Для більш детальної характеристики вмісту кортизолу проведено вивчення динаміки його змін у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка вмісту ІЛ-1β у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання ($M \pm m$, пг/мл)

Термін дослідження	Ступінь важкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	99,99 ± 3,18 [*]	122,71 ± 3,86 [*]	128,90 ± 3,60 [*]	172,26 ± 4,30 [*]
10-та доба	69,99 ± 4,23 [^]	112,02 ± 3,06 [^]	115,55 ± 3,80 [^]	170,13 ± 4,79 [*]
Контроль	19,12 ± 0,78			

Примітка:

Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю

* — $p < 0,05$ відносно контролю;

[^] — $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту добу інсульту всередині групи.

Таблиця 3

Динаміка вмісту кортизолу у хворих на ЦПІ в залежності від ступеня важкості захворювання ($M \pm m$, нг/мл)

Термін дослідження	Ступінь важкості ЦПІ			
	A	B	C	D
1-ша доба	708,26 ± 14,70 [*]	803,06 ± 12,26 [*]	839,37 ± 20,64 [*]	934,60 ± 22,29 [*]
10-та доба	433,49 ± 14,80 [^]	531,08 ± 13,53 [^]	665,12 ± 17,78 [^]	761,09 ± 21,33 [^]
Контроль	70,89 ± 3,73			

Примітка:

Усі показники достовірні ($p < 0,05$) відносно контролю

* — $p < 0,05$ відносно контролю;

[^] — $p < 0,05$ між показниками у 1-шу та 10-ту добу інсульту всередині групи.

У всіх групах хворих на ЦПІ за ступенем важкості виявлено достовірне підвищення рівнів кортизолу відносно контролю в дебюті захворювання та на 10-ту добу ($p < 0,05$). Максимальні значення кортизолу в дебюті захворювання відмічено у вкрай важких хворих (934,60 ± 22 нг/мл), що відображає важкий дистрес з проявами гіперкортизолізму та узгоджується з даними літератури [2, 8]. У всіх підгрупах за ступенем важкості виявлено достовірне зниження рівнів кортизолу на 10-ту добу ЦПІ ($p < 0,05$). Високі рівні кортизолу свідчать про активацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у відповідь на ішемічне ушкодження головного мозку.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між визначеними медіаторами стрес-відповіді та ступенем неврологічного

дефіциту при ЦПІ виявив певні особливості. Отримано достовірні прямі кореляційні зв'язки між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями ІЛ-1β ($r = +0,48$; $p < 0,05$), між ступенем неврологічного дефіциту та рівнями кортизолу ($r = +0,48$; $p < 0,05$). Це підтверджує ушкоджуючий вплив надмірної стрес-реакції, яка під час гострої церебральної ішемії становить важкий дистрес з цитотоксичною та проапоптозною дією стресорних гормонів, що знаходить своє відображення на сумарному клінічному балі та ступені неврологічного дефіциту. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок концентрацій ІЛ-1β з рівнями кортизолу в плазмі крові хворих на ЦПІ ($r = +0,39$; $p < 0,05$). Це свідчить про залежність стрес-відповіді від вихідного рівня ІЛ-1β та вказує на його тригерну роль.

Проведене дослідження показало, що ішемічний інсульт супроводжується стрес-реалізуючою реакцією імунейроендокринної системи, яка полягає в активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі. Активність цієї гормональної осі залежить від вихідного рівня ІЛ-1 β , який виконує тригерну роль. Виявлені високі рівні кортизолу в плазмі крові хворих на ЦІІ свідчать про напруженість нейроендокринної відповіді на ішемічне ушкодження головного мозку, прямо пропорційну важкості стану хворих. Враховуючи зв'язок ІЛ-1 β та кортизолу із ступенем неврологічного дефіциту, можна думати про їх вплив на перебіг ішемічного інсульту та розглядати ці показники як діагностичні критерії важкості перебігу захворювання.

Список літератури

1. Волошин, П. В. Концепція ролі імунейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології / П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 3 (48). — С. 5—9.
2. Гриневич, В. В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В. В. Гриневич, И. Г. Акмаев, О. В. Волкова. — СПб.: Symposium, 2004. — 159 с.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Зозуля, І. С. Оптимізація надання невідкладної допомоги при гострому інфаркті мозку на догоспітальному етапі / І. С. Зозуля,

В. І. Боброва // Мистецтво лікування. — 2007. — № 7 (043). — С. 49—53.

5. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. — М.: Медицина, 2002. — 631 с.

6. Міщенко, Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3—7.

7. Трошин, В. Д. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика / В. Д. Трошин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 704 с.

8. Arafah, B. M. Hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods / B. M. Arafah // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — № 91(10). — P. 3725—3745.

9. Do corticosteroids damage the brain? / [Herbert J., Goodyer I. M., Grossman A. B., Hastings M. H. et al.] // Journal of Neuroendocrinology. — 2006, Vol. 18. — P. 393—411.

10. Cortisol axis abnormalities early after stroke—relationships to cytokines and leptin / [Johansson A., Ahren B., Nasman B. et al.] // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247, № 2. — P. 179—187.

11. Pajovic, S. B. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases / S. B. Pajovic, M. B. Radojic, D. T. Kanazir // Physiol. Res. — 2008. — Vol. 57, № 3. — P. 2—15.

12. Cytokines: Stress and Immunity, Second Edition / [Plotnikoff N. P., Faith R. E., Murgu A. G., Good R. A.]. — CRC. 2006, 405 p.

13. Sapolsky, R. M. Glucocorticoids, Stress and their Adverse Neurological Effects: Relevance to Aging / R. M. Sapolsky // Experimental Gerontology. — 1999. — № 34. — P. 721—732.

Надійшла до редакції 09.02.10 р.

В. О. Монастырский

Харьковская медицинская академия
последипломного образования (г. Харьков),
Сумская городская клиническая больница № 4 (г. Сумы)

Динамика содержания интерлейкина-1 β и кортизола в плазме крови больных с ишемическим инсультом

Исследована стресс-реализующая реакция иммунейро-эндокринной системы в остром периоде ишемического инсульта. Методом иммуноферментного анализа определены концентрации интерлейкина-1 β и кортизола в плазме крови больных с ишемическим инсультом. Выявлены высокие уровни интерлейкина-1 β и кортизола в остром периоде заболевания, которые были максимальными у пациентов с крайне тяжелым инсультом. Отмечена связь этих показателей со степенью неврологического дефицита.

Ключевые слова: ишемический инсульт, интерлейкин-1 β , кортизол.

V. O. Monastyrskiy

Kharkiv medical Academy
of Postgraduate Education (Kharkiv),
Sumy City clinical Hospital № 4 (Sumy)

Dynamics of the maintenance of interleukin-1 β and cortisol in blood plasma in patients with ischemic stroke

There are studied the stress-realizing reaction of immune-neuroendocrine system in acute ischemic stroke. Immune-enzyme analysis method was used to determine plasma concentrations interleukin-1 β and cortisol. There are high levels of interleukin-1 β and cortisol in ischemic stroke patients, its maximal levels there was in very sick patients. There was reveal interrelation between those indicators and the degree of neurological deficiency.

Keywords: ischemic stroke, interleukin-1 β , cortisol.

Л. А. Полякова, В. А. Капустник

Харківський національний медичний університет,

Науково-дослідний інститут гігієни праці та профзахворювань ХНМУ (м. Харків)

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЮ ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ ПРИ ВІБРАЦІЙНІЙ ХВОРОБІ

Доведено, що вегетативно-сенсорна поліневропатія при вібраційній хворобі I та II ступеня супроводжується суттєвою зміною активності систем антирадикального й антиперекисного захисту, що підтверджується зниженням активності каталази та пероксидази крові, глутатіонпероксидази еритроцитів, вмісту відновленого глутатіону та сульфгідрильних груп крові на фоні підвищення активності супероксиддисмутази еритроцитів та церулоплазміну сироватки крові. Найбільш вираженими зміни показників були при вібраційній хворобі II ступеня.

Ключові слова: вегетативно-сенсорна поліневропатія, вібраційна хвороба, антиоксидантна система.

У робітників, які тривалий час працюють у контакті з вібрацією, згодом розвивається вібраційна хвороба, одним з основних синдромів якої є вегетативно-сенсорна поліневропатія (ВСП). Клінічна картина даного захворювання характеризується поліморфністю симптомів з перевагою судинних, сенсорних, моторних і трофічних порушень, патогенез яких залишається недостатньо вивченим [1, 2]. Це зумовлює необхідність проведення досліджень із метою обґрунтування механізмів формування структурно-метаболических порушень в організмі хворих з ВСП при вібраційній хворобі та розроблення на їхній основі раціональної патогенетичної терапії. У попередніх дослідженнях було виявлено, що за умов цієї патології відбувається інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та NO-залежних процесів [3]. Надмірному накопиченню активних форм кисню та розвитку оксидативного стресу протистоїть система антиоксидантного захисту, активність якої становило інтерес дослідити.

Метою даного дослідження було вивчення стану показників ферментної та неферментної антиоксидантної системи крові хворих з ВСП при вібраційній хворобі I та II ступеня.

Дослідження проведені на двох групах хворих з підтвердженням діагнозом ВСП при вібраційній хворобі I та II ступеня за умов впливу локальної вібрації, які проходили обстеження й лікування в клініці НДІ гігієни праці та профзахворювань ХНМУ. Першу групу становили 36 хворих з ВСП при вібраційній хворобі I ступеня,

другу — 48 хворих при вібраційній хворобі II ступеня. Усі хворі — робітники підприємств машинобудівних заводів України. Контрольну групу склали 33 практично здорових осіб, які не мали контакту з локальною вібрацією.

Для реалізації поставленої мети визначали у крові вміст неферментних (відновлений глутатіон, SH-групи білків) та активність ферментних (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатіонпероксидаза, церулоплазмін) антиоксидантів. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) крові визначали спектрофотометричним методом [4], що базується на кольоровій реакції з молібдатом амонію, у результаті якої перекис водню утворює стійкий комплекс з солями молібдену; пероксидази (КФ 1.11.1.7) крові — спектрофотометричним методом за швидкістю реакції окиснення хромогенного субстрату (*p*-фенілендіаміну) перекисом водню [5]; церулоплазміну (КФ 1.16.3.1) сироватці крові — за методом Ravin [6] у модифікації Мошкова та співавт. [7]; супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) еритроцитів — спектрофотометричним методом за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [8]; глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) еритроцитів — за методом Моїна та співавт. [9]. Вміст відновленого глутатіону та сульфгідрильних груп визначали в гемолізаті крові спектрофотометричним методом за допомогою реактиву Елмана [10]. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували *t*-критерій Стюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [11].

Стан досліджуваних показників антиоксидантної системи відображено у таблиці 1.

У хворих з ВСП при вібраційній хворобі I ступеня спостерігалось недовірне зниження активності каталази та пероксидази крові, але ці показники були достовірно підвищеними відносно другої групи пацієнтів — відповідно на 34 % і 26 %. Для хворих з ВСП при вібраційній хворобі II ступеня характерним було суттєве зниження активності цих ферментів: каталази на 43 % і пероксидази на 36 %, порівняно з контролем. Щодо рівнів активності антирадикального ферменту супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів і головного сироваткового антиоксиданту — церулоплазміну

Таблиця 1

Показники активності антиоксидантної системи організму хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі I і II ступеня ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Вібраційна хвороба	
		I ступеня ($n = 36$)	II ступеня ($n = 48$)
Супероксиддисмутаза еритроцитів, ум. од./мл еритроцитів	$217,9 \pm 12,4$	$167,5 \pm 12,3^*$	$^*386,1 \pm 17,7^*$
Каталаза крові, кат. число	$8,8 \pm 0,6$	$7,6 \pm 0,6$	$^*5,0 \pm 0,4^*$
Пероксидаза крові, ум. од.	$63,1 \pm 5,0$	$54,8 \pm 5,0$	$^*40,5 \pm 3,2^*$
Глутатіонпероксидаза еритроцитів, мкмоль GSH/хв·г Hb	$11,9 \pm 0,8$	$8,8 \pm 0,6^*$	$^*5,3 \pm 0,4^*$
Церулоплазмін сироватки крові, мг/л	$516,5 \pm 40,6$	$489,8 \pm 40,4$	$^*833,5 \pm 37,2^*$
Відновлений глутатіон крові, ммоль/л	$1,52 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,08$	$^*0,77 \pm 0,05^*$
SH-групи крові, ммоль/л	$84,3 \pm 4,9$	$66,8 \pm 5,3^*$	$^*40,7 \pm 3,8^*$

Примітка: * — достовірність порівняно з контролем ($p < 0,05$); * — достовірність порівняно із хворими з ВСП при вібраційній хворобі I ступеня ($p < 0,05$)

спостерігали їх підвищення при вібраційній хворобі II ступеня: відповідно на 77 % і 61 % відносно контролю й на 131 % і 70 % відносно групи хворих з ВСП при вібраційній хворобі I ступеня. Отримані результати можна розглядати як адаптивну реакцію організму на несприятливий вплив вібрації за умов професійної діяльності. У першій групі спостереження активність СОД еритроцитів, навпаки, знижувалася порівняно з контролем на 23 %, а активність церулоплазміну залишалася практично без змін.

Суттєвим фактором антиоксидантного захисту є глутатіонпероксидаза (ГПО), що здійснює інактивацію кисневих радикалів і продуктів ПОЛ. ГПО є найбільш активним антиоксидантом у судинній стінці серед інших ферментів антирадикального захисту [12]. Існує певний зв'язок між активністю ГПО та розвитком гіпоксичних станів тканин. Так, за умов зниження експресії ГПО розвивається ендотеліальна дисфункція і порушується регуляція судинного тону. І, навпаки, підвищення активності ГПО знижує ризик розвитку судинних уражень [13]. Результати показали зниження активності ГПО еритроцитів у всіх пацієнтів, причому найбільш вираженим воно було у хворих з ВСП при вібраційній хворобі II ступеня — на 55 % відносно контролю, та на 40 % відносно першої групи спостереження. При вібраційній хворобі I ступеня даний показник знижувався лише на 26 %, порівняно з контролем.

Отримані результати добре корелювали зі вмістом у крові відновленого глутатіону: суттєвим було його зниження у хворих при вібраційній хворобі II ступеня (на 49 %) на фоні недостовірного зниження при хворобі I ступеня (на 19 %), відносно контролю. Відомо, що всі тілові сполуки мають антирадикальну й антиперекисну активність. У силу своєї гідрофільності вони функціонують як водорозчинні антиоксиданти, що захищають нуклеїнові кислоти, білки та інші компоненти клітин від оксидативного стресу [14]. Спостерігали зниження вмісту SH-груп крові у хворих з ВСП при вібраційній хворобі I ступеня на 21 %, порівняно з контролем. При вібраційній хворобі II ступеня цей показник статистично достовірно знижувався на 52 % відносно контролю і залишався зниженим на 39 % порівняно з хворобою I ступеня. Такі зміни вказують на порушення в організмі окисно-відновлювальних процесів.

Отримані результати дозволяють зробити такі висновки: 1) у хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі різного ступеня важкості спостерігається напруження окремих ланок

антиоксидантної системи; 2) найбільш вираженими зміни показників антирадикального й антиперекисного захисту були у хворих з ВСП при вібраційній хворобі II ступеня; 3) біохімічний моніторинг показників антиоксидантної системи і продуктів перекисного окислення ліпідів та білків, метаболітів катаболізму оксиду азоту дозволить простежити за ефективністю лікування й зробити висновки щодо його корекції.

Список літератури

1. Артамонова, В. Г. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / В. Г. Артамонова // Медицина труда и пром. экология. — 1999. — № 2. — С. 1—4.
2. Оржешковский, В. С. Сучасні аспекти діагностики та лікування полінейропатії / В. Оржешковский, В. Малий // Ліки України. — 2004. — № 11. — С. 64—68.
3. Капустник, В. А. Стан окислювального гомеостазу у хворих на вегетосенсорну поліневропатію вібраційного генезу / В. А. Капустник, Л. А. Полякова // Експериментальна і клінічна медицина. — 2008. — № 3. — С. 82—85.
4. Дубинина, Е. Е. Методы определения активности каталазы / Дубинина Е. Е., Ефимова Л. Ф., Сафронова Л. Н. // Лаб. дело. — 1988. — № 8. — С. 16—19.
5. Лошинский, А. В. Определение активности ферментов фибринолитической системы с использованием фибриногена, конъюгированного с пероксидазой / Лошинский А. В., Афанасенко Г. А., Гудкова Е. В. // Там же. — 1991. — № 11. — С. 27—31.
6. Ravin, H. A. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficit swine / H. A. Ravin // Amer. J. Physiol. — 1961. — Vol. 217, № 5. — P. 1320—1323.
7. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации / [К. А. Мошков, С. О. Бурмистров, М. С. Усатенко и др.] // Фармакол. и токсикология. — 1986. — № 1. — С. 92—96.
8. Гуревич, В. С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В. С. Гуревич, К. Н. Конторидина // Лаб. дело. — 1990. — № 4. — С. 44—47.
9. Моин, В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Там же. — 1986. — № 2. — С. 724—727.
10. Кочетов, Т. А. Практическое руководство по энзимологии / Т. А. Кочетов. — М., 1980. — С. 217.
11. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 154 с.
12. Arthur, J. R. The glutathione peroxidases / J. R. Arthur // Cell. Mol. Life Sci. — 2000. — Vol. 57. — P. 1825—1835.
13. Forgione, M. A. Heterozygous cellular glutathione peroxidase deficiency in the mouse: abnormalities in vascular and cardiac function and structure / Forgione M. A., Cap A., Liao R. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1154—1158.
14. Yang, M. Effect of sulfhydryl reagents on spectrum states in the erythrocyte membrane / M. Yang // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 192, № 2. — P. 918—925.

Надійшла до редакції 10.02.10 р.

Л. А. Полякова, В. А. Капустник

Харьковский национальный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт гигиены труда
и профзаболеваний ХНМУ

Активность антиоксидантной системы у больных с вегетативно сенсорной полиневропатией при вибрационной болезни

Доказано, что вегетативно-сенсорная полиневропатия при вибрационной болезни I и II степени сопровождается существенным изменением активности систем антирадикальной и антиперекисной защиты, что подтверждается снижением активности каталазы и пероксидазы крови, глутатионпероксидазы эритроцитов, содержания восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп крови на фоне повышения активности супероксиддисмутазы эритроцитов и церулоплазмينا сыворотки крови. Наиболее выраженными изменения показателями были при вибрационной болезни II степени.

Ключевые слова: вегетативно-сенсорная полиневропатия, вибрационная болезнь, антиоксидантная система.

L. A. Polyakova, V. A. Kapustnyk

Kharkiv National Medical University,
Research Institute of Hygiene of Work and Professional Diseases
KhNMU

Antioxidant system activity in organism of patients with vegetosensoric polyneuropathia during vibrational disease

The present study proves that vegetosensoric polyneuropathia during vibrational disease of I and II degree is accompanied with alterations of activity of antiradical and antiperoxide defense systems, which is verified by decrease in blood catalase and peroxidase activities, reduction of glutathione peroxydase activity in erythrocytes and by diminishing sulfhydryl groups in blood on the background of increase in erythrocytes superoxidizedismutase and ceruloplasmin activity in blood serum. The alterations of the indexes were the most pronounced in organism of patients having vibrational disease of II degree.

Keywords: vegetosensoric polyneuropathia, vibrational disease, antioxidant system.

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ
В ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

У статті подано аналіз епідеміологічних показників мозкового інсульту на тлі зміни демографічної картини в Закарпатській області за 2004—2008 роки. Виявлено неоднорідність показників захворюваності й смертності різних груп населення області, що проживають у гірській, передгірній і низинній зонах, а також у містах Ужгороді й Мукачеві. Зроблено висновок про необхідність відкриття інсультних блоків при неврологічних відділеннях центральних районних лікарень адміністративних районів, розташованих у низинній зоні області.

Ключові слова: мозковий інсульт, епідеміологія.

Для кінця ХХ сторіччя та першої декади ХХІ сторіччя характерною рисою є високий рівень захворюваності та смертності від судино-мозкових захворювань (СМЗ), а також груба інвалідизація від мозкового інсульту (МІ). Згідно з даними ВООЗ, щороку в світі спостерігається близько 7 млн МІ. В США щороку реєструється до 700 тис. МІ, в Російській Федерації — понад 450 тис. [1, 2, 8, 19]. Мозкові інсульти стали класифікувати як гострі курабельні невідкладні стани, що можуть призвести до смерті [7, 22]. В Україні в 2008 році захворіло на МІ 107 124 мешканця, що на 100 тис. населення складає показник 282,9. При цьому 65 % МІ сталося в осіб, старших за 65 років [4, 8]. У Німеччині 88 % хворих на МІ старше 65 років [10]. У місті Кракові (Польща) епідеміологічні дослідження проведені в період з 1999 по 2000 рік в популяції дорослого населення, що нараховувала 589 820 осіб, виявили 1 096 МІ. Захворюваність на МІ склала 180 випадків на 100 тис. населення (218,3 у чоловіків та 151,9 у жінок) [21]. В Україні смертність від ішемічного інсульту за даними МОЗ України в 2008 році була 45,2 на 100 тис. населення, від геморагічного інсульту — 40,4, від інсульту неуточненого — 14,3 [4]. Звертається увага на той факт, що проблема інсульту перестала бути виключно медичною проблемою, а стала соціально-економічною проблемою [2, 8].

В Україні відмічається значна диспропорція в показниках захворюваності на МІ в східних та західних регіонах. В Луганській області показник захворюваності на МІ в 2008 році склав 382,9 на 100 тис. населення, тоді як в Чернівецькій області — 164,8, в Закарпатській області — 197,2. Подібні відмінності характерні і для смертності від СМЗ: 539,3 на 100 тис. населення в Сумській області, 434,5 в Донецькій області, а в Чернівецькій області — 73,1, в Івано-Франківській області — 86,6 [3, 6, 15]. Вивчення причин цих відмінностей може допомогти в підвищенні ефективності профілактичних заходів МІ. Наші попередні дослідження в регіоні Українських Карпат, де захворюваність та смертність від МІ протягом багатьох років найнижча в Україні, виявили цю неоднорідність і в самому регіоні: висока захворюваність в низинній зоні та порівняно нижча захворюваність та смертність в гірській зоні. Була висловлена гіпотеза про високі адаптивні можливості мешканців гірської зони, яка пов'язувалась з високим індексом мінливості погоди в цій місцевості [13].

Зміна демографічної картини в Україні за останні роки, високий показник міграції населення, особливо з західного регіону, впливають на епідеміологічні показники. В останні роки в науковій літературі все частіше звертається увага на необхідності подальшого моніторингу клінічного стану хворих з МІ для опрацювання дієвих методів лікування та ранньої комплексної реабілітації хворих, впровадження ефективної вторинної профілактики [14, 16, 17, 19, 20].

Головною метою нашого дослідження було проведення аналізу епідеміологічних показників МІ на тлі змін демографічної картини в Закарпатській області.

Нами було проведено проспективне спостереження за дорослою популяцією (старше 18 років) жителів Закарпатської області протягом 2004—2008 років. Станом на 01.01.08 р. доросле населення області (старше 18 років) склало 948 243 людини [5]. Для досягнення мети дослідження були поставлені такі задачі: провести аналіз річних статистичних звітів за 2004—2008 роки, вивчити облікові матеріали обласного статистичного управління відносно випадків смерті від гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), дослідити матеріали засідань комісії по розбору випадків смерті від МІ, провести аналіз історії хвороб та амбулаторних карток хворих, що перенесли МІ.

З метою моніторингу клінічного стану хворих, що захворіли на МІ, нами була опрацьована анкета, яка заходила на всіх хворих, що надходили до лікувальних установ області з приводу ГПМК. Анкета складалася з кількох розділів. Перший розділ включав у себе паспортні дані хворого, його антропометричні дані, дату та годину захворювання, дату та годину госпіталізації хворого до неврологічного стаціонару. Другий розділ — клінічний. Сюди заноситься діагноз при надходженні хворого до стаціонару, характер мовного розладу, фактори ризику, що могли призвести до ГПМК, ймовірна зона ураження головного мозку, характер статико-координаторних порушень, присутність бульбарного розладу, наявність менінгеального симптомокомплексу, артеріальний тиск при надходженні, пульс, характер ЕКГ, дані загального аналізу крові, електроліти крові, цукор крові, холестерин, показники згортуючих властивостей крові: фібриноген, протромбіновий індекс, загальний аналіз сечі, характер очного дна при надходженні та дані нейровізуального методу обстеження: аксіальної комп'ютерної (АКТ) чи магнітно-резонансної (МРТ) томографії голови. Для хворих з підозрою на субарахноїдальний крововилив заповнюється шкала Ханта — Гесса. Третій розділ — це дані динамічного спостереження за хворим протягом перших семи діб. Четвертий — містить дані про використану медикаментозну терапію в лікуванні хворого протягом всього курсу лікування і завершує його функціональний діагноз при виписці хворого, дата виписки та прізвище лікаря, що вів записи в анкеті.

Для стандартизації показників неврологічного статусу хворого протягом перебування його в лікувальному закладі нами використано скандинавську шкалу інсульту (Scandinavian Stroke Study Group), яка міститься на третій

сторінці анкети. Вона виповнювалася при надходженні, на сьому добу та при виписці хворого. З метою дослідження когнітивного дефіциту у хворих, що перенесли МІ, на четвертій сторінці анкети міститься коротка шкала оцінки психічного стану хворого (Mini-Mental State Examination), яку лікуючий лікар виповнює в першу добу при надходженні, на сьому добу та при виписці хворого зі стаціонару.

Аналіз демографічної картини в регіоні показав, що загальне населення області станом на 01.01.08 р. складало 1 239,77 тис. Демографічна картина в Закарпатській області протягом останніх 15 років зазнала низку змін. Наприкінці 80-х років та на початку 90-х років ХХ сторіччя в області спостерігалось максимальне збільшення чисельності населення і в 1995 році сягнуло 1 288,1 тис. З того часу чисельність населення зменшилася на 45,5 тис. Це зменшення відбулось поступово за рахунок декількох факторів, а саме: зниження народжуваності, збільшення рівня смертності та вираженої міграції населення. Аналіз питомої ваги окремих вікових груп виявив зменшення частки вікової групи до 20 років з 32 % в 1995 році до 27 % в 2008 році. Зміни відбулися і в інших вікових групах. Відсоток вікової групи 20—29 років 1995 році складав 14,5 %, а в 2008 році 16,7 %; 30—39 років відповідно 15,2 % та 14,7 %. Якщо на початку 90-х років минулого сторіччя спостерігалось різке зниження чисельності населення в вікових групах 30—39 років та 40—49 років з 15,2 % до 10,1 % то для кінця першої декади ХХІ сторіччя в цій віковій групі характерним є стабілізація чисельності на рівні 14,7 % — 12,2 %. Ще однією тенденцією демографічної картини останніх років є збільшення частки вікової групи старше 70 років.

Аналіз статеві-вікової структури населення виявив збільшення в останні роки чисельності осіб жіночої статі. В 1995 році жінок було більше ніж чоловіків на 42 тис., а в 2008 році — на 52 тис. В 1995 році співвідношення статей в області було найближче до ідеального: на 1 000 жінок припадало 932 чоловіки. В 2008 році на 1 000 жінок припадає лише 920 чоловіків.. Співвідношення статей в окремих вікових групах теж змінилося: в 90-х роках чоловіче населення області переважало жіноче в молодших вікових групах, а в останні роки в вікових групах 20—29 років та 30—39 років спостерігається гармонійне співвідношення статей 1:1, а в віковій групі 40—49 років починається зниження частки чоловічого населення і в віковій групі старше 70 років частка чоловічого населення складає 33,2 % проти 38 % в 1995 році.

У межах території Закарпатської області в вертикальному відношенні виділяють пояси, в яких природні та соціально-побутові умови відрізняються. Ці пояси виділені в три природні зони: гірську (ГЗ), низинну (НЗ) та передгірну (ПЗ) [13]. ГЗ займає до 60 % території

області, де осіле проживання населення є на висоті вище 400 м над рівнем моря. Для ПЗ висота над рівнем моря осілого проживання населення складає 250—300 м. НЗ займає лише 25 % території з висотою осілого проживання населення в межах 100—200 м. Все населення області розселено в 608 населених пунктах. Переважає в області сільське населення — 63 %. В області два міста з населенням понад 100 тис., в яких проживає більша частина міського населення області. Для проведення дослідження нами було згруповано адміністративні райони, відповідно до їхнього географічного розташування, в три природні зони. Для проведення епідеміологічних досліджень найкращими виявилися три групи населення, що населяють ГЗ, НЗ та міста Ужгород і Мукачево. В цих групах статистично достовірний розподіл кількості населення: 142,2 тис в ГЗ, 146,5 тис. — в НЗ та 156,8 тис. — в містах Ужгороді та Мукачеві, і розподіл за статтю: чоловіча стать займає 48,7 %, 47,7 % та 46,7 % відповідно в кожній зоні (табл. 1.)

Природний рух населення характеризується коефіцієнтом народжуваності, смертності та природного приросту. З 2006 року на Закарпатті відновився характерний для цього регіону позитивний показник природного приросту населення. Але, якщо раніше природний приріст спостерігався в сільській місцевості ГЗ, то в останні роки цей приріст спостерігається в містах області [5].

Проведений нами аналіз зміни розподілу постійного населення за статтю та віком в Закарпатській області виявив ще одну закономірність, зниження чисельності загального населення області з року в рік не відноситься до всього населення, а значною мірою до чисельності дітей та підлітків. В 2006 році чисельність дітей та підлітків в області нараховувала 301 141 особу, в 2007 році — 295 743 особи, а в 2008 році дітей та підлітків стало 291 530 особи. Доросле ж населення протягом цих трьох років навпаки зростало. В 2006 році доросле населення в області становило 941 473 особи, в 2007 році — 945 250 осіб, а в 2008 році — 948 243 особи. Ці так звані «ножиці» пояснюються тим, що дорослішає молодь, народжена на початку 90-х років, а індекс народжуваності продовжує бути низьким, тобто має місце постаріння населення [5, 11, 12].

Усі перелічені нами зміни в демографічній картині області можна звести до таких тенденцій:

З року в рік, починаючи з 1995 року, зменшується загальна чисельність населення області і в 2008 році сягнула найнижчої відмітки за останні десятиріччя — 1 239,77 тис.

Змінився розподіл населення в окремих вікових групах: зменшилася частка вікової групи до 20 років з 32,3 % до 26,7 %; зросла частка вікової групи 20—29 років з 14,5 % до 16,7 % та вікової групи старше 70 років — з 5,3 % до 7,6 %.

Таблиця 1

Демографічна картина в Закарпатській області на 01.01.2008 р. з виділенням окремих груп населення (на 1 000 дорослого населення)

Групи населення області	Доросле населення		Питома вага сільського населення, %	Питома вага міського населення, %	Питома вага осіб чоловічої статі, %	Питома вага дитячого населення, %
	осіб	питома вага, %				
Гірська зона	142 263	15,0	70,4	29,6	48,7	25,8
Низинна зона	146 571	15,6	67,7	32,3	47,7	24,8
Передгірна зона	495 827	52,7	71,9	28,1	43,9	31,6
Міста Ужгород та Мукачево	156 812	16,7	0	100	46,7	20,5
Вся область	941 473	100	63,3	36,7	48,0	24,2

Таблиця 2

Розподіл населення Закарпатської області по віковим групам (на 01.01.2008 р.)

Вікова група (роки)	Разом все населення		Чоловіче населення		Жіноче населення	
	Abs	(%)	Abs	(%)	Abs	(%)
Все населення	1 239 773	100	594 073	47,9	645 695	52,1
Дитяче населення	291 530	23,5	149 561	12,1	135 964	11,4
Доросле населення	948 243	76,5	444 512	35,8	503 731	40,7
18—19	40 156	3,2	20 305	1,6	19 851	1,6
20—29	206 781	16,7	104 408	17,6	102 373	15,9
30—39	181 688	14,7	91 823	15,5	89 865	13,9
40—49	177 621	14,3	86 268	14,5	91 353	14,1
50—59	151 600	12,2	70 323	11,8	81 277	12,6
60—69	96 084	7,8	40 031	6,7	56 053	8,7
70 і старше	94 313	7,6	31 354	5,3	62 959	9,8

Щорічне зниження загальної чисельності населення області відбувається за рахунок дитячого населення та підлітків (< 18 років). Доросле населення області з року в рік зростає.

Аналіз співвідношення статей протягом останніх років виявив подальше збільшення чисельності жіночого населення як в загальній структурі, так і в окремих вікових групах.

Останні роки природний приріст в області позитивний, але на відміну від 90-х років минулого сторіччя не за рахунок сільського населення, а за рахунок міського населення.

Враховуючи виявлені зміни в демографічній картині області, ми провели аналіз захворюваності та смертності населення області від МІ (табл. 3). Аналіз захворюваності протягом останніх п'яти років виявив той факт, що при середній захворюваності на МІ $1,79 \pm 0,19$ по області в містах Ужгороді та Мукачеві захворюваність значно вища і становить $2,79 \pm 0,29$. В НЗ захворюваність на МІ знаходиться в межах обласного показника, а в ПЗ — нижче обласного показника.

Таблиця 3

Динаміка захворюваності на МІ населення Закарпатської області з виділенням окремих груп населення (%)

Групи населення	2004	2005	2006	2007	2008	Середній показник
Гірська зона	1,85	1,63	1,79	2,16	1,94	$1,87 \pm 0,29$
Низинна зона	1,81	1,84	1,48	1,76	1,76	$1,73 \pm 0,11$
Передгірна зона	1,49	1,43	1,37	1,34	1,75	$1,48 \pm 0,27$
Міста	2,98	3,08	2,72	2,23	2,93	$2,79 \pm 0,29$
Область	1,84	1,77	1,68	1,69	1,98	$1,79 \pm 0,19$

Порівнюючи ці самі показники з подібними на початку 90-х років минулого сторіччя, можна зробити підсумок, що обласний показник та захворюваність в НЗ мають стабільний характер, тоді як в ГЗ спостерігається тенденція до зростання [18].

Аналізуючи захворюваність на МІ протягом останніх п'яти років в залежності від віку, статі, ми дійшли висновку, що середній вік хворого на МІ склав $62,1 \pm 11,3$ роки ($60,3 \pm 10,6$ у чоловіків та $65,7 \pm 9,8$ у жінок). До 40 років МІ стався у 3,6 % всіх хворих на МІ, в віковій групі

40—49 років — у 8,6 %, в віковій групі 50—59 років — у 17,2, в віковій групі 60—69 років — у 31,7 %, в віковій групі старше 70 років — у 38,9 %. До групи старше 60 років належить 70,6 % хворих. Переважна кількість МІ була зафіксована у осіб чоловічої статі (56,7 % всіх МІ).

За індексом Кетле ($IK = \text{маса тіла в кг/зріст}^2 \text{ в м}$), який ми використали для вивчення впливу ваги тіла на частоту виникнення МІ, хворі розподілилися таким чином: 20—25 балів — 32,4 % хворих, 26—30 балів — 48,1 %, 30 балів і більше — 19,5 %. Отже, можемо констатувати той факт, що у переважної більшості хворих на МІ мала місце надлишкова маса тіла (26 балів і вище за ІК заєєстровано у 67,6 % хворих, що перенесли МІ).

Досліджуючи патомеханізм виникнення МІ, ми досліддили частоту ішемічних інсультів та геморагічних інсультів протягом останніх трьох років. Ішемічний інсульт було верифіковано у 74,3 %, геморагічний — у 25,7 % (3 : 1). За даними численних реєстрів МІ в Україні, співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 3,6 : 1, а в розвинутих країнах світу — 7 : 1 [8, 9].

Серед факторів ризику виникнення МІ найчастіше було зафіксовано артеріальну гіпертензію — 76,3 %, ішемічну хворобу серця — 66,3 %, серцеві аритмії — 31,8 %, цукровий діабет — 13,6 %.

Смертність від МІ в області протягом останніх п'яти років утримується на межі $0,31 \pm 0,02$ ‰. Вона неоднорідна серед окремих груп населення. Протягом останніх п'яти років в ГЗ максимальною вона була 0,3 ‰ тоді як в 2007 році в НЗ сягала 0,39 ‰. Серед населення ПЗ вона була найнижчою в межах 0,25—0,3 ‰. Найвищою смертність від МІ була в містах Ужгороді та Мукачеві. В 2007 році показник був 0,55 ‰. Середнім показником смертності від МІ в містах Ужгороді та Мукачеві був $0,46 \pm 0,11$ ‰ (табл. 4).

Таблиця 4

Смертність від МІ протягом 2004—2008 років (%)

Групи населення	2004	2005	2006	2007	2008	Середній показник
Гірська зона	0,27	0,30	0,30	0,30	0,24	$0,28 \pm 0,02$
Низинна зона	0,31	0,34	0,38	0,39	0,35	$0,35 \pm 0,03$
Передгірна зона	0,25	0,27	0,28	0,26	0,30	$0,27 \pm 0,03$
Міста	0,45	0,48	0,49	0,55	0,35	$0,46 \pm 0,11$
Область	0,28	0,31	0,34	0,33	0,31	$0,31 \pm 0,02$

Аналізуючи 30-денну смертність від МІ протягом останніх п'яти років ми було відмітили значну її відмінність в окремі роки (табл. 5). В 2007 році 30-денна смертність від МІ в містах Ужгороді та Мукачеві сягнула 24,54 %. Для окремих природничих зон цей показник виявився більш стабільним, хоча і неоднорідним. Найнижчою 30-денна смертність від МІ виявилася в ГЗ — 15,82 %, найвищою в НЗ — 21,57 %. В Ужгороді в 2000 році для госпіталізованих хворих вона становила 15,4 % [18]. В Німеччині протягом 28 днів після МІ помирає 19,4 % хворих [10], за даними епідеміологічного дослідження в місті Кракові (Польща) протягом першого місяця померло 17,9 % хворих [20].

Таблиця 5
Динаміка 30-денної смертності від МІ Закарпатській області з виділенням окремих груп населення (%)

Групи населення	2004	2005	2006	2007	2008	Середній показник
Гірська зона	17,96	18,10	16,79	13,96	12,27	15,82
Низинна зона	22,41	18,51	24,77	22,00	20,15	21,57
Передгірна зона	18,64	18,21	20,61	18,98	17,33	18,75
Міста	16,21	15,73	17,99	24,54	11,90	17,27
Область	15,41	17,23	20,30	19,77	16,91	17,92

Підсумовуючи динаміку показників смертності від МІ та 30-денну смертність протягом останніх п'яти років в Закарпатській області з виділенням окремих груп населення в природничих зон області та в містах Ужгороді і Мукачеві, можна зробити висновок, що серед переважної більшості населення показник смертності дійсно є невисоким і протягом всіх років дослідження був нижчим ніж середньообласний показник. Але в місцях з високою щільністю проживання населення, а це НЗ та міста Ужгород та Мукачево, смертність від МІ є високою і протягом 2004—2008 років була вищою за обласний показник. Разом з тим 30-денна смертність від МІ показала, що в містах Ужгороді та Мукачеві відсоток померлих від МІ в перші 30-днів порівнянний з середньообласним, а от серед населення НЗ — значно вищий за обласний показник. Невисоку 30-денну смертність в містах Ужгороді та Мукачеві можна пояснити тим фактом, що в цих містах функціонують інсультні блоки при неврологічних відділеннях міських лікарень, тоді як в інших центральних районних лікарнях області таких блоків немає.

З метою уточнення локалізації процесу нами було проаналізовано дані аксіальної комп'ютерної томографії 187 хворих, що проходили лікування в відділенні судинної неврології Ужгородської центральної міської лікарні. Згідно з даними АКТ півкульну локалізацію процесу було діагностовано у 62,7 % хворих, у 18,3 % зміни були характерні для ураження стовбурових структур, у 19 % змін на АКТ не було виявлено. Аналіз даних по півкульній локалізації процесу виявив, що ураження правої півкулі мало місце у 32,5 % випадків, а лівої — в 30,2 % випадків. Локалізація в лобній долі склала 4,7 %, в лобно-скроневої ділянці — 4,8 %, в лобно-тім'яній — 2,8 %, скроневої — 6,7 %, скронево-тім'яній ділянці — 10,5 %, втім'яно-потиличний ділянці — 7,6 %,тім'яній — 6,7 %, потиличний — 6,9 %, скронево-тім'яно-потиличний ділянці — 6,4 %, лобно-скронево-потилична локалізація — 3,4 %, в глибинних структурах головного мозку — 2,2 %.

Таким чином, результати проведеного аналізу дозволяють зробити такі висновки.

Протягом останніх років в Закарпатській області спостерігається поступове зростання показника захворюваності на мозковий інсульт переважно за рахунок населення гірської зони, що значною мірою пояснюється значним постарінням населення області.

Серед головних чинників ризику виникнення мозкового інсульту серед населення Закарпатської області є артеріальна гіпертензія — 76,3 %, ішемічна хвороба серця — 66,3 %, серцеві аритмії — 31,8 %, цукровий діабет — 13,6 % та надлишкова маса тіла — 67,2 %.

Смертність від мозкового інсульту серед населення області стабільно невисока, нижче за середньоукраїнські показники, серед населення міст Ужгорода та Мукачева смертність значно вища за обласний показник.

30-денна смертність від мозкового інсульту в різних регіонах області стабільна і відповідає світовим показникам. Високою є вона серед населення низинної зони, що аргументує необхідність відкриття в цих районах області інсультних блоків при неврологічних відділеннях лікарень.

Значна відмінність в локалізації ураження мозку, що виявлена за допомогою методів нейровізуалізації, аргументує використання при топічній діагностиці у хворих, що перенесли мозковий інсульт, нейропсихологічних тестів.

Список літератури

1. Волошин, П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 3970. — С. 9—13.
2. Віничук, С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування / С. М. Віничук // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5(011). — С. 8—15.
3. Гринчук, А. Д., Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Рівненській області / А. Д. Гринчук, Л. І. Обухівська // Інсульт та судинно-мозкові захворювання: Матеріали першого національного конгресу. — 2006. — С. 17.
4. Стан неврологічної служби України в 2008 році: Статистично-аналітичний довідник / [Жданова М. П., Зінченко О. М., Голубчиков М. В., Міщенко Т. С.]. — Харків, 2009. — 24 с.
5. Закарпаття в демографічному вимірі (Статистичний збірник) / Головне управління статистики у Закарпатській області. — Ужгород, 2008. — 116 с.
6. Зербіно, Д. Д. Гострі порушення мозкового кровообігу у жінок: епідеміологія, етіологія та морфогенез / Д. Д. Зербіно, Н. З. Гринчишин, І. І. Цюк // Український медичний часопис. — 2008. — № 3/65. — С. 43—47.
7. Зогуля, І. С. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в неврології / І. С. Зогуля, В. І. Боброва // Укр. неврол. журнал. — 2006. — № 1. — С. 7—12.
8. Міщенко, Т. С. Состояние неврологической службы в Украине. Проблемные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний / Т. С. Міщенко // Доповідь на міжнародній наук.-практ. конф. «Актуальні питання захворювань периферичної нервової системи». — Харків. — 12 березня 2009 р.
9. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні / [Міщенко Т. С., Здесенко І. В., Коленко О. І. та ін.] // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 1(42). — С. 23—28.
10. Йолтуховский, В. М. Организация помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения в Германии / В. М. Йолтуховский // Практична ангиологія. — 2008. — № 1/1. — С. 27—28.
11. Населення Закарпатської області: Статистичний збірник / Головне управління статистики у Закарпатській області. — Ужгород, 2006. — 132 с.
12. Населення Закарпатської області: Статистичний збірник / Головне управління статистики у Закарпатській області. — Ужгород, 2007. — 112 с.

13. Пулик, О. Р. Епідеміологія гострих порушень мозкового кровообігу та профілактика біотронного впливу погоди на перебіг цереброваскулярних захворювань в регіоні Українських Карпат / О. Р. Пулик: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. — К., 1997. — С. 24.

14. Руднева, Е. А. Клинические исследования в инсультологии: введение в предмет, исторические уроки и рекомендации на будущее / Е. А. Руднева // Судинні захворювання головного мозку. — 2007. — № 4. — С. 4—11.

15. Епідеміологія мозкового інсульту в Тернопільській області / [Шкробот С. І., Салій З. В., Колеснікова Л. І., Стоян С. Б.] // Інсульт та судинно-мозкові захворювання: Матеріали першого національного конгресу. — 2006. — С. 19.

16. Яворская, В. А. Менеджмент в остром периоде инсульта: ключевые элементы эффективности / Яворская В. А., Фломин Ю. В., Хвищук В. В. // Практична ангіологія. — 2008. — № 1/1. — С. 24—26.

17. Brainin, Michael. Monitoring on Stroke units: continuous assessment / Michael Brainin // Міжнар. неврол. журнал. — 2006. — № 5(9). — С. 109—115.

18. A Population Study of Stroke in West Ukraine: Incidence, Stroke Services, and 30-Day Case Fatality / [Mihalka L., Smolanka V., Bulecza B. et al.] // Stroke. — 2001. — V. 32. — P. 2227—2231.

19. Ming, L. Stroke: encouragement and disappointment in clinical trials / L. Ming // Lancet Neurol. — 2008. — V. 7(1). — P. 5—7.

20. Skarzynska-Dlugosz, I. Development of stroke unit network in Poland — current status and future requirement / Skarzynska-Dlugosz I., Skawronska M., Czlonkowska A. // Neurol Neurochir Pol. — 2007. — V. 41; 2. — P. 107—112.

21. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry / [Slowik A., Turaj W., Zwalinska G. et al.] // Ibid. — Vol. 41; 4. — P. 291—295.

22. Standard method for developing stroke register in low-income end middle — income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke) / [Truelsen T., Heuschmann P. U., Bonita R. et al.] // Lancet Neurol. — 2007. — V. 6(2). — P. 134—139.

Надійшла до редакції 16.02.10 p.

А. Р. Пулик

Ужгородський національний університет
(г. Ужгород)

Мозговые инсульты в Закарпатской области

В статье представлен анализ эпидемиологических показателей мозгового инсульта на фоне изменения демографической картины в Закарпатской области за 2004—2008 годы. Выявлена неоднородность показателей заболеваемости и смертности различных групп населения области, проживающих в горной, предгорной и низменной зоне, а также в городах Ужгороде и Мукачево. Сделан вывод о необходимости открытия инсультных блоков при неврологических отделениях центральных районных больниц административных районов, расположенных в низменной зоне области.

Ключевые слова: мозговой инсульт, эпидемиология.

O. R. Pulyk

Uzhgorod National University
(Uzhgorod)

Epidemiology and risk factor of Stroke in Transcarpathian Region

In this paper stroke epidemiology analysis in Transcarpathian Region in the years 2004—2008 with the regard of changes in epidemiologic picture is presented. The disproportion in incidence and mortality among the different groups of population of the region, i. e. inhabitants of highland and lowland areas and citizens of the cities Uzhgorod and Mukachevo is disclosed. It was concluded that stroke units establishment on the basis of neurological wards of local hospitals in the lowland area of the region is necessary.

Keywords: stroke, epidemiology.

УДК 616.832-004.2-036.1(477)

М. Е. Черненко, научн. сотрудн.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»
(г. Харьков)

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕБЮТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТИПОМ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ВОСТОЧНОГО И ЗАПАДНОГО РЕГИОНОВ УКРАИНЫ

Рассеянный склероз остается одним из самых распространенных заболеваний нервной системы в мире. Неуклонный рост этого тяжелого заболевания наблюдается на Украине. Согласно официальным данным на 2008 год зарегистрировано более 18 тысяч больных рассеянным склерозом. На протяжении многих лет ведется поиск возможных этиологических, триггерных факторов рассеянного склероза, изучаются особенности начала заболевания и его дальнейшего течения, предпринимаются попытки и прогнозировать течение заболевания с ранним назначением адекватной терапии.

Изучены особенности дебютов рассеянного склероза у 106 больных с ремиттирующим типом течения Восточного и Западного регионов Украины, находившихся на лечении в ГУ «ИНПН АМН Украины».

Ключевые слова: *рассеянный склероз, ремиттирующий тип течения, Западный и Восточный регион, дебют заболевания, клинические особенности.*

Несмотря на более чем 160-летнюю историю изучения, рассеянный склероз (РС) до сих пор остается заболеванием с невыясненной этиологией. Исследование возможных этиологических «внешних» факторов развития РС проводится с использованием различных методологий,

среди которых наиболее частыми являются эколого-эпидемиологический метод и метод сравнения (сравнения когорт или по методу «случай-контроль») [4—6]. В последнее время многие исследования по изучению эпидемиологии и факторов риска РС включают экологические корреляционные сравнения. Этому способствует и особое географическое распределение РС с существенными различиями в распространенности даже в соседних областях [6, 7, 10]. Методология таких исследований пока разработана недостаточно и включает подходы, используемые и в описательной, и в аналитической эпидемиологии [1, 10]. Как гипотеза такого исследования, предполагается, что в окружающей среде имеются факторы, влияющие на риск развития заболевания у лиц с одинаковой предрасположенностью [2, 4, 5].

Значительный вклад в изучение этиологии внесли исследования в популяциях, изменивших зону проживания. Миграционные исследования подтвердили, что для развития РС необходима комбинация как внешних, так и наследственных факторов [7—9]. Лица, сменившие зону риска рассеянного склероза до пубертатного возраста (по некоторым данным, в возрасте до 15 лет), приобретали риск этого заболевания новой зоны проживания, тогда как те, кто переехал после пубертатного

періода, т. е. в візасте после 15 лет — сохранияли риск зоны страны рождения [4, 10].

В настоящее время наиболее распространена гипотеза мультифакториальной этиологии рассеянного склероза. Допускается, что комбинация внешних факторов действует на генетически предрасположенных лиц, вызывая хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию [1, 3, 7, 10].

За последнее время в Украине наблюдается лавинообразный рост РС с существенным патоморфозом как отдельных клинических проявлений, так и характера течения в целом. Ситуация экономической нестабильности, социального стресса, а также неблагоприятные экологические условия, в которых оказалась Украина на протяжении последних 15—20 лет, благоприятствуют возникновению среди населения иммунной недостаточности, медленных нейроинокций и аутоиммунных заболеваний [1]. Основываясь на существующей в настоящее время в Украине статистической отчетности, невозможно оценить региональные особенности различных типов течения, роль того или иного неблагоприятного фактора в возникновении болезни и формировании того или иного типа течения.

Цель: изучить этиологические и клинические особенности формирования дебютов у больных с ремиттирующим типом (РТ) течения рассеянного склероза Восточного и Западного регионов Украины.

Были обследованы 106 больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза (РТ РС), из них 73 больных Восточного региона и 33 больных Западного региона Украины. Всем больным был установлен диагноз в соответствии с международными диагностическими критериями McDonald (2005). Использовался клико-анамнестический метод с выяснением факторов, предшествующих дебюту заболевания: инфекционные заболевания (в том числе вирусные инфекции), соматические заболевания, оперативные вмешательства, травмы, инсоляция, переохлаждения, беременность (роды, аборт), хронический или острый эмоциональный стресс; особенности дебюта заболевания: наличие предвестников дебюта, моно- или полисиндромный дебют, темпы развития дебюта: «инсультотипный» (развитие неврологической симптоматики в течение нескольких часов), острый (развитие неврологической симптоматики в период до недели), постепенный (1—2 недели), «вползание» в дебют (месяцы); одновременное или последовательное появление симптомов дебюта, продолжительность дебюта, выход из дебюта. Также были использованы методы математической статистики.

Возраст дебюта заболевания больных с РТ РС Восточного и Западного регионов Украины отражен в таблице 1.

Таблица 1

Возраст дебюта заболевания больных с РТ РС Восточного и Западного регионов Украины

Возраст больных	Восточный регион (n = 73) % ± m %	Западный регион (n = 33) % ± m %
18—25 лет	39,73 ± 5,73	60,61 ± 8,51 P _{B-3} < 0,05
26—35 лет	50,69 ± 5,85	39,39 ± 8,51
старше 35 лет	9,59 ± 3,45	—

Примечание. Здесь и далее: P_{B-3} — достоверность различий между показателями пациентов Восточного и Западного регионов.

Как видно из таблицы 1, достоверно основной возраст дебюта заболевания больных РС Восточного региона приходился на 26—35 лет, Западного региона — на 18—25 лет.

При анализе анамнеза заболевания факторы риска выявлены у 64,38 % жителей Восточного региона (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска, предшествующие дебюту заболевания РС больных Восточного и Западного регионов Украины (% ± m %)

Факторы риска	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
Инфекционные факторы	31,91 ± 5,46	60,61 ± 8,51 P _{B-3} < 0,01
Стресс	27,66 ± 5,23	24,24 ± 7,46
Другие	6,38 ± 2,86	15,15 ± 6,24

Факторы риска у больных Восточного региона включали инфекционные факторы (в том числе наличие хронической или острой вирусной инфекции) — 31,91 % больных, стрессовые ситуации (27,66 % больных), переохлаждение, инсоляция (4,25 % больных), вакцинации (2,13 % больных), хронические заболевания внутренних органов (2,13 % больных), оперативные вмешательства (2,13 % больных), черепно-мозговые и спинальные травмы (4,25 % больных), роды (6,38 % больных), аборт (4,25 % больных). У всех жителей Западного региона выявлены факторы риска в виде предшествующих дебюту острых или обострений хронических инфекций (60,61 % больных), психоэмоционального стресса (24,24 % больных), родов (15,15 % больных). Таким образом, наиболее значимыми факторами в обеих группах являлись инфекционный фактор и стрессовые ситуации, что совпадает с данными литературы.

Наличие предвестников дебюта (по данным анамнеза) выявлено у 24,66 % больных Восточного региона и у 14,19 % пациентов Западного региона. Они характеризовались полиморфизмом, кратковременностью и включали субъективные сенсорные нарушения в виде парестезий, дизестезий, гиперпатий, болевых феноменов, головокружений, шаткости при ходьбе, переходящих онемения и слабости в конечностях, проходящих спинктерных нарушений. Указанные выше симптомы купировались самопроизвольно и длились менее 24 часов, следовательно, как дебют заболевания не расценивались, а свидетельствовали о длительном субклиническом течении процесса.

Темпы развития дебюта у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза представлены в таблице 3.

Таблица 3

Темпы развития дебюта у больных с РТ РС (% ± m %)

Темп развития дебюта	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
Инсультотипный	31,51 ± 5,44	30,30 ± 7,99
Острый	47,95 ± 5,85	54,54 ± 8,67
Постепенный	16,44 ± 4,34	18,18 ± 6,71
Замедленный	4,11 ± 2,32	—

Как видно из таблицы 3, при рецидивирующем течении РС как в первой, так и во второй группе преобладали быстрые темпы развития дебюта — инсультообразный (в течение нескольких часов) и острый (до семи дней); реже встречался постепенный темп развития симптомов дебюта (до одного месяца) и крайне редко — замедленный (более одного месяца). При этом одномоментное появление симптомов дебюта (71,23 % пациентов Восточного региона и 6,06 % больных Западного региона) преобладало над дробным (28,77 % больных Восточного региона и 4,25 % больных Западного региона). Достоверной разницы между группами не выявлено.

У больных Восточного региона моносиндромный и олигосиндромный дебюты значительно превосходили по частоте полисиндромный, в то время как среди больных Западного региона преобладали полисиндромные дебюты (табл. 4), что расценивалось как прогностически неблагоприятный признак. Достоверно преобладали олигосиндромные дебюты среди больных Восточного региона, и полисиндромные — среди больных Западного региона.

Таблица 4
Характер развития дебюта у больных с РТ РС (% ± m %)

Характер развития дебюта	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
Моносиндромный	38,36 ± 5,69	27,27 ± 7,75
Олигосиндромный	47,95 ± 5,85	15,15 ± 6,24 $P_{B-3} < 0,001$
Полисиндромный	13,70 ± 4,02	57,57 ± 8,60 $P_{B-3} < 0,001$

Дебюты с короткой (до 1 месяца) и средней продолжительностью (до 3 месяцев) в обеих группах значительно преобладали над продолжительными (более 3 месяцев) и коррелировали с темпами выхода из дебюта: быстрый выход из дебюта (до 2 недель) встречался значительно чаще, чем средней продолжительности (до 1 месяца) и длительный выход (более 1 месяца).

Показатели продолжительности дебюта у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза представлены в таблице 5.

В обеих группах преобладал средний показатель продолжительности дебюта, также достоверно короткие по продолжительности дебюты преобладали в Восточном регионе по сравнению с Западным.

Таблица 5
Продолжительность дебюта у больных с РТ РС (% ± m %)

Продолжительность дебюта	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
Короткий	39,73 ± 5,73	15,15 ± 6,24 $P_{B-3} < 0,01$
Средний	52,05 ± 5,85	69,17 ± 8,04
Продолжительный	8,22 ± 3,21	15,15 ± 6,24

Показатели темпов выхода из дебюта у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза представлены в таблице 6. В обеих группах преобладал быстрый темп выхода из дебюта, достоверных различий не выявлено.

Таблица 6
Темпы выхода из дебюта у больных с РТ РС (% ± m %)

Темп выхода из дебюта	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
Быстрый	54,79 ± 5,82	57,58 ± 8,60
Средней продолжительности	32,88 ± 5,49	27,27 ± 7,75
Продолжительный	12,33 ± 3,85	15,15 ± 6,24

Выход в полную ремиссию (по данным анамнеза) после дебюта наблюдался у 58,90 % больных Восточного региона и у 57,58 % больных Западного региона. Неполные ремиссии после дебюта наблюдались у 41,10 % больных Восточного региона и у 42,42 % больных Западного региона. Спонтанные ремиссии наблюдались у 23,30 % больных Восточного региона и у 27,27 % больных Западного региона. У 43,84 % пациентов Восточного региона и 42,42 % пациентов Западного региона ремиссия достигалась путем применения метаболической терапии. У остальных пациентов применялись различные варианты глюкокортикостероидной терапии (внутривенное введение методом пульс-терапии, парабальбарные введения при РБН, пероральный прием глюкокортикостероидов).

Клиническая характеристика дебюта пациентов обоих регионов включала в себя поражение всех функциональных систем: поражение зрительного нерва (в виде ретробульбарного неврита), поражения пирамидной, мозжечковой систем, нарушения чувствительности и поражение ствола головного мозга, сфинктерные нарушения.

Частота ведущих синдромов дебюта у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза представлена в таблице 7.

Таблица 7
Частота ведущих синдромов дебюта при РТ РС (% ± m %)

Синдром	Восточный регион (n = 73)	Западный регион (n = 33)
РБН	26,03 ± 5,14	42,42 ± 8,60
Поражения пирамидной системы	28,77 ± 5,29	57,58 ± 8,60 $P_{B-3} < 0,01$
Мозжечковый синдром	27,40 ± 5,22	27,27 ± 7,75
Чувствительные нарушения	32,88 ± 5,49	42,42 ± 8,60
Поражения черепно-мозговых нервов	23,29 ± 4,95	27,27 ± 7,75
Поражения функции тазовых органов	8,22 ± 3,21	27,27 ± 7,75 $P_{B-3} < 0,05$

Как видно из таблицы 7, достоверно чаще у больных Западного региона встречались поражения пирамидной системы и поражения функции тазовых органов по сравнению с больными Восточного региона.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующее заключение.

Более ранний возраст развития дебюта заболевания наблюдался у больных Западного региона по сравнению с больными Восточного региона. Среди факторов риска у пациентов обоих регионов преобладали инфекции и стресс. У пациентов Западного региона преобладали полисиндромные дебюты с быстрым развитием

симптоматики, в то время как у пациентов Восточного региона чаще встречались моно- и олигосиндромные дебюты с быстрым развитием клинической симптоматики. У пациентов Западного региона на этапе дебюта заболевания достоверно чаще встречались пирамидные и сфинктерные нарушения.

Вопрос этиологических, клинических межрегиональных особенностей формирования первичной манифестации заболевания и его течения является важным для усовершенствования терапевтической тактики и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Особливості розсіяного склерозу у Харківському і Львівському регіонах за даними регіональних реєстрів / [Н. П. Волошина, І. Л. Левченко, Т. В. Негреба та ін.] // Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. «Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи», присвяченої 100-річчю кафедри неврології ЛНМУ ім. Д. Галицького. — Львів, 26—28 травня 2005 року. — С. 15—17.
2. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
3. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И. А. Завалишин, В. И. Головкин. — М.: Детская книга, 2000. — 637 с.
4. Рассеянный склероз: Практическое руководство; под ред. Столярова И. Д., Осетрова Б. А. — СПб., ЭЛБИ-СПб., 2002. — 176 с.
5. Andersen, O. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study / Andersen O., Lygner P. E., Bergstrom T. // J. Neurol. — 1993. — Vol. 240. — P. 417—422.
6. Giovannoli, G. Multiple sclerosis and its treatment / G. Giovannoli, D. H. Miller // J. R. Cell physicians Lend. — 1999. — Vol. 33. — P. 315—322.
7. Mohr, D. C. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesion in MS / Mohr D. C., Goodhin D. E., Bacchetti P. // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 55—61.
8. Nyland, H. Multiple sclerosis? / H. Nyland, K. M. Myhr // Tidsskrift for Den Norske Lægeforening. — 1995. — Vol. 115, № 17. — P. 2072—2077.
9. Panitch, H. S. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis / H. S. Panitch // Ann. Neural. — 1999. — Vol. 36. — P. 25—28.
10. Weinshenher, B. G. Epidemiology of multiple sclerosis / B. G. Weinshenher // Neurol. Clin. — 1996. — Vol. 14. — P. 291.

Надійшла до редакції 27.01.10 р.

М. Є. Черненко

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України» (м. Харків)

Особенности формирования дебютов у пациентов з ремитирующим типом течения рассеянного склероза Восточного та Западного регионов Украины

Рассеянный склероз залишається одним з найпоширеніших захворювань нервової системи у світі. Неухильне зростання цього важкого захворювання спостерігається в Україні. Згідно з офіційними даними на 2008 рік зареєстровано більш ніж 18 тисяч хворих на розсіяний склероз. Продовж багатьох років проводиться пошук ймовірних етіологічних, тригерних чинників розсіяного склерозу, вивчаються особливості початку захворювання та його подальшого перебігу, здійснюються спроби прогнозування перебігу захворювання з раннім призначенням адекватної терапії.

Вивчено особливості дебютів розсіяного склерозу у 106 хворих з ремитирующим перебігом Східного та Західного регіонів України, що перебували на лікуванні у ДУ «ІНПН АМН України».

Ключові слова: розсіяний склероз, ремитирующий перебіг, Західний та Східний регіон, дебют захворювання, клінічні особливості.

М. Е. Chernenko

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

Peculiarities of formation of onset in patients with remitting course of multiple sclerosis of Western and Eastern regions of Ukraine

Multiple sclerosis is one of most worldwide diseases of nervous system. Steady increase of this hard disease is observing in Ukraine. According official data in 2008 was registered above 18 thousands of patients with multiple sclerosis. During many years is conducting quest of possible etiological, trigger causes of multiple sclerosis, the peculiarities of the beginning of disease and further course are learning, realizing attempts to make prognosis of course of disease with further application of adequate therapy.

The features of onsets of multiple sclerosis in 106 patients of Western and Eastern regions with remitting course that were in INPN of AMS of Ukraine were learned.

Keywords: multiple sclerosis, remitting course, Western and Eastern regions, onset of disease, clinical features.

УДК 616.89-008.441.13

Андрух П. Г., канд. мед. наук, ассистент кафедры психотерапии ХМАПО, **Андрух Г. П.**, канд. мед. наук, доцент кафедры психотерапии ХМАПО, **Добростомат У. Н.**, канд. мед. наук, врач-психиатр, **Лысенко В. Н.**, врач-психотерапевт (Днепропетровск), **Чумаченко Е. С.**, канд. мед. наук, глав. врач (поликлиника № 8), **Соломко С. Б.**, врач-психотерапевт (поликлиника № 8)
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной помощи,
Харьковская городская поликлиника № 8,
Днепропетровская клиническая больница № 7, поликлиника № 1

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МИРТАСТАДИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ И ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

В статье приведено исследование о применении препарата Миртастадин в комплексной терапии больных зависимостью от алкоголя и психостимуляторов. На примере клинико-психопатологического и экспериментально-психологического методов доказана положительная динамика в лечении больных с аддитивным поведением. Представлена эффективная комбинация психотерапии и психофармакотерапии, имеющая положительные отдаленные результаты.

Ключевые слова: антидепрессанты, аддитивные расстройства, психосоматические нарушения, психотерапия.

Все более актуальной становится проблема аддитивного поведения в Украине. Сохраняется тенденция к увеличению числа лиц с зависимостью от психоактивных веществ и алкоголя [1—4]. Ежегодное количество наркоманов в нашем государстве, по совместным данным МВД и МЗ Украины, увеличивается в среднем на 5—10 % и составляет около 550 тыс., хотя на учете состоит около 160 тыс. наркоманов, зависимых от алкоголя около 900 тыс. человек [10—12]. Несмотря на появление новых медикаментозных препаратов и применение новых и модифицированных методов психотерапии, проблема решается лишь частично. В механизмах формирования алкогольной зависимости участвуют различные системы нейромедиаторной регуляции головного мозга, наиболее важными и значимыми из которых являются дофаминовая, опиоидная, серотонинергическая, ГАМК-ергическая системы [1, 2, 5—8].

Целью исследования являлась разработка оптимальной терапевтической тактики в отношении пациентов с зависимостью от алкоголя и зависимостью от психостимуляторов и оценка клинической эффективности препарата МИРТАСТАДИН у данных пациентов.

Нами было обследовано 48 больных с зависимостью от алкоголя (1-я группа) и 38 больных с зависимостью от психостимуляторов (2-я группа).

Диагностика данных расстройств проводилась на основании критериев МКБ-10 (рубрика F 10 — психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ).

Обследованные находились на стационарном лечении в больнице скорой и неотложной помощи г. Харькова. Пациенты с зависимостью от алкоголя находились на лечении в отделении политравмы и нейрохирургии и имели сопутствующие расстройства, связанные с травмой. А пациенты с зависимостью от психостимуляторов были на лечении в отделении

челюстно-лицевой патологии. В исследование не включались пациенты, уровень абстиненции которых достигал психотического уровня. При выписке из стационара больные проходили амбулаторное лечение в городской поликлинике № 8 г. Харькова.

Увеличение количества больных с патологией челюстно-лицевой области в отделении челюстно-лицевой хирургии является новой тенденцией в соматических осложнениях аддитивного поведения. «Рабочий» диагноз чаще всего звучит как «острый (или обострение хронического) токсический остеомиелит нижней и/или верхней челюсти, флегмоны мягких тканей лица» или «атипическое течение остеомиелита». Ряд пациентов находятся уже в длительной ремиссии (прекратили прием наркотика), но патологические изменения сохраняются.

Эффективность лечения оценивалась в двух группах клинически и патопсихологически в динамике (один раз в неделю и по завершении терапевтического курса).

В комплекс обследования больных входили следующие методы: 1. Клинико-психопатологический метод. 2. Экспериментально-психологический метод с использованием: шкалы Гамильтона; теста дифференциальной самооценки функционального состояния САН (самочувствие, активность, настроение).

Терапевтическая тактика реализовывалась в двух направлениях: медикаментозная терапия — применение психофармакопрепаратов, общеукрепляющих средств, дезинтоксикационных и психотерапия.

Для медикаментозной терапии зависимости традиционно используются следующие группы препаратов: 1) психофармакопрепараты — транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики и «малые» нейролептики; 2) среди общеукрепляющих средств — витамины, витаминные комплексы; 3) из дезинтоксикационных средств — инфузионные растворы, плазмозаменители, адсорбенты, антидоты.

Из психофармакотерапии в нашем исследовании использовался МИРТАСТАДИН (миртазапин), производитель STADA Arzneimittel, Германия, который назначался в дозе от 15 до 30 мг, при необходимости доза повышалась до 45 мг в сутки. Прием препарата осуществлялся однократно, преимущественно в вечернее время, после 18.00.

Миртазапин — относительно новый антидепрессант, появился в Голландии в 1994 году; в США одобрен FDA в 1996 году и является норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом (NaCCA); сегодня используется практически во всех странах мира. Антидепрессивная активность

миртазапина — результат его комбинированного воздействия на норадреналиновую и серотониновую системы. Препарат является антагонистом центральных адренергических альфа₂-ауто- и гетерорецепторов и блокатором постсинаптических серотониновых 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторов, улучшая при этом серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию [4, 5, 10—12].

МИРТАСТАДИН применялся с целью купировать патологическое влечение к психоактивным веществам, для оказания антидисфорического действия, противотревожного эффекта, снотворного, антидепрессивного, и что немаловажно — с точки зрения противорецидивного действия.

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов, при поступлении представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов, при поступлении (общее кол-во больных 2-х групп — 86)

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов	Кол-во больных	%
Нарушения памяти	72	83,7
Нарушение когнитивных функций	82	95,3
Эмоциональные нарушения	84	97,6
Аффективные нарушения	85	98,8
Диссомнии	71	82,5

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов, после лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов, после лечения (общее кол-во больных 2-х групп — 86)

Основные психические нарушения, вызванные зависимостью от алкоголя и психостимуляторов	Кол-во больных	%
Нарушения памяти	45	52,3
Нарушение когнитивных функций	63	73,2
Эмоциональные нарушения	37	43
Аффективные нарушения	32	37,2
Диссомнии	27	31,3

Клиническая динамика основных психических нарушений у исследуемых больных представлена на рис. 1.

Клиническая картина у всех пациентов до начала терапии характеризовалась наличием развернутой картины полиморфного спектра аффективных, эмоциональных, диссомнических расстройств в комплексе с когнитивными и мнестическими нарушениями, характерными для химической зависимости (тревога, чувство внутреннего напряжения, чувство страха, навязчивые мысли об алкоголе или наркотическом средстве,

выраженные соматовегетативные проявления, депрессивные проявления — сниженный фон настроения, ангедония, затруднения при засыпании, поверхностный прерывистый сон с гиперкинезами, снижение пищевого и полового влечения, специфические расстройства памяти, поведения и др.).

Клинические эффекты МИРТАСТАДИНА начинали проявляться уже с первых дней приема и достигали терапевтически значимого уровня к 5—7 дню лечения. Пациенты становились менее напряженными и раздражительными, уменьшалась выраженность тревожных опасений. Больные отмечали, что начинают «потихоньку справляться» с «тягой», навязчивыми мыслями. Постепенно редуцировались тревожные предчувствия, то есть отчетливо проявлялся транквилизирующий эффект препарата с редуцированием в первую очередь когнитивной тревоги. В этот период времени вегетативные проявления не исчезали, но теряли свою актуальность: больные переставали ими тяготиться.

К концу 1—2 недели терапии отмечалось улучшение показателей астенических проявлений, снижение дневной сонливости, нормализация сна. Тревожная симптоматика продолжала редуцироваться: больные становились более активными, работоспособными, расширялся круг интересов, снизилась аффективная насыщенность, появился оптимизм в оценках настоящего и будущего. В этом периоде отчетливо проявлялись сочетание анксиолитического и соматорегулирующего действия.

Это давало возможность избежать полипрагмазии, излишне не «перегружало» организм большим количеством лекарственных средств, что было особенно важным у больных с сопутствующей соматической патологией, получающих дополнительную терапию [10—12].

Сравнительная оценка редукции психопатологической симптоматики у больных в двух группах показала следующее. У пациентов, получавших МИРТАСТАДИН, к 5—7 дню исследования отмечалось улучшение субъективного спектра ощущений, повышалось настроение, увеличивалась активность, нормализовался ночной сон, снижалась тревога. К 10—14 дню терапии наблюдалось ещё более заметное снижение депрессивной, тревожной, астенической и аффективной симптоматики. После 4 недель приёма препарата купировалась соматовегетативная симптоматика, болевые ощущения.

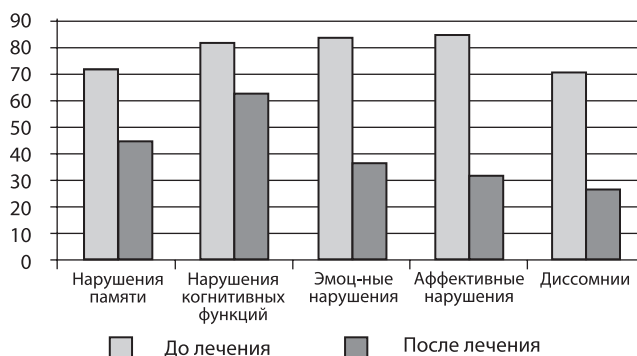


Рис. 1. Клиническая динамика основных психических нарушений у исследуемых больных

Как видно из диаграммы (см. рис. 1), стабильный результат действия МИРТАСТАДИНА наблюдался при всех ведущих психопатологических синдромах. При этом убедительно прослеживалось как антидепрессивное, так и антитревожное действие препарата. Менее существенное снижение показателей в сфере когнитивных и мнестических расстройств, по сравнению с аффективными, диссомническими и эмоциональными нарушениями, говорит о сильном патологическом воздействии психоактивного агента на головной мозг и организм в целом, вызывающее труднообратимые расстройства. Когнитивные и мнестические нарушения требуют длительной медикаментозной и психотерапевтической терапии, которая порой продолжается не только месяцы, а и годы.

Динамика клинического состояния больных по методике Гамильтона представлена на рис. 2.

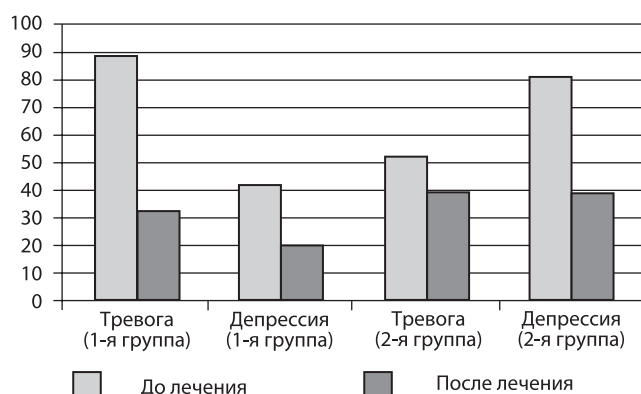


Рис. 2. Динамика клинического состояния больных по методике Гамильтона

По результатам исследования клинического состояния больных по методике Гамильтона (см. рис. 2) видно, что уровень тревоги у пациентов с зависимостью от алкоголя (группа 1) в процессе лечения снизился на 58 %, а депрессии — на 20,8 %. При поступлении тревога была у 89,5 % пациентов, а депрессия — у 41,6 %.

У пациентов с зависимостью от психостимуляторов (группа 2) в процессе лечения уровень тревоги снизился на 37,6 %, а депрессии на 66,5 %. При поступлении тревога была у 52,6 % пациентов, а депрессия у 81,5 %. У пациентов 1-й группы при поступлении преобладал уровень тревоги над депрессией, а у пациентов 2-й группы уровень депрессии преобладал над уровнем тревоги. После терапии существенной разницы не наблюдалось, что свидетельствует об эффективности терапии в отношении как тревоги, так и депрессии.

Характеристика самооценки личности по методике САН, представленная в табл. 3, свидетельствует, что все показатели теста САН (самочувствие, активность и настроение) на первых этапах нахождения пациентов в стационаре значительно снижены по сравнению с нормой. В динамике при применении препарата МИРТАСТАДИН все показатели самооценки достоверно улучшились.

В клинко-фармакологическом спектре действия МИРТАСТАДИНА необходимо выделить наличие выраженного тимоаналептического и анксиолитического действия, максимально быстрое наступление клинического эффекта (уже на 1-й неделе лечения), наличие седативного действия и нормализация сна, что не требует дополнительного назначения транквилизаторов и снотворных, данное положение полностью совпадает с субъективной оценкой больными своего состояния.

Таблица 3

Характеристика самооценки личности по методике САН

Показатели	Самочувствие			Активность			Настроение		
	до лечения	после лечения	% улучшения	до лечения	после лечения	% улучшения	до лечения	после лечения	% улучшения
Полученные показатели	1,82	3,7	68,9	1,95	4,08	48,3	1,34	3,84	63,5
Показатели нормы	5,42			5,04			5,13		

Наше исследование показало эффективность миртастадина в лечении зависимости от психоактивных веществ (алкогольной зависимости и зависимости от психостимуляторов), высокую эффективность при коррекции депрессивных расстройств с тревогой и бессонницей, что практически всегда сопровождают пациентов с зависимостью, быстроту начала действия, отсутствие фармакологических взаимодействий. Миртастадин корректирует сексуальные нарушения (не вызывает снижение либидо, половой слабости), которые часто встречаются у зависимых больных [10—12], а также могут быть вызваны приемом антидепрессантов других групп.

В научных исследованиях неоднократно подтверждалась безопасность миртазапина — отсутствует кардиотоксичность, отсутствует риск развития серотонинового синдрома, отсутствуют сексуальные нарушения, минимальные антихолинергические эффекты [10—12], и наше исследование продемонстрировало безопасность МИРТАСТАДИНА.

При лечении алкогольной зависимости и зависимости от психостимуляторов используют следующие методики психотерапевтического воздействия: 12 шагов (общество анонимных алкоголиков, группа наркозависимых), метод Шичко (биологический, рациональный, информация о вреде алкоголя), метод Рожнова (выработка условного рвотного рефлекса), метод Довженко [1, 2, 5, 6]. Эти методики используют один или несколько методов психотерапии: эмоционально-стрессовую психотерапию, гипнотерапию, реконструктивно-личностную, поведенческую терапию, нейролингвистическое программирование, гештальт-терапию, аналитически ориентированную психотерапию, недирективные методы (трансы по Эриксону) [1, 2, 6, 7, 9]. Нами психотерапия проводилась дифференцированно, с учетом психопатологических и личностных особенностей больных. Использовали гипносуггестивные методики, недирективные трансы, аутогенную тренировку (в том числе транквилизирующие приемы аутогенной тренировки), групповую психотерапию,

ефективно применяли различные методы аверсивной терапии (в том числе модификацию для данного контингента больных — стрессорно-аверсивная терапия Андруха Г. П.) [10—12].

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

МИРТАСТАДИН обладает сбалансированным эффектом, главным компонентом которого является антидепрессивное и анксиолитическое действие (что не требует назначения дополнительных седативных средств).

МИРТАСТАДИН эффективен в терапии зависимости от алкоголя и зависимости от психостимуляторов.

При отсутствии абстинентных проявлений психотического уровня МИРТАСТАДИН может быть рекомендован как монопрепарат из группы психотропных средств для лечения указанных расстройств.

МИРТАСТАДИН эффективен у больных данного контингента, имеющих сопутствующее заболевание (травма, соматические осложнения вследствие токсического действия психоактивного вещества), то есть безопасен.

Терапевтическая доза препарата МИРТАСТАДИН оптимальна в количестве 15—30 мг в сутки в течение 2—3-х месяцев с последующим переводом на поддерживающие дозы до 6—9—12 месяцев.

МИРТАСТАДИН обладает «противорецидивным» действием, отдаленные результаты показывают снижение риска возобновления приема психоактивных веществ

МИРТАСТАДИН удобен в использовании как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Оправданным и эффективным является сочетание психотерапии и психофармакотерапии.

Список литературы

1. Психотерапия / [Б. В. Михайлов, С. И. Табачников, И. С. Витенко, В. В. Чугунов]. — Харьков: ОКО, 2002. — 768 с.
2. Сосин, И. К. Наркология / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Коллегиум, 2005. — 800 с.
3. Карвасарский, Б. Д. Неврозы / Б. Д. Карвасарский. — М.: Медицина, 1990. — 572 с.
4. Сосин, И. К. Новые подходы к комплексной детоксикационной терапии в наркологии / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Материалы конф. Довженковские чтения: Лечение и реабилитация лиц, зависимых от психоактивных веществ. — Харьков, 2006. С. 156—157.
5. Авруцкий, Г. Я. Лечение психических больных / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. — М.: Медицина, 1988.
6. Марута, Н. О. Сучасні форми депресивних розладів (клініко-психопатологічні закономірності формування) / Н. О. Марута, В. Д. Мішиєв // Архів психіатрії. — 2001. — № 4(27). — С.76—80.
7. Напреевко, О. К. Депресії та тривога в загальномедичній практиці (соціальні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти) / О. К. Напреевко // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2002. — № 1. — С. 7 — 12.
8. Мосолов, С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. — СПб., 1995. — 568 с.
9. Клиническое руководство по психиатрической помощи в практике семейного врача: информационно-скрининговый пакет. — К., 2000. — С. 66, 241.
10. Андрух, Г. П. Терапевтическая тактика в отношении больных с зависимостью от психостимуляторов / Г. П. Андрух, П. Г. Андрух, У. Н. Добростомат // Матеріали наук.-практ. конф. Психічні і соматичні розлади психогенного походження. Харків, клін. сан. «Курорт Берміводи» 29—30.10.2009. — С. 14—15.
11. Особенности ведения хирургических больных с синдромом зависимости / [Г. П. Андрух, Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий и др.] // Харківська хірургічна школа. — № 4.1(36) 2009. — С. 329—330.
12. Михайлов, Б. В. Применение препарата Афобазол для лечения тревожно-депрессивных расстройств / Б. В. Михайлов, П. Г. Андрух / Український вісник психоневрології. — Т. 16, вип. 3—4 (56—57). — 2008. — С. 49—52.

Надійшла до редакції 12.01.10 р.

П. Г. Андрух, Г. П. Андрух, У. Н. Добростомат, В. Н. Лисенко, Е. С. Чумаченко, С. Б. Соломко

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної
допомоги, Харківська міська поліклініка № 8,
Дніпропетровська клінічна лікарня № 7, поліклініка № 1

Застосування препарату Міртастадин в комплексній терапії хворих із залежністю від алкоголю і залежністю від психостимуляторів

У статті наведено дослідження про застосування препарату МИРТАСТАДИН у комплексній терапії хворих на залежність від алкоголю і психостимуляторів. На прикладі клініко-психопатологічного та експериментально-психологічного методів доведена позитивна динаміка в лікуванні хворих з аддиктивною поведінкою. Показана ефективна комбінація психотерапії і психофармакотерапії, що має позитивні віддалені результати.

Ключові слова: антидепресанти, аддиктивні розлади, психосоматичні порушення, психотерапія.

P. Andrukh, G. Andrukh, U. Dobrostomat, V. Lysenko, E. Chumachenko, S. Solomko

Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education,
Kharkiv city clinical hospital of quick and urgent Help,
Kharkiv city polyclinic № 8,
Dnipropetrovsk clinical hospital № 7, polyclinic № 1

An usage Mirtastadin in complex therapy for patients with alcoholic and psychostimulant dependences

In the article research over is brought about application of preparation of MIRTASTADIN in complex therapy of patients with addiction. On the example of clinic-psychopathological and experimentally-psychological methods a positive dynamics is well-proven in treatment of patients with addiction. Shown effective combination of psychotherapy and psychopharmacotherapy, that has positive remote results.

Keywords: antidepressants, addictive disorders, psychosomatic disorders, psychotherapy.

Н. В. Бездетко, канд. фарм. наук, проф.,

Е. А. Мэндрик, менеджер по фармакоэкономике компании Янссен-Силаг в Украине
 Национальный фармацевтический университет (г. Харьков),
 Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого (г. Львов)

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МОДЕЛЬ ЗАТРАТЫ — ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Целью данного исследования был сравнительный фармакоэкономический анализ применения инъекционной формы рисперидона пролонгированного действия и оральных атипичных антипсихотиков оланзапина и кветиапина. Метод «затраты — эффективность», примененный в данной работе, позволил сравнить прямые затраты, связанные с лечением больных каждым из трех препаратов, и эффективность лечения, выраженную в количестве больных без обострения на протяжении года. Результаты исследования убедительно доказывают экономические преимущества рисперидона ПДИ в сравнении с таблетированными атипичными антипсихотиками. Расчетный коэффициент «затраты — эффективность» показывает, что для получения в течение года равного количества больных шизофренией без обострений финансовые затраты при лечении рисперидоном ПДИ минимум в 2,4 раза меньше, чем при альтернативных пероральных антипсихотиках. Наиболее существенными факторами, позволившими снизить затраты на терапию, оказались длительность и частота госпитализации, которые значительно снижаются при переводе пациентов на препарат Рисполепт® Конста. Несмотря на то, что наилучшие результаты клинической эффективности достигаются при удержании пациента на данном препарате более 12 месяцев лечения, даже при длительности наблюдения 1 год клинко-экономические преимущества рисперидона ПДИ очевидны.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, затраты — эффективность, атипичные антипсихотики, рисперидон ПДИ.

Шизофрения — тяжелое психическое расстройство, которое характеризуется серьезными искажениями мышления, восприятия и неадекватными эмоциями и приводит к высокому уровню инвалидности [1]. Это одно из наиболее распространенных психических заболеваний, затраты на лечение которого в странах с развитой экономикой достигают 1,5—3 % общих расходов на здравоохранение [2]. Так как проявления негативной симптоматики чаще всего обнаруживают в старшем подростковом возрасте или ранней юности, шизофрения становится не только значительным социальным, но и экономическим бременем для общества [3]. Существенные финансовые издержки, ассоциированные с шизофренией, связаны как с высокими прямыми расходами на лекарственные препараты, госпитализацию и пребывание больного в стационаре, так и с потерями вследствие частичной или полной инвалидности, снижения трудоспособности, а также необходимости в социальной опеке со стороны родственников.

Терапевтический подход к симптомам шизофрении базируется на фармакологических методах лечения, которые включают традиционные антипсихотики и атипичные препараты, имеющие по сравнению с первыми ряд преимуществ, обладая лучшей эффективностью и безопасностью [4—8]. В отличие от классических антипсихотиков, атипичные антипсихотики в терапевтических дозах не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных нарушений. При этом, как и в традиционной терапии, приверженность пациентов лечению остается определяющим фактором в эффективности лекарственной терапии [9—11]. Обеспечить высокую комплаентность пациентов лечению поможет назначение атипичных антипсихотических средств в инъекционных лекарственных формах пролонгированного действия [8, 12—14]. Одна инъекция в 2—4 недели устраняет необходимость ежедневного приема таблетированных форм пациентом, что не только способствует соблюдению режима лечения, но и облегчает лечащему врачу контроль за соблюдением режима лечения.

Основным фактором, ограничивающим широкое применение инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия в клинической практике, является относительно высокая стоимость препаратов. В то же время, проведенный в ряде зарубежных стран

(США, Канада, Бельгия, Германия, Франция) фармакоэкономический анализ использования инъекционной формы рисперидона пролонгированного действия (ПДИ) у пациентов с шизофренией убедительно показал экономическую целесообразность применения данного препарата [11, 14—19].

Целью данного исследования — сравнительный фармакоэкономический анализ применения инъекционной формы рисперидона пролонгированного действия (препарат «Рисполепт® Конста», порошок для приготовления суспензии, 25 мг флакон, производитель Janssen Pharmaceutica, Бельгия) и оральных атипичных антипсихотиков — оланзапин (препарат «Зипрекса®», таблетки 10 мг № 28, производитель Eli Lilly, Великобритания), кветиапин (препарат «Сероквел®», таблетки 200 мг № 60, производитель AstraZeneca, Великобритания).

Целевая исследуемая популяция включала пациентов с диагнозом хроническая шизофрения, ранее перенесших рецидив, требующих госпитализации.

Фармакоэкономический анализ проведен методом «затраты — эффективность» с применением моделирования с помощью построения дерева решений. «Затраты — эффективность» (cost-effectiveness analysis) — фармакоэкономический метод, который сравнивает как стоимость альтернативных медицинских технологий, так и их эффективность. По этому методу для каждой альтернативной медицинской технологии рассчитывается коэффициент эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER), который показывает стоимость единицы эффективности, соответствующую выбранному в фармакоэкономическом исследовании критериям эффективности лечения. При этом достижения большей экономической эффективности позволяет добиться технология с наименьшим CER.

Расчеты проводят по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где DC — прямые затраты (включают оплату диагностических мероприятий, медикаментозного лечения, зарплату медицинских работников);

IC — непрямые затраты (связаны с экономическим ущербом от снижения занятости пациента в трудовом процессе и/или его преждевременной смертью);

Ef — результаты лечения, выраженные в единицах соответственно выбранным критериям эффективности терапии.

В нашем исследовании в качестве критерия эффективности было выбрано число больных, у которых в результате лечения удается добиться отсутствия рецидивов заболевания в течение года, что напрямую зависит от комплаентности пациента.

В связи с отсутствием для оценки не прямых затрат надлежащего инструмента, адаптированного к Украине, при проведении расчетов учитывались только прямые затраты на лечение.

«Дерево решений» (decision tree) — метод математического моделирования клинических ситуаций, когда сопоставляются последствия для больного и экономические затраты, которые могут возникнуть вследствие выбора одной из альтернативных медицинских технологий. При проведении анализа решений сложный процесс (лечение заболевания) разбивают на отдельные блоки, чтобы более детально проанализировать каждый из них. Графически блоки изображают в виде фрагментов (ветвей) «дерева решений».

При построении модели использованы данные, полученные из опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований, представленных в электронной базе данных PubMed. Также учитывались результаты опубликованных фармакоэкономических исследований и систематических обзоров [11, 12, 19—21], мнение клинических экспертов при необходимости адаптации данных в соответствии со схемами лечения, принятыми в Украине.

Принимались следующие допущения. Пациенты

включаются в исследование в период обострения. На консультации им назначается лечение рисперидоном ПДИ, оланзапином или кветиапином. Период определения ответа на лечение ограничивается 6 неделями (допущение основано на параметрах рандомизированных клинических исследований). Далее в течение года пациенты получают один из трех препаратов. При этом они могут нарушать режим приема препарата (некомплаентные пациенты) либо полностью следовать схеме лечения (комплаентные). В любом случае пациент может остаться в стабильном состоянии или у него может случиться обострение. Ветви дерева решений для всех трех антипсихотических препаратов идентичны друг другу.

Значения исходных клинических параметров

Клинические параметры модели включали: ответ пациента на лечение (30 % и более изменения по шкале PANSS), приверженность пациентов к лечению, частоту обострений и их продолжительность. Побочные эффекты целевой терапии не учитывались в связи со сложностью определения затрат на лечение экстрапирамидного синдрома и значительного прибавления массы тела как наиболее типичных нежелательных реакций на прием антипсихотических препаратов [11, 21, 22].

Данные о соблюдении пациентами режима терапии и схемы лечения получены из результатов рандомизированного клинического исследования CATIE [22] и международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования e-STAR [23—26] и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Приверженность пациентов лечению различными антипсихотическими препаратами

Препарат (торговое наименование)	Приверженность пациентов к лечению		Продолжительность комплаентности, мес.	Источник данных
	комплаентны, %	некомплаентны, %		
Оланзапин (Зипрекса®)	36	64	9,2	[22]
Кветиапин (Сероквель®)	18	82	4,6	[22]
Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™)	90	10	11,6	[23—26]

По данным J. Peter частота обострений шизофрении среди некомплаентных пациентов более чем в 3 раза выше, чем среди комплаентных и составляет соответственно 75 % и 24 % в год [27]. Частота госпитализаций больных при лечении Рисперидоном ПДИ значительно зависит от длительности лечения препаратом и варьирует от 17,6 % в первые несколько месяцев после смены схемы лечения до 7,5 % после 12 месяцев лечения [26, 28], составляя в среднем на протяжении первого года лечения инъекционной терапией 13,7 % [26].

Процент госпитализированных пациентов, получающих терапию оланзапином и кветиапином, взят из рандомизированного клинического исследования CATIE [22].

По данным МОЗ Украины, средняя продолжительность госпитализации пациентов с диагнозом «шизофрения» в нашей стране составляет 82,8 дня [29]. Длительность пребывания в стационаре пациентов, принимающих препарат «Рisperидон ПДИ Конста™», рассчитана на основе Российского исследования e-STAR [30], согласно результатам которого прием данного препарата позволяет снизить длительность госпитализации в 5 раз. Длительность пребывания в стационаре комплаентных пациентов, получавших лечение другими пероральными атипичными антипсихотиками, получена из результатов исследования G. P. McEvoy с соавт., согласно которому

длительность госпитализации у комплаентных пациентов была на 62,5 % ниже, чем у тех, кто не полностью соблюдал схему лечения [31].

Согласно исследованию A. Leal с соавт., для пациентов, принимающих терапию рисперидоном ПДИ, сократилась не только длительность госпитализации, но и необходимость в консультациях специалистов (с 70 % до 30 % пациентов) [28]. Количество консультаций у этих больных не отличалось от такового у пациентов, не нуждающихся в госпитализации, и составило в среднем 2,6 в год [12].

Идентично международным фармакоэкономическим исследованиям [12, 20], предполагалось, что у пациентов, прервавших лечение в течение первых 6 недель в связи с низкой эффективностью терапии, имеет место дополнительное обострение, требующее госпитализации и еще одно, поддающееся лечению амбулаторно. Согласно данным литературы, в связи с низкой эффективностью прекратили лечение 31 % пациентов, принимавших кветиапин [32], 15 % — оланзапин [33], и 5,5 % — рисперидон ПДИ [30].

Данные о характере течения заболевания у пациентов с шизофренией, получающих лечение различными антипсихотическими препаратами, представлены в таблице 2.

Таблиця 2

Течение заболевания у пациентов с шизофренией, получающих лечение различными антипсихотическими препаратами

Препарат (торговое наименование)	Доля госпитализированных больных, %		Длительность пребывания в стационаре, дни		Источник данных
	комплаентные	некомплаентные	комплаентные	некомплаентные	
Оланзапин (Зипрекса®)	11	75	31,1	82,8	[18, 23]
Кветиапин (Сероквель®)	20	75	31,1	82,8	[18, 23]
Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™)	13,7	75	16,4	82,8	[22, 23,30]

Значения исходных экономических параметров

Стоимость препаратов для целевой и сопутствующей терапии определялась как средневзвешенная цена на основании цен дистрибьютора БАДМ в регионах Украины по состоянию на 09.10.09 по данным базы Морион (<http://www.pharmbase.com.ua>).

Затраты на целевую терапию (табл. 3) были рассчитаны исходя из стоимости упаковки препаратов и соответствующих режимов их применения, аргументированных результатами клинических исследований [22—26, 34—38].

Таблиця 3

Затраты на целевую лекарственную терапию различными антипсихотиками

Препарат	Режим дозирования	Цена, грн	Стоимость суточной дозы, грн
Оланзапин (Зипрекса®)	20 мг/сутки	2029,89	145,0
Кветиапин (Сероквель®)	600 мг/сутки	1308,34	65,4
Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™)	25 мг/2 недели	1579,45	103,8

Так как существенной разницы, влияющей на экономический исход, в назначении сопутствующей терапии нет, затраты на сопутствующую терапию в расчеты не включались.

Стоимость госпитализации больных шизофренией (145 грн/сутки) рассчитана на основании данных о финансировании Коммунального учреждения Киевского областного совета «Областное психиатрически-наркологическое медицинское объединение» за 2008 год. Средняя стоимость консультаций специалистов (51 грн/час) рассчитана в соответствии с Приказом Министерства труда и социальной политики Украины и Министерства Охраны здоровья Украины № 308/519 от 05.10.2005.

Прогнозируемые результаты лечения пациентов с диагнозом шизофрения одним из трех атипичных антипсихотиков представлены на рисунках 1—3. В графическом виде результаты моделирования позволяют четко определить количество пациентов с определенным результатом в конце периода наблюдения. Возможны четыре варианта развития событий — три нежелательные и один желательный. Нежелательные — отсутствие ответа; обострение, требующее непродолжительной госпитализации; обострение, требующее длительной госпитализации. Желательный — отсутствие рецидивов в течение всего периода наблюдения. Представленные данные (см. рис. 1—3) убедительно свидетельствуют о существенно большей клинической эффективности рisperидона ПДИ по сравнению с альтернативными препаратами — число пациентов с желательным результатом лечения в группе пациентов, принимавших рisperидон ПДИ, существенно выше.

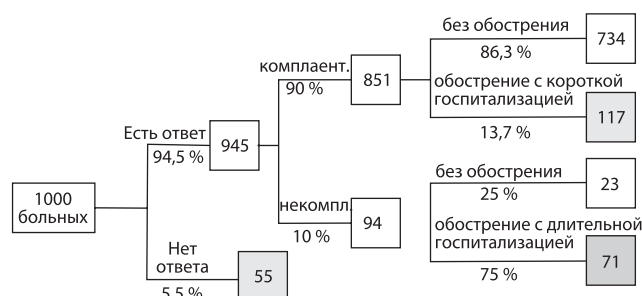


Рис. 1. Прогнозируемые результаты лечения больных шизофренией рisperидоном ПДИ

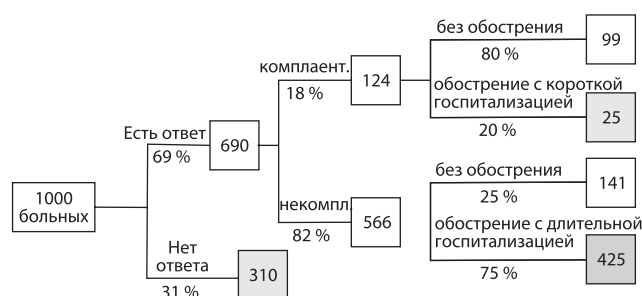


Рис. 2. Прогнозируемые результаты лечения больных шизофренией кветиапином

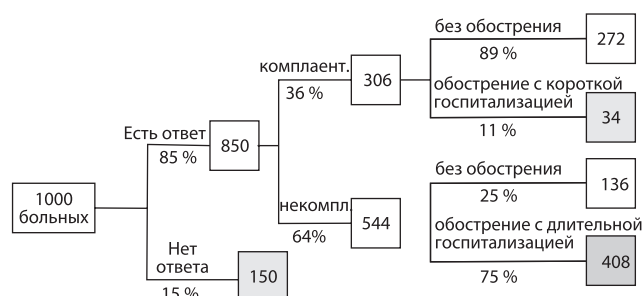


Рис. 3. Прогнозируемые результаты лечения больных шизофренией оланзапином

В соответствии с описанными выше значениями экономических параметров с учетом количества пациентов, имеющих тот или иной вариант развития заболевания, на фоне лечения проведен расчет затрат, необходимых для лечения 1000 пациентов, и средняя стоимость затрат, необходимых для лечения одного пациента в течение одного года по каждой из трех альтернативных схем лечения. На следующем этапе исследования рассчитана удельная эффективность затрат для каждой стратегии лечения — коэффициент CER (стоимость 1 больного без обострения в течение года). Результаты расчета представлены в таблице 4.

Таблиця 4

Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа применения различных антипсихотиков у больных шизофренией

Препарат	Средние затраты на лечение 1 пациента в течение года, грн	Число больных без обострения в течение 1 года	CER (стоимость 1 больного без обострения в течение года), грн
Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™)	42 298	757	55 876
Оланзапин (Зипрекса®)	55 760	408	136 667
Кветиапин (Сероквель®)	33 157	240	138 157

Как видно из представленных в таблице 4 данных, наименьшие затраты на лечение 1 больного в течение года имеют место при лечении кветиапином (препаратом Сероквель®), наибольшие — при лечении оланзапином (препарат Зипрекса®). Рисперидон (препарат Рисполепт® Конста™) по этому показателю превосходит кветиапин, но уступает оланзапину. В то же время, клиническая эффективность рисперидона в соответствии с выбранным критерием существенно выше, чем у препаратов сравнения. Число больных шизофренией, у которых в течение года можно избежать обострения заболевания при лечении рисперидоном, в 1,85 раза больше, чем при лечении оланзапином, и в 3,1 раза больше, чем при лечении кветиапином.

Расчетный удельный коэффициент затрат (CER) убедительно показывает, что большая клиническая эффективность препарата рисперидон сочетается с его явными экономическими преимуществами — величина CER у него ниже более чем в 2,4 раза, чем у препаратов сравнения. Другими словами, финансовые затраты для получения в течение года равного количества больных шизофренией, у которых возможно избежать обострения, при лечении рисперидоном минимум в 2,4 раза ниже, чем при лечении альтернативными препаратами.

Наиболее существенным фактором, позволившими снизить затраты на терапию, оказались длительность и частота госпитализации, которые значительно снижаются при переводе пациентов на препарат Рисполепт® Конста. Несмотря на то, что наилучшие результаты клинической эффективности достигаются при удержании пациента на данном препарате более 12 месяцев лечения (частота госпитализаций 7,5 %) [22, 24], даже при длительности наблюдения 1 год клинико-экономические преимущества рисперидона ПДИ очевидны.

Так как среднесуточная дозировка оланзапина, применяемая для лечения пациентов с диагнозом шизофрения в украинской клинической практике, отличается от европейской, а также от данных рандомизированных клинических исследований, мы пересчитали изменение затрат на терапию и показателя стоимости — эффективность, в случаях, когда пациенту назначено 10 мг/сутки препарата Зипрекса®. При этом общие затраты на лечение составят 32 026 грн на одного пациента, а коэффициент «затраты — эффективность» — 78 496 грн, что почти в полтора раза больше, чем при лечении больных рисперидоном ПДИ.

Количество пациентов без обострения, выбранное критерием эффективности данной модели, является

показателем эффективности не только на индивидуальном (эффективность лечения пациентов), но и на системном уровне (эффективность распределения ресурсов больницы). При ограниченном финансировании лечебных учреждений важно избегать ненужных трат ресурсов больницы для достижения их оптимального использования.

Несмотря на тот факт, что данный анализ основывался на лучших доступных клинических и экономических данных, полученных в результате широкомасштабных рандомизированных исследований, определенные методологические ограничения должны учитываться. Такими лимитирующими факторами являются ограниченный период наблюдения (1 год), отсутствие прямых сравнительных исследований по всем трем препаратам, различия в финансировании лечебных учреждений, а соответственно и в стоимости койко-дня, отличия в длительности госпитализации больных в разных регионах Украины, учет исключительно прямых медицинских затрат в модели. Анализ информации, приведенной в литературных источниках, показал, что преобладающая роль в структуре затрат на лечение больных хронической шизофренией принадлежит непрямым затратам, связанным со снижением трудоспособности, необходимости в уходе и наблюдении со стороны родственников [12, 20]. Можно предположить, что реальная экономическая эффективность препарата Рисполепт® Конста еще выше, так как увеличение количества стабильных дней пациентов ведет к прямому уменьшению не только прямых, но и не прямых затрат.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей о клинической и экономической эффективности рисперидона ПДИ [12, 20, 21].

Существенно повысить эффективность лечения позволяют высокая комплаентность пациентов при применении данного препарата и возможность строгого контроля инъекционной терапии со стороны врачей. Высокая клиническая эффективность делает оправданными финансовые затраты на лечение, так как в абсолютном большинстве случаев (757 из 1000) финансовые затраты на препарат приводят к достоверному клиническому результату — безрецидивному течению заболевания. Таким образом, несмотря на кажущуюся, на первый взгляд, высокой стоимостью упаковки рисперидона ПДИ, стоимость полученного лечения этим препаратом существенно ниже, чем у альтернативных препаратов (рис. 4).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Применение рисперидона ПДИ в качестве препарата первой линии терапии больных хронической шизофренией за счет высокой приверженности пациентов лечению и повышения контроля за соблюдением режима терапии со стороны врача позволяет существенно уменьшить обострения заболевания по сравнению с оланзапином и кветиапином (соответственно в 1,85 и 3,1 раза).

2. Финансовые затраты, необходимые для достижения безрецидивного течения заболевания в течение года, при использовании рисперидона ПДИ практически в 2,5 раза ниже, чем таблетированных атипичных антипсихотиков оланзапина и кветиапина.



3. Применение рисперидона ПДИ в качестве препарата первой линии терапии больных шизофренией является клинически и экономически целесообразным. Так как критическим показателем оптимального результата лечения больных хронической шизофренией является длительность медикаментозной терапии, применение рисперидона ПДИ в широкой клинической практике позволит не только повысить результаты лечения, но и существенно сократить финансовые затраты на лечение больных.

Список литературы

1. Сыропятов О. Г. Современное лечение шизофрении / О. Г. Сыропятов. — Режим доступа: <http://neuro.health-ua.com/article/33.html>
2. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia / [Tarricone R., Gerzeli S., Montanelli R. et al.] // Health Policy. — 2000, 51: 1—18.
3. World federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia / [Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al.] // World J. Biol. Psychiatry. — 2005; 6(3): 132—91.
4. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine / [Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.] // Arch Gen Psychiatry. — 1988; 45: 789—96.

5. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs / [Miyamoto S., Duncan G. E., Marx C. E., Lieberman J. A.] // Mol Psychiatry. — 2005; 10: 79—104.

6. Каледа В. Г. Место рисперидона в современной психофармакотерапии — электронный ресурс, доступ с экрана — <http://medi.ru/Doc/a0210101.htm>

7. Кутько, И. И. Показатели энергетического метаболизма и уровень «средних молекул» у больных параноидной шизофренией с наличием терапевтической резистентности при лечении рисполептом и галавитом / Кутько И. И., Фролов В. М., Рачкаускас Г. С. // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — № 1 (18), 2008.

8. Досвід використання Рисполепту Конста в лікуванні ендогенних психозів / [Г. М. Зільберблат, М. Є. Тімен, О. А. Єршова и др.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — № 2 (14), 2008.

9. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia / [Thieda P., Beard S., Richter A. et al.] // Psychiatr. Serv. — 2003 Apr; 54(4): 508—16.

10. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia / Keith S. J., Pani L., Nick B. et al. // Ibid. — 2004 Sep; 55(9): 997—1005.

11. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample: the National Comorbidity Survey / [Kendler K. S., Gallagher T. J., Abelson J. M. et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 1996 Nov; 53 (11): 1022—31

12. Cost-effectiveness model of long-acting Risperidone in schizophrenia in the US / Edwards N. C., Rupnow M., Pashos C. L., Botteman M. F.] // Pharmacoeconomics. — 2005; 23(3): 299—314.

13. Curran, M. P. Management of schizophrenia: defending the role of long-acting injectable Risperidone / M. P. Curran, G. M. Keating // Dis Manage Health Outcome. — 2006; 14(2): 107—125.

14. Neuroleptic noncompliance in schizophrenia / [Weiden P. J., Dixon L., Frances A. et al.]. In: Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology: schizophrenia research. Vol. 1 / Tamming C. A., Schulz S. C., editors. — New York: Raven Press, 1991: 285—96.

15. Haycox, A. Pharmacoeconomics of long-acting Risperidone: results and validity of cost-effectiveness models / A. Haycox // Pharmacoeconomics. — 2005; 23 Suppl. 1: 3—16.

16. Long-acting Risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis / [De Graeve D., Smet A., Mehnert A. et al.] // Ibid. — 2005; 23 Suppl. 1: 35—47.

17. Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care setting: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation [in French] / [Llorca P. M., Miadi-Fargier H., Lancon C. et al.] // Encephale. — 2005 Mar-Apr 30; 31 (2): 235—46.

18. Modeling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada / [Chue P. S., Heeg BMS, Buskens E. et al.] // Pharmacoeconomics. — 2005; 23 Suppl. 1: 62—74.

19. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypic and conventional depot formulations in Germany / [Laux G., Heeg BMS, Van Hout B. A. et al.] // Ibid. — 2005; 23 Suppl. 1: 49—61.

20. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study / [Geitona M., Kousoulakou H., Ollandezos M., Athanasakis K. et al.] // Annals of General Psychiatry. — 2008; 7(16). Retrieved on <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/7/1/16>.

21. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией / [Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Омеляновский В. В., Бекетов А. С. и др.]. // Качественная клиническая практика. — 2006; 2: 60—71.

22. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / [Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P. et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005; 353: 1209—1223.

23. Olivares J. M., Rodriguez A., Povey M., Diels J., Jacobs A. on behalf of the e-STAR study group. 6-month follow-up from the electronic-Schizophrenia Adherence Treatment Registry (e-STAR) of patients in Spain who were initiated to Risperidone Long-Acting Injection (RLAI) // 9th ISPOR European Congress, Copenhagen, Denmark, 28–31 October 2006. e-STAR Spain cohort, Draft 1, 09 June 06.

24. Treatment retention with risperidone long acting injection (RLAI) in European patients with schizophrenia: 12-month interim results from electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) / [Olivares J. M., Peuskens J., Pecenkaj J. et al.] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 10th annual European Congress, 20—23 October 2007, Dublin, Ireland. Abstract PMH9.

25. Relapse prevention and effectiveness in schizophrenia with risperidone long-acting injectable (RLAI) versus quetiapine / Medori R., Wapenaar R., de Arce R. et al.] Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, May 2008, Washington DC, USA.

26. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: Results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) / Olivares J. M., Rodriguez-Morales A., Diels J. et al.] // European Psychiatry. — (2009).

27. Peter, J. Weiden and Mark Oltson Cost of Relapse in Schizophrenia / J. Peter // Schizophrenia Bulletin. — 1995, 21(3): 419—429.

28. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting injectable risperidone / [Leal A., Rosillon D., Mehnert A. et al.] // Pharmacoepidemiol Drug Saf. — 2004 Nov; 13(11): 811—816.

29. Министерство охраны здоровья Украины, 2008. Данные по средней длительности госпитализации пациентов с диагнозом шизофрении в Украине.

30. Gurovich, I. Ya. Risperidone long-acting injectable (RLAI) in the treatment of schizophrenia: 9-month preliminary results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in Russia / I. Ya. Gurovich, E. B. Lyubov, K. A. Maslova // Issued: 2nd European Conference on Schizophrenia Research (ECSR), Berlin, Germany, Sept. 21—23, 2009.

31. McEvoy, J. P. Differences in the Nature of Relapse and Subsequent Inpatient Course between Medication-Compliant and Noncompliant

Schizophrenic Patients / McEvoy, J. P., Howe, A. C., Hogarty, G. E. // Journal of Nervous & Mental Disease. — 1984. 172(7): 412—416.

32. Arvanitis, L. A. Multiple fixed doses of «Seroquel» (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo / L. A. Arvanitis, B. G. Miller // Biol. Psychiatry. — 1997; 42: 233—246.

33. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine in the Prevention of Psychotic Relapse / [Beasley C. M., Sutton V. K., Hamilton S. H., Walker D. J.] // Journal of Clinical Psychopharmacology. — 2003; 23(6).

34. Carter C., Stevens M., Durkin M. Effects of risperidone therapy on the use of mental health care resources in Salt Lake County, Utah. // Clin. Ther. 1998 Mar-Apr; 20 (2): 352—63.

35. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine and haloperidol / [Coley K. C., Carter C. S., DaPos S. V. et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 1999 Dec; 60 (12): 850—6.

36. Svarstad, B. L. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs / Svarstad B. L., Shireman T. I., Sweeny J. K. // Psychiatr. Serv. — 2001 Jun; 52 (6): 805—11.

37. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study / Dossenbach M., Arango-Davila C., Silva Ibarra H. et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 2005, 66: 1021—1030.

38. Möller H. Long-Acting Injectable Risperidone for the Treatment of Schizophrenia Clinical Perspectives / H. Möller // Drugs. — 2007; 67 (11): 1541—1566.

Надійшла до редакції 16.02.10 р.

Н. В. Бездетко, О. А. Мендрик

Національний фармацевтичний університет (м. Харків),
Львівський національний медичний університет
ім. Д. Галицького (м. Львів)

Фармакоекономічні дослідження атипичних антипсихотиків у хворих на шизофренію: модель витрати — ефективність

Метою цього дослідження був порівняльний фармакоекономічний аналіз застосування ін'єкційної форми рисперидону пролонгованої дії та оральних атипичних антипсихотиків оланзапін і кветіапін. Метод «витрати — ефективність», використаний в даній роботі, дозволив порівняти прямі витрати, пов'язані з лікуванням хворих кожним з трьох препаратів, та ефективність лікування, виражену у кількості хворих без загострення протягом року. Результати дослідження переконливо доводять економічні переваги рисперидону ПДІ у порівнянні з таблетованими формами атипичних антипсихотиків. Розрахунковий коефіцієнт «витрати — ефективність» показує, що для одержання протягом року рівної кількості хворих на шизофренію без загострень, фінансові витрати при лікуванні рисперидоном ПДІ мінімум в 2.4 рази менше, ніж при застосуванні альтернативних пероральних антипсихотиків. Найбільш істотними факторами, що дозволили знизити витрати на терапію, виявилися тривалість та частота госпіталізації, що значно знижуються при переведенні пацієнтів на препарат Рисполепт® Конста. Незважаючи на те, що найкращі результати клінічної ефективності досягаються при утриманні пацієнта на даному препараті більше 12 місяців лікування, навіть при тривалості спостереження 1 рік клініко-економічні переваги рисперидону ПДІ очевидні.

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, витрати — ефективність, атипичні антипсихотики, рисперидон ПДІ.

N. V. Besdetko, Ye. A. Mendrik

National pharmaceutical University (Kharkiv),
Lviv National medical University
named after D. Halytsky (Lviv)

A pharmacoeconomic study of atypical antipsychotics in patients with schizophrenia: a model of expenses — efficacy

The purpose of this study was a comparative pharmacoeconomic analysis of injectable long-acting risperidone and oral atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine. Cost-effectiveness analysis applied in this study allowed to compare the direct costs associated with treating patients with each of the three drugs, as well as treatment efficacy, expressed as number of patients without exacerbation during the year. The results demonstrate convincingly the economic benefits of risperidone LAI in comparison with atypical antipsychotics in palletized form. Calculated cost-effectiveness ratio shows that to obtain an equal number of schizophrenic patients without exacerbations within one year, the financial costs in the treatment with risperidone LAI is at least 2.4 times less than during treatment with the alternative oral antipsychotic. The most significant factors to lower cost of therapy were the duration and frequency of hospitalization, which are significantly reduced when transferring patients to the drug Rispolept® Consta. Despite the fact that the best results of clinical efficacy are achieved while keeping the patient on this drug for more than 12 months of treatment, even with the duration of observation for 1 year, clinical and economic benefits of risperidone LAI are obvious.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness, second generation antipsychotics (SGA), risperidone LAI.

Т. Г. Ветрила, канд. мед. наук

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕЙНЫХ РОЛЕЙ И РОДИТЕЛЬСКО-ДЕТСКИХ ОТНОШЕНИЙ В СЕМЬЯХ, ВОСПИТЫВАЮЩИХ РЕБЕНКА С НАРУШЕНИЕМ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

На основе анализа семейных ролей и родительско-детских отношений в 200 семьях, в которых воспитывается ребенок с нарушением психического развития, в зависимости от супружеской конфликтности семьи, установлены четыре варианта отношения к семейным ролям и родительско-детских отношений: от максимально неблагоприятного (с третьим уровнем супружеской конфликтности) до благополучного (с супружеской сплоченностью вокруг состояния здоровья ребенка). Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения феномена функционирования семьи, которая воспитывает ребенка с нарушением психического развития, на основе чего станут возможными разработка и внедрение комплексной системы медико-психологического сопровождения таких семей.

Ключевые слова: *нарушение психического развития, семейные роли, родительско-детские отношения.*

Семья играет исключительно важную роль в формировании и развитии личности ребенка. Под руководством родителей ребенок приобретает свой первый жизненный опыт, элементарные знания об окружающей действительности, умения и навыки жизни в обществе [1, 2]. И если у ребенка имеется отклонение в развитии, именно от семьи во многом зависит успешность адаптации и интеграции ребенка в общество [3].

Семья, в которой живет ребенок с нарушением развития, оказывается особой группой, которой соответствует присущая только для нее атмосфера межличностных отношений. Эти отношения по-разному проявляются и в различной степени влияют на развитие ребенка, течение его заболевания, а также общее психическое состояние самих родителей [4].

Согласно системной семейной теории, члены семьи — элементы одной системы, и если меняется один член, все остальные также претерпевают изменения, в свою очередь, обратно влияя на первого [5].

В повседневной жизни родители детей с нарушением психического развития сталкиваются с множеством проблем. С одной стороны, они испытывают трудности при выборе воспитательных и образовательных средств воздействия на своих детей, а с другой — глубокие, внутренние психологические проблемы, обусловленные рождением в семье больного ребенка [6]. Именно это не позволяет им оптимально организовать межличностные отношения внутри семьи (как между членами семьи, так и отдельно между супругами), а так же с окружающими.

Социально-психологический портрет таких семей фиксирует явное неблагополучие: от 30 % до 60 % семей распадаются, еще треть семей существует с искаженными межличностными отношениями, сохраняя семью формально — «ради ребенка» [4].

В то же время для гармоничного развития ребенка большое значение имеют и психологический микроклимат в семье, и отношения между супругами, как определяющие ту атмосферу, в которой растет и развивается ребенок.

Однако до настоящего времени целенаправленного изучения такого рода отношений в семьях, имеющих

ребенка с нарушением психического развития, не проводилось. Между тем, исследование данной проблемы даст возможность выявить особенности внутрисемейных отношений в семьях, где воспитывается ребенок с отклонениями в развитии, изучить то влияние, которое оказывает рождение больного ребенка на динамику супружеских отношений, и в дальнейшем послужит основой для разработки системы медико-психологического сопровождения подобных семей.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, целью нашей работы было изучение семейных ролей и родительско-детских отношений в семьях, в которых воспитывается ребенок с нарушением психического развития.

С соблюдением принципов биоэтики и деонтологии на базе Евпаторийской городской психиатрическо-наркологической больницы проведено изучение 200 семей, в которых воспитывается ребенок с задержкой психического развития. У 82% детей диагностированы нарушения кластера F 8 — расстройство психологического развития, у 18% — кластера F 7 — умственная отсталость. По давности брака преобладали семьи со стажем супружеской жизни от 11 до 20 лет. Анализ социально-демографических характеристик обследованных групп выявил однородность основных показателей, что стало основанием для вывода о репрезентативности полученных результатов исследования. $82 \pm 3,8\%$ семей (164) отмечали наличие напряженности в семейных отношениях, семейных конфликтов, приводящих к озлоблению и эмоциональному отчуждению супругов. В большинстве случаев начало возникновения супружеских конфликтов и ухудшение взаимоотношений в семье имело временную привязку к моменту установления у ребенка диагноза нарушения психического развития. Выявленная дифференциация позволила разделить обследованные семьи на две группы — основную (164 семьи) и сравнения (36 семей).

Изучение отношения супругов к разным сторонам семейной жизни проводилось с помощью методики Parental Attitude Research Instrument (PARI) американских психологов Е. С. Шефер и Р. К. Белла, адаптированной Т. В. Нещерет [7]. Данная методика позволяет оценить специфику внутрисемейных отношений, особенности организации семейной жизни. В методике выделены 23 аспекта-признака, касающиеся разных сторон отношения родителей к ребенку и жизни в семье. Из них 8 признаков описывают отношение к семейной роли и 15 касаются родительско-детских отношений, которые и являются основным предметом анализа. Максимальная оценка признака — 20 баллов, 19—16 — высокие оценки, 15—9 — средние, 8—6 — низкие, 5 баллов — минимальная оценка признака.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «STADIA.6.1». Определялись средние значения показателей (M), их ошибка (m), критерий различия Манна — Уитни (U), достоверность различий (p).

При анализе полученных результатов по базовому критерию методики — шкале 7 «супружеские

конфлікты» в основній групі було виділено три підгрупи, ранжированні в залежності від глибини і тяжкості подружньої конфліктності, імовірно розлічили між собою і з групою порівняння. Так, в першу підгрупу з невисокою подружньої конфліктністю (перший рівень) вошли $53,7 \pm 5,0$ % сімей основної групи, со середньої ступеню конфліктності (другого рівня) — $26,2 \pm 4,4$ % сімей, з високою подружньої конфліктністю (третій рівень) — $20,1 \pm 4,0$ % сімей основної групи. С урахуванням цього дальнєше вивчення відносин подружжя до різних сторін сімейного життя проводилось між даними підгрупами і групою порівняння. Отримані результати представлені в таблиці, з якої слідує, що максимально

неудовлетворенні своєю сімейною роллю виявились подружжя третьої підгрупи основної групи, удовлетворенні — групи порівняння. Так, жінки з високим рівнем подружньої конфліктності були повністю поглинені в справи сім'ї, відчували себе жертвою обставин, були не удовлетворені своєю роллю господині і необхідністю домінувати в вирішенні сімейних питань з-за безучастності і «невключеності» чоловіка в справи сім'ї, в той же час, були залежні (психологічно) від нього. Тоді як чоловіки з сімей з високим і середнім рівнем конфліктності відчували себе достатньо вільними від сімейної ситуації, не бачили необхідності в самопожертвуванні і «включеності» в справи сім'ї.

Сравнительная характеристика семейных ролей и родительско-детских отношений в семьях, воспитывающих ребенка с нарушением психического развития, в зависимости уровня их супружеской конфликтности

Шкалы	Основная группа, $n = 164$						Группа сравнения, (конструктивная конфликтность), $n = 36$	
	третий уровень конфликтности (3 подгруппа), $n = 33$		второй уровень конфликтности (2 подгруппа), $n = 43$		первый уровень конфликтности (1 подгруппа), $n = 88$			
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Отношение к семейной роли								
3 Зависимость от семьи	7,5±0,769***	15,7±0,51***	8,5±0,918**	13,5±0,882**	9,2±1,32**	12,7±0,72**	10,5±0,565	12,3±0,238
5 Ощущение самопожертвования	6,1±0,649***	17,9±1,39***	7,5±0,553***	15,3±0,333***	9,2±0,553**	13,8±0,916**	9,5±0,261	12,9±0,734
7 Семейные конфликты	18,8±0,829***	19,1±0,8***	15,6±1,04***	15,8±0,577***	12,5±1,03***	13,2±0,919***	8,1±0,261	9,3±0,565
11 Сверхавторитет родителей (в родительской семье)	11,5±0,378**	11,7±0,4**	10,5±0,634**	11,3±0,333**	10,3±0,508**	12,3±0,608**	11,5±0,34	12,1±0,281
13 Неудовлетворенность ролью хозяйки	—	16,7±0,97*	—	14,2±0,01*	—	13,3±0,883*	—	13,4±0,324
13 Неудовлетворенность бытовой ролью	9,1±0,36*	—	10,5±0,719*	—	11,5±1,41*	—	9,7±0,429	—
17 Безучастность мужа	—	17,7±1,03***	—	14,5±0,577***	—	13,6±0,401***	—	11,6±0,437
17 «Невключенность» в дела семьи	16,9±0,892**	—	13,6±0,715**	—	12,7±0,606**	—	11,4±0,202	—
19 Доминирование матери (жены)	7,2±0,34	16,5±1,05	9,3±1,03	13,5±0,517	11,7±1,35	11,6±0,859	11,5±0,297	10,4±0,498
23 Несамостоятельность (зависимость) матери (жены)	18,2±1,56	17,9±0,812	15,5±1,13	14,2±0,333	12,5±0,571	13,4±0,433	11±0,297	11,4±0,399
Отношение родителей к ребенку								
Оптимальный эмоциональный контакт								
1 Вербализация	8,1±0,474***	9,2±0,333***	10,7±0,474**	11,6±0,333**	12,3±0,309**	13,5±0,72**	14,9±0,297	18,4±0,828
14 Партнерские отношения	6,7±0,68**	8,3±0,333**	10,5±0,685***	10,7±0,86***	12,5±0,685***	12,5±0,916***	14,5±0,297	16,4±0,692
15 Развитие активности ребенка	8,8±0,634*	8,8±0,333*	9,5±0,404*	10,6±0,717*	13,3±0,617*	13,9±0,919*	14,5±0,309	15,2±0,722
21 Уравнительные отношения между родителем и ребенком	10,1±0,655	11,3±0,577	11,6±0,189	12,4±0,707	14,2±0,528	13,5±0,608	15,5±0,286	16,3±0,873
Излишняя эмоциональная дистанция с ребенком								
8 Раздражительность	17,8±0,969***	15,2±0,577***	14,9±0,845***	14,7±1,52***	13,1±1,72***	12,4±0,883***	11±0,261	10,1±0,747
9 Излишняя строгость	17,1±0,617***	16,5±1,2***	14,5±0,972**	14,7±0,51***	9,2±1,12***	10,3±0,401***	10,1±0,644	9,3±0,411
16 Уклонение от контакта с ребенком	15,9±1,17*	10,4±0,577**	12,7±0,756**	11,5±1,47**	11,3±1,04	11,2±0,859	9,5±0,369	9,4±0,796
Излишняя концентрация на ребенке								
2 Чрезмерная забота	9,2±1,31	14,8±1,45	11,9±1,11	13,7±1,16	11,7±1,11	12,5±0,433	11,8±0,644	13,3±0,504
4 Подавление воли	15,3±1,04*	13,9±1,73*	8,9±0,976**	11,8±0,837*	8,2±0,286**	9,3±0,485	8,2±0,481	9,4±0,282
6 Создание безопасности, опасение обидеть	10,2±0,522***	10,7±0,882***	11,6±0,937***	12,1±0,707***	13,4±0,606***	13,5±0,513***	15,5±0,634	16,9±0,973
10 Исключение внесемейных влияний	15,3±1,34	13,3±1,15	11,8±1,25	12,5±1,58	11,5±0,617	12,6±0,541	10,1±0,429	12,4±0,758

Продолжение табл.

Шкалы	Основная группа, n = 164						Группа сравнения, (конструктивная конфликтности), n = 36	
	третий уровень конфликтности (3-я подгруппа), n = 33		второй уровень конфликтности (2-я подгруппа), n = 43		первый уровень конфликтности (1-я подгруппа), n = 88			
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
12 Подавление агрессивности	15,3±1,02**	14,6±1,45***	13,5±1,14*	12,9±1,22**	11,1±0,865	11,1±0,385	9,2±0,421	10,3±0,631
18 Подавление сексуальности	15,3±0,769	14,5±1,86	11,3±0,714	11,7±0,812	8,7±0,34	10,8±1,05	8,3±0,68	9,7±0,189
20 Чрезвычайное вмешательство в мир ребенка	14,5±0,944*	13,9±0,333	11,8±0,969**	12,4±0,583*	9,5±0,812	9,5±0,917	9,5±0,459	8,1±0,202
22 Стремление ускорить развитие ребенка	9,2±0,844***	8,5±1,67***	12,3±0,993***	13,2±0,49***	15,3±0,309***	14,9±0,702***	16,2±0,508	16,1±0,683

Примечание: * — различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$); ** — различия с другими подгруппами достоверны ($p < 0,05$); *** — различия между группой сравнения и другими подгруппами достоверны ($p < 0,05$).

Характеризуя родительско-детские отношения обследованных семей, необходимо отметить, что они также имели достоверные различия в зависимости от уровня супружеской конфликтности. Так, для семей третьей подгруппы основной группы было присуще наличие проблем во взаимоотношениях с ребенком — слабый эмоциональный контакт, отсутствие коммуникации с ребенком и уклонение от контакта с ним, отрицание партнерских отношений с ним, высокая степень раздражительности по отношению к ребенку, излишняя строгость и авторитарность (подавление воли, агрессивности, сексуальности ребенка), «несоздание» базового чувства безопасности и, как следствие, — отсутствие стремления заниматься развитием ребенка. У супругов второй подгруппы вышеописанные тенденции также имели место, но были не столь выражены. Семьи с невысокой супружеской конфликтностью были более гармоничны как в отношении семейных ролей, так и родительско-детского взаимодействия (по сравнению с супругами второй и третьей подгрупп), однако максимально успешными и согласованными выявились супруги группы сравнения, продемонстрировавшие супружескую сплоченность вокруг состояния здоровья ребенка.

Таким образом, на основании изучения семейных ролей и родительско-детского взаимодействия в семьях, воспитывающих ребенка с нарушением психического развития, выделены четыре варианта развития этих параметров в зависимости от уровня супружеской конфликтности: от самого неблагоприятного — с третьим

уровнем супружеской конфликтности непродуктивной стратегией родительско-детских взаимоотношений, до самого успешного — с супружеской сплоченностью и детско-родительской адаптацией. Полученные данные необходимо учитывать при разработке комплексной системы медико-психологического сопровождения семей, воспитывающих ребенка с нарушением психического развития.

Список литературы

1. Лидерс, А. Г. Психогенность стиля семейного воспитания как показатель неудовлетворенности браком (матерей) / А. Г. Лидерс, Е. Н. Спирева // Семейная психология и семейная психотерапия. — 2003. — № 2. — С. 22—29.
2. Лидерс, А. Г. Связь стиля семейного воспитания с темпераментом ребенка / А. Г. Лидерс, Е. Н. Спирева // Там же. — 2002. — № 2. — С. 31—37.
3. Выготский, Л. С. Проблема умственной отсталости / Выготский Л. С. // Собр. соч. — М.: Педагогика, 1983. — Т. 5. — 208 с.
4. Полоухина, Е. А. Влияние наличия ребенка-инвалида в семье на характер брачно-семейных отношений : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. психол. наук : спец. 19.00.04 «Медицинская психология» / Е. А. Полоухина. — СПб., 2009. — 20 с.
5. Бейкер, К. Теория семейных систем Мюррея Боуэна: Основные понятия, методы и клиническая практика / К. Бейкер, А. Я. Варга. — М.: Когито-Центр, 2008. — 496 с.
6. Ткачева, В. В. Психологическое изучение семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии / В. В. Ткачева. — М.: УМК Психология, 2004. — 192 с.
7. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Уч. пособие. — Самара : Изд. дом БАХРАХ, 1999. — 672 с.

Надійшла до редакції 04.02.10 р.

Т. Г. Ветрила

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Характеристика сімейних ролей та батьківсько-дитячих відносин в сім'ях, що виховують дитину з порушенням психічного розвитку

На основі аналізу сімейних ролей та батьківсько-дитячих відносин у 200 сімей, в яких виховується дитина з порушенням психічного розвитку, в залежності від подружньої конфліктності родини, встановлені чотири варіанти ставлення до сімейних ролей та батьківсько-дитячих відносин: від максимально несприятливого (з третім рівнем подружньої конфліктності) до успішного (з подружньою згуртованістю навколо стану здоров'я дитини). Зроблено висновок про необхідність подальшого вивчення феномену функціонування сім'ї, що виховує дитину з порушенням психічного розвитку, на основі чого стануть можливими розроблення та впровадження комплексної системи медико-психологічного супроводження таких сімей.

Ключові слова: порушення психічного розвитку, сімейні ролі, батьківсько-дитячі відносини.

T. G. Vetrila

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)

Description of domestic roles and "parents-children" interrelations in families which bring up child with impairment of psychical development

On the basis of analysis domestic roles and "parents-children" interrelations in 200 families, in which a child is brought up with impairment of psychical development, depending on the matrimonial conflict of family, four variants of attitude are set toward domestic roles and "parents-children" interrelations: from maximally unfavorable (with the third level of matrimonial conflict) to successful (with matrimonial solidarity is round the state of health of child). Drawn conclusion about the necessity of further study of the phenomenon of functioning of family which brings up a child with impairment of psychical development, on the basis of what development and introduction of the complex system of medical-psychological accompaniment of such families will become possible.

Keywords: impairments of mental development, family roles, interrelations "parents-children".

В. О. Діхтяр

КУ «Бердянський психоневрологічний диспансер» (м. Бердянськ)

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАХОДІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ЇХ ОСОБИСТОГО ТА РОДИННОГО СОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ

На основі результатів власних досліджень науково обґрунтовані підходи до застосування психотерапії в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію, які полягають у визначенні рівня соціального функціонування (СФ) родини пацієнта, встановленні прихильності до психотерапії пацієнта й членів його родини, на основі чого запропоновані принципи й загальні умови проведення психотерапевтичних заходів хворим на параноїдну шизофренію (залежно від рівня їх особистого й сімейного СФ), визначені мішені психотерапевтичної роботи з родиною пацієнта, що страждає на параноїдну шизофренію, розроблений алгоритм нівелювання патологічних реакцій родини відносно хворого й алгоритм втрати родиною пацієнта психотерапевтичного потенціалу. Розроблення й впровадження психотерапевтичних заходів на базі запропонованих підходів дозволить оптимізувати взаємодію «родина — пацієнт», що дозволить значно підвищити якість життя хворого і його близького оточення.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, соціальне функціонування, психотерапія.

Сучасна стратегія розвитку вітчизняної психіатрії наголошує на необхідності розвитку форм допомоги, основу яких складають психосоціальні втручання [1]. Змістовно це означає розвиток та удосконалення форм і методів психосоціальної реабілітації хворих на розлади психіки і поведінки. В загальному сенсі метою психосоціального підходу є забезпечення рівноваги між психічним життям пацієнта та соціальними відносинами, які впливають на його життєдіяльність. Такий підхід віддзеркалює біопсихосоціальну модель психічного захворювання, яка, окрім біологічної терапії, передбачає використання спеціальних методів, спрямованих на збереження та відновлення соціального функціонування (СФ) пацієнта, нівелювання негативних емоційних проблем в родині, удосконалення навиків адекватної поведінки і, в кінцевому сенсі, поліпшення якості життя психічнохворого [2].

Реалізація вищезазначеної стратегії неможлива без розвитку психотерапевтичної ланки психосоціального підходу, проте, на сьогоднішній день в науковій літературі та реальній психіатричній практиці відсутні системні дослідження, спрямовані на розв'язання проблеми застосування психотерапії у хворих на параноїдну шизофренію. Визначено обумовило необхідність та актуальність проведення даної роботи, мета якої — наукове обґрунтування застосування психотерапевтичних заходів в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію в залежності від рівня їх особистого та родинного соціального функціонування.

Для здійснення зазначеної мети за умови інформованої згоди на базі психоневрологічного відділення № 1 КУ «Бердянський психоневрологічний диспансер» за допомогою клініко-психопатологічного та психодіагностичного методів обстежено 156 чоловіків, хворих на параноїдну шизофренію (F 20.0).

Клініко-психопатологічне дослідження включало структуроване інтерв'ю (спадковість, вплив контекстуальних факторів на розвиток психічного захворювання) із

застосуванням Z-кодів (вісь-3) МКХ-10 та обстеження із застосуванням опитувальника МКХ-10 «Оціночний перелік симптомів і глосарій для психічних розладів ВООЗ» (1994) (Модуль F 2: психотичний синдром) та «Кваліфікаційної шкали оцінки вираженості позитивних, негативних і загальних психопатологічних синдромів» (PANSS).

СФ досліджували за допомогою Шкали інвалідності WHO/DAS (Disability assessment Scale), яка оцінює ступінь загальної поведінкової дисфункції (самообслуговування, інтереси та зайнятість, діяльність в сім'ї та дома, спілкування та ізоляція), виконання індивідуальних соціальних ролей (участь в сімейних справах, сімейна роль, шлюбна роль, статевая роль, роль батька, соціальні контакти, професійна роль, зацікавленість та інформованість, поведінка у нестандартних складних ситуаціях), внутрішньолікарняне функціонування (поведінка в палаті, думка медсестер та родичів, заняття пацієнта, контакт з зовнішнім світом) та рівень дисфункції модифікуючих чинників [3].

Попередніми дослідженнями доведено, що під час розроблення психотерапевтичних заходів в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію необхідно встановлювати не тільки рівень їхнього СФ, а й потребу та необхідний рівень психотерапевтичного впливу на рівні родини [4], а також проводити диференціацію психотерапевтичних впливів в залежності від рівню комплаєнтності, типу сімейної взаємодії у родині та рівню психосоціальної адаптації пацієнтів [5].

Продовженням роботи стало вивчення та ідентифікація рівнів СФ родин хворих на параноїдну шизофренію, для розроблення подальшої стратегії психотерапевтичної роботи з сім'єю пацієнтів. Характеристика рівнів СФ у родині в залежності від важкості впливу на них негативних чинників та інших значущих показників подано у табл. 1.

З цих даних видно, що при першому рівні сімейного СФ родині властиві легкі порушення функціонування. Деадаптивні реакції родини на цьому рівні проявляються тривогою, невдоволеністю, протидією з боку родини спробам соціалізації пацієнта.

Другий рівень із горизонтальним порушенням відносин у родині (між членами родини різних поколінь) в цілому проявляється деструктивною поведінкою «ключової фігури» із емоційним відчуженням взаємовідносин та завищеними або заниженими родинними очікуваннями від пацієнта. Відповідно, третьому рівню СФ родини властиво глибоке порушення динаміки родинної системи. Так, взаємовідносини між окремими членами родини не лише не розвиваються («емоційний колапс»), а ще й мають деструктивний вплив на загальний «психологічний комфорт» усієї родини.

Враховуючи вищевикладену за результатами власних досліджень характеристику рівнів СФ родини пацієнта, якій страждає на параноїдну шизофренію, для розроблення найбільш ефективних психотерапевтичних заходів, було оцінено рівні прихильності до психотерапії (РПП) пацієнтів та їх родин в залежності від рівня СФ, які наведено у табл. 2.

Таблиця 1

Характеристика рівнів соціального функціонування у родині хворого

Показник	Рівень соціального функціонування		
	Перший	Другий	Третій
Порушення відносин у родині	Вертикальне	Горизонтальне	Вертикальне/горизонтальне
Рівень середнього індексу об'єктивного показника	Перший — порушення соціоемоційної підтримки; Другий — порушення фізичного благополуччя та працездатності	Третій — порушення суспільної та службової підтримки й загального сприйняття якості життя	Четвертий — порушення у самообслуговуванні, незалежності у діях, самореалізації, міжособистісної взаємодії. П'ятий — психологічне/емоційне неблагополуччя
Порушення родинної системи	За структурою	За ідеологією	За динамікою
Наявність у родині «ключової фігури»	Так	Так/ні	Ні
Внесок сімейних факторів	Концентрування допомоги хворому без врахування сімейного оточення	Деструктивна поведінка «ключової фігури»: посилений контроль, гальмування соціалізації, гіперпротекція	Комунікативна (сімейна) тривога та довгі сімейні стреси
Тип взаємодії у родині	II тип — конструктивний (гармонічний)	I тип — деструктивний (емоційно-відчужений)	III тип — змішаний (напружено-дисоціативний)
Деадаптивні реакції сім'ї	Тривога, невдоволеність, протидія з боку родини спробам соціалізації пацієнта	Завищені або занижені родинні очікування від пацієнта	Неготовність до змін та емоційної комунікації, побудови нової системи підтримки; реакція на дію психофармакотерапії на пацієнта
Психосоціальний рівень адаптації	Перший	Другий	Третій

Таблиця 2

Рівень прихильності до психотерапії пацієнтів та їх родин в залежності від рівня соціального функціонування

РСФ	РПП	Чинники низької прихильності пацієнтів та їх родин до психотерапевтичних заходів	АП	Стратегії оптимізації здатності пацієнта та родини підтримувати високий РПП
Перший	Високий*	— когнітивні розлади у пацієнта; — психологічні проблеми у членів родини; — неадекватна психотерапевтична схема для пацієнта; — відсутність віри в успіх лікування	Високий	— підкреслення позитивних змін від психотерапії; — спрощення психотерапевтичного впливу у доступній для сприйняття формі
Другий	Середній**	— відсутність розуміння пацієнтом та родиною характеру хвороби, її етапів розвитку та ускладнень; — «слабкий» зв'язок між членами родини; — побічні ефекти медикаментозної терапії	Середній	— освітні заняття щодо заохочення до психотерапії пацієнта та родини; — врахування фармакологічного впливу медикаментозної терапії
Третій	Низький***	— низький рапорт із психотерапевтом; — низьке розуміння користі психотерапії на рівні родини; — недостатнє розуміння кінцевої мети психотерапії; — складні психотерапевтичні схеми для пацієнта та родини; — порушення терапевтичної схеми	Низький	— ідентифікація низької прихильності до психотерапії; — пошук маркерів низької прихильності: аналіз відмови від сеансу, відсутність відгуку на терапію

Примітки: РСФ — рівень соціального функціонування. Значущість показника за впливом на РПП: * — незначний; ** — значний; *** — дуже значний. АП — адаптаційний потенціал пацієнта та родини.

З даних табл. 2 видно, що в основу психотерапевтичних стратегій, які пропонуються, покладено міцність взаємозв'язку між адаптаційним потенціалом та чинниками, які формують рівень прихильності до психотерапії, а саме:

1) на першому рівні СФ (із високим адаптаційним потенціалом пацієнта та родини та незначним впливом чинників низької прихильності до психотерапії) акцент повинен робитися на доступній формі сприйняття психотерапії із підкресленням позитивних змін від неї;

2) для другого рівня СФ (із середнім адаптаційним потенціалом пацієнта та родини та значним впливом чинників низької прихильності до психотерапії) при виборі психотерапевтичної стратегії перевага повинна надаватися освітнім заняттям щодо заохочення до психотерапії пацієнта та родини із врахуванням фармакологічного впливу медикаментозної терапії;

3) при третьому рівні СФ (із низьким адаптаційним потенціалом пацієнта та родини й дуже значним впливом чинників низької прихильності до психотерапії) психотерапевтична стратегія обов'язково повинна надавати змогу не лише ідентифікувати низьку прихильність до психотерапії, а більшою мірою — забезпечити пошук маркерів низької прихильності.

Побудова нами психотерапевтичних заходів базувалася на підходах, які виокремив за результатами власних досліджень С. Мінухін (1974), а саме — шістьох основних аспектів психотерапевтичної оцінки сімейної взаємодії [6]:

1. Приділяти увагу сімейній структурі, улюбленим паттернам сімейної взаємодії й шукати їхні можливі альтернативи.

2. Оцінювати гнучкість сімейної системи й її здатність до вдосконалювання, про що дозволяє судити

перебудова існуючих альянсів, коаліцій і підсистем у відповідь на зміну обставин.

3. Досліджувати резонанс сімейної системи, її чутливість до дій окремих членів.

4. Аналізувати умови життя родини, визначити джерела підтримки й стресу.

5. Оцінювати успішність проходження родиною поточного етапу життєвого циклу й виконання відповідних етапу завдань розвитку.

6. Досліджувати способи використання «симптомів ідентифікованого пацієнта» для підтримки бажаних родині паттернів взаємодії (залучати до психотерапії усіх членів родини, а не тільки пацієнта).

Спираючись на вищевикладене, за результатами власних досліджень запропоновано **принципи та загальні умови проведення психотерапевтичних заходів** хворим на параноїдну шизофренію, в залежності від рівня їхнього особистого та родинного СФ.

До **принципів** віднесено:

I. Загальні:

1) партнерство медичного персоналу, пацієнта та родичів під час психотерапії, тобто усі лікувально-відновлювальні заходи спрямовуються до особистості/родини, опосередковуються нею й будуються на відносинах довіри між пацієнтом/родиною та психотерапевтом;

2) етапність впливів та заходів, що передбачає поступовий перехід від однієї форми психотерапевтичного впливу, як правило, більш простої, до іншої, більш складної;

3) зменшення ймовірності рецидиву захворювання;

4) використання принципу мультидисциплінарної бригади;

5) різнобічність зусиль та впливів у психотерапевтичній програмі, яка охоплює психологічну, сімейну, професійну, суспільну сферу та сферу дозволів.

II. На рівні хворого:

1) апеляція до здорових сторін особистості;

2) використання прийомів когнітивно-поведінкової психотерапії;

3) навчання навичкам «оволодіння» із наслідками хвороби;

4) корекція змінених хворобою соціальних позицій;

5) максимально можлива інтеграція в суспільство;

6) навчання навичкам адаптації й вирішення проблем;

7) профілактика рецидивів і кризові втручання;

8) поступове розширення сфери відповідальності.

III. На рівні родини:

1) заповнення наявного інформаційного (медичного) дефіциту знань;

2) зниження рівню стигматизації й самостигматизації;

3) навчання умінню розпізнавати перші ознаки загострення захворювання;

4) підтримка й навчання близьких в оточенні пацієнта.

Чинниками, що утрудняють реалізацію психотерапії хворим та членам родини, встановлені:

— негативні переконання про психотерапію й терапевта;

— високий рівень тривожності пацієнта;

— відсутність згоди про завдання та цілі психотерапії;

— «брутальність» психічної організації пацієнта, його нездатність до рефлексії, до організації психотерапії як дослідницького процесу;

— психічна неадекватність (продуктивна психопатологічна симптоматика: маячення, галюцинації, збудження й т. ін.).

До **загальних умов** проведення психотерапії хворим на параноїдну шизофренію в залежності від рівня їхнього особистого та родинного СФ, віднесено:

1. На етапі включення в психотерапію — попередження рецидивів, що досягається обмеженням нереалістичних очікувань і вимог до функціонування пацієнта, а також зниженням рівню стимулюючих і стресових факторів у соціальному оточенні. Головною умовою цього етапу є зосередженість на проблемах, що виникають у пацієнтів та їх родин при їхньому виході за межі «захищеного середовища» лікарні. Включенню у психотерапію повинна передувати індивідуальна робота з хворим, яка має бути спрямована на вироблення в нього позитивної мотивації до психотерапії.

2. На початковому етапі психотерапії особлива увага приділяється організації першого заняття з пацієнтами/членами родини, на якому приймаються загальні правила й створюється довірна атмосфера.

3. Власно етап проведення психотерапії — обговорення й співвіднесення отриманої інформації з особистісним досвідом і переживаннями. Акцентування уваги пацієнта / членів родини на необхідності корекції перекручувань неправильно зрозумілої інформації, дезадаптивних настанов і форм поведінки.

До **особливостей проведення** психотерапії хворим на параноїдну шизофренію та членам їх родин, віднесено:

1. Неавторитарність позиції психотерапевта, демонстрування їм емпатії та природної поведінки.

2. Активність психотерапевта у темах, які є найбільш важливими для пацієнта або родини: питання, пов'язані із клінічною картиною психічного розладу, медикаментозна терапія, роль стресу у рецидиві захворювання, когнітивні стилі поведінки та т. ін.

3. Врахування ставлення родини до хвороби, в залежності від рівня СФ пацієнта, а саме:

а) при першому рівні СФ — анозогностичне ставлення — формування почуття гніву, розпачу, несправедливості долі;

б) при другому рівні СФ — часткове прийняття — приховання захворювання від навколишніх;

в) при третьому рівні СФ — повне прийняття — пошук кваліфікованої допомоги й соціальної підтримки (позитивний варіант), пошук винного (негативний варіант).

4. Врахування позитивного впливу досвіду інших родин при психотерапії.

До **загальних правил психотерапевтичної роботи** з родинами та пацієнтами, які страждають на параноїдну шизофренію, віднесено:

— усвідомлення, що будь-яка хвороба вимагає періоду пристосування до неї;

— прагнення до виконання певного режиму й розпорядку дня;

— уникнення емоційних сцен і стресових ситуацій;

— уникнення критики хворого, сприятливий стиль розмови у родині та спокійна переконлива форма бесіди;

— вселення хворому поваги до себе, свідомості власної цінності й унікальності;

— акцент на успіхах й досягненнях хворого;

- непереконання хворого у помилках;
- заохочення дотримання особистої гігієни й інших повсякденних правил життя хворим;
- забезпечення для хворого спілкування з іншими людьми, а також можливості бути на самоті.

Спираючись на результати власних досліджень, визначено **мішені психотерапевтичної роботи** з родиною пацієнта (рис. 1).

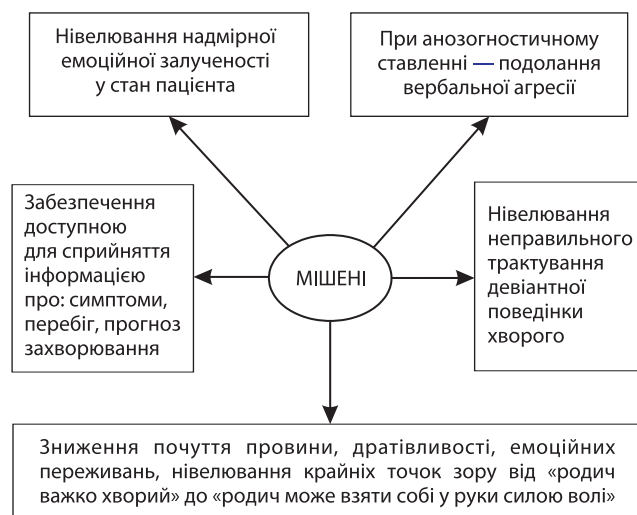


Рис. 1. Схема мішеней психотерапевтичної роботи з родиною пацієнта, який страждає на параноїдну шизофренію

З даних цієї схеми (див. рис. 1) можна зробити узагальнення **напрямку психотерапевтичної роботи** з сім'ями хворих на шизофренію:

- в першу чергу — з родичами, які самі активно бажають контактувати з лікарем та медперсоналом;
- по-друге — з родичами, котрі проживають разом з пацієнтом, у якого спостерігається два-три рецидиви захворювання протягом року;
- по-третє — з сім'ями з частими конфліктами, які провокують агресивні вчинки з боку хворих;
- по-четверте — з родичами, де хворі мають нахил до суїцидів та антисоціальних дій;
- по-п'яте — з родичами хворих, які мають емоційно-вольовий дефект та/або втратили навички до самообслуговування;
- по-шосте — з родичами хворих, які відмовляються від підтримуючого лікування в домашніх умовах.

Спираючись на вищевикладене, за результатами власних досліджень запропоновано **алгоритм нівелювання патологічних реакцій та дій** родини по відношенню до хворого, який страждає на параноїдну шизофренію, у процесі психотерапії (рис. 2).

Цей алгоритм передбачає, що нівелювання патологічних реакцій та дій родини по відношенню до хворого починається із руйнування надмірної зосередженості на хворому родичі. Даний шлях є таким, при якому пацієнту у прийнятті якогось рішення надається можливість застосовувати власні критичні здатності та рівень самооцінки. Досягнення кінцевого результату алгоритму — подолання несанкціонованої лікарем відміни підтримуючої медикаментозної терапії або зниження доз препаратів — і є власно показником ефективності психотерапевтичних заходів.



Рис. 2. Алгоритм нівелювання патологічних реакцій та дій родини по відношенню до хворого

Враховуючі вищевикладене, за результатами власних досліджень запропоновано **алгоритм втрати психотерапевтичного потенціалу родинною**, в якій хворий страждає на параноїдну шизофренію (рис. 3).

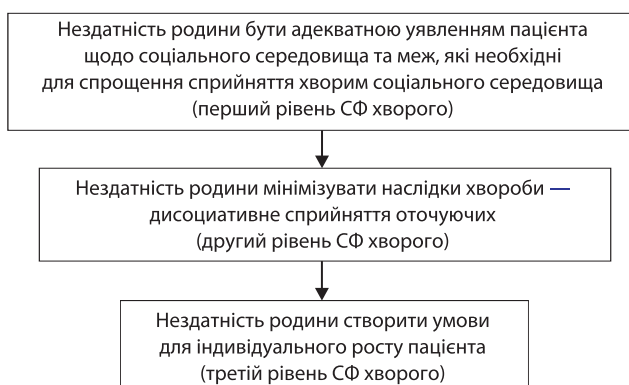


Рис. 3. Алгоритм втрати психотерапевтичного потенціалу родинною

Спираючись на цей алгоритм, для можливо максимального нівелювання втрати психотерапевтичного потенціалу родинною, на основі вітчизняного та зарубіжного досвіду [7 — 9], нами запропоновано найбільш актуальні тематики психотерапевтичних сеансів для пацієнтів та їхніх родин: причини виникнення психічних захворювань; розпізнавання депресії й необхідна у випадку її виникнення допомога; медикаментозні препарати — особливості дії та побочні ефекти; навички подолання стресу; вирішення проблем у складних міжособистісних ситуаціях; навички ведення розмови: вербальна й невербальна поведінка.

Таким чином, за результатами власних досліджень, нами науково обґрунтовані підходи до застосування психотерапії в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію, які полягають у визначенні рівню родинного соціального функціонування, встановленні прихильності до психотерапії пацієнта та його родини,

на основі чого запропоновано принципи та загальні умови проведення психотерапевтичних заходів хворим на параноїдну шизофренію, в залежності від рівня їхнього особистого та родинного соціального функціонування, визначено мішені психотерапевтичної роботи з родиною пацієнта, який страждає на параноїдну шизофренію, розроблено алгоритм нівелювання патологічних реакцій та дій родини по відношенню до хворого та алгоритм втрати психотерапевтичного потенціалу родиною. Розроблення та впровадження психотерапевтичних заходів на базі запропонованих підходів під час надання комплексної допомоги дозволить оптимізувати родинну взаємодію «сім'я — пацієнт», що значно підвищить якість життя хворого та його близького оточення.

Список літератури

1. Стан і перспективи розвитку психіатричної служби в Україні / [М. П. Жданова, О. М. Коллякова, О. М. Зінченко, Н. О. Марута] // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 2 (59). — С. 6—9.
2. Абрамов, В. А. Психосоціальна реабілітація больных шизофренией : Монография / В. А. Абрамов, И. В. Жигулина, Т. Л. Ряполова. — Донецк : Каштан, 2009. — 584 с.

3. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS) with a Guide to its Use. — Geneva : WHO, 1988. — 96 p.
4. Діхтяр, В. О. Рівень соціального функціонування та якості життя як основа психотерапії хворих на параноїдну шизофренію / В. О. Діхтяр // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 3 (60). — С. 35—44.
5. Діхтяр, В. О. Особливості сімейної взаємодії «пацієнт — родина» як основа для розробки засад застосування психотерапії в комплексному лікуванні хворих на параноїдну шизофренію / В. О. Діхтяр, М. В. Маркова // Медична психологія. — 2009. — Т. 4, № 2—3. — С. 141—147.
6. Minuchin, S. Families and family therapy / S. Minuchin. — Cambridge, MA: Harvard University Press, 1974. — 130 p.
7. Психосоціальна робота в системі медико-соціальної реабілітації хворих на шизофренію: методичні рекомендації / [В. А. Абрамов, Є. М. Денісов, Т. Л. Ряполова та ін.]. — К., 2007. — 18 с.
8. Пріб, Г. А. Психологічна реабілітація як складова комплексної медико-соціальної реабілітації психічнохворих / Г. А. Пріб // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 2 (51). — С. 58—61.
9. Ерчив, А. Н. Роль психообразовательных программ в системе реабилитации больных шизофренией : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.18 «Психиатрия» / А. Н. Ерчив. — СПб., 2005. — 20 с.

Надійшла до редакції 16.02.10 р.

В. А. Діхтярь

КУ «Бердянський психоневрологічний диспансер» (г. Бердянськ)

Научное обоснование применения психотерапевтических мероприятий в комплексном лечении больных параноидной шизофренией в зависимости от уровня их личного и семейного социального функционирования

На основе результатов собственных исследований научно обоснованы подходы к применению психотерапии в комплексном лечении больных параноидной шизофренией, которые заключаются в определении уровня социального функционирования (СФ) семьи пациента, установлении приверженности к психотерапии пациента и членов его семьи, на основе чего предложены принципы и общие условия проведения психотерапевтических мероприятий больным параноидной шизофренией (в зависимости от уровня их личного и семейного СФ), определены мишени психотерапевтической работы с семьей пациента, страдающего параноидной шизофренией, разработан алгоритм нивелирования патологических реакций семьи по отношению к больному и алгоритм потери семьей пациента психотерапевтического потенциала. Разработка и внедрение психотерапевтических мероприятий на базе предложенных подходов позволит оптимизировать взаимодействие «семья — пациент», что позволит значительно повысить качество жизни больного и его близкого окружения.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, социальное функционирование, психотерапия.

V. A. Dyhtyar

Communal Establishment "Psychoneurological dispenser of Berdyansk" (Berdyansk)

Scientific ground of application of psychotherapy measures in complex therapy of paranoid schizophrenia patients in dependence on level of their personal and family social functioning

On the basis of results of own researches going is scientifically reasonable near application of psychotherapy of patients with paranoid schizophrenia, which consist in determination of level of the social functioning (SF) of family of patient, establishment of adherence to psychotherapy of patient and his family members, on the basis of what principles and general conditions of realization of psychotherapy measures a patient are offered by параноидной schizophrenia (depending on a level their personal and domestic SF), the targets of psychotherapy work are certain with family of patient, suffering of paranoid schizophrenia, the algorithm of leveling of pathological reactions of family in relation to a patient and algorithm of loss of patient of psychotherapy potential family is worked out. Development and introduction of psychotherapy measures on the base of offered approach will allow to optimize co-operation "family — patient", that will allow considerably to improve quality life of patient and his near surroundings.

Keywords: paranoid schizophrenia, social functioning, psychotherapy.

Ю. М. Лобас

Львівський обласний клінічний психоневрологічний диспансер
(м. Львів)

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ РИСПЕТ В ПСИХІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Досвід клінічного застосування Риспету показує його високоефективним та безпечним атипичним антипсихотиком, серед переваг якого слід зазначити: широкий терапевтичний спектр, сприятливий вплив на когнітивні функції та афективні прояви, відносно швидкий ефект лікування. Риспет показав свою ефективність, яку можна було б порівняти з потенційною ефективністю антипсихотиків першого покоління, але без виражених побічних проявів, властивих останнім. Подальше ширше застосування рисперидону (Риспету) може суттєво покращити якість лікування низки психічних розладів у відповідності з сучасними світовими стандартами.

Ключові слова: психоз, шизофренія, антипсихотики, рисперидон.

Численні наукові дослідження останніх років незалежно підтвердили, що антипсихотичні препарати другого покоління (атипові антипсихотики) мають високу терапевтичну ефективність, а їхнє застосування значною мірою знижує ризик виникнення побічних екстрапірамідних ефектів та пізньої дискінезії. На сьогоднішній день ні в кого не викликає сумнівів, що антипсихотики другого покоління є препаратами першого вибору у лікуванні психозів.

Основні характеристики та переваги антипсихотиків другого покоління полягають в такому:

- Більш виражена, або така, що не поступається типовим нейролептикам, ефективність відносно позитивної симптоматики при шизофренії.
- Ефективність нових антипсихотиків відносно негативної психопатологічної симптоматики суттєво перевищує ефективність типових нейролептиків.
- Застосування антипсихотичних препаратів другого покоління пов'язане із покращанням когнітивного функціонування.
- Нові антипсихотики позитивно впливають на динаміку афективної симптоматики, особливо депресивної, в структурі клінічних проявів шизофренії та інших психічних розладів.
- Антипсихотичні препарати другого покоління в цілому переносяться хворими значно краще, ніж традиційні нейролептики:
 - ризик виникнення екстрапірамідних розладів мінімальний;
 - ймовірність виникнення ендокринних ускладнень, пов'язаних з підвищенням рівня пролактину в крові, значно менший, ніж при застосуванні типових нейролептиків [1].

Значною мірою всі перераховані властивості припадають одному з найпоширеніших препаратів другого покоління рисперидону. З часу реєстрації в 1993 році рисперидон зарекомендував себе як високоефективний та одночасно безпечний антипсихотик. Висока антипсихотична активність, сприятливе співвідношення між лікувальними та побічними ефектами, добра переносимість роблять рисперидон одним із найчастіше використовуваних антипсихотиків [2].

Рисперидон належить до похідних бензизоксазолу та є специфічним антагоністом дофамінових D_2 -рецепторів і серотонінових $5-HT_2$ -рецепторів, проявляє помірну антиадренергічну активність, яка проте суттєво не впливає на гемодинаміку. Препарат має низький аффінітет до холінорецепторів і тому не проявляє небажаної антихолінергічної дії, властивої більшості інших антипсихотиків. Препарат має достатньо високу ентеральну біодоступність, яка забезпечує високу ефективність при пероральному прийомі [3].

Показаннями до застосування рисперидону в психіатрії є лікування шизофренії та інших психічних станів з вираженою продуктивною (галюцинації, марення, розлади мислення, ворожість, підозрілість) та/або негативною (емоційна та соціальна відчуженість, притуплений афект, убогість мови) симптоматикою. Рисперидон позитивно впливає на афективну симптоматику (депресія, тривога, страх) у пацієнтів з шизофренією. Крім того рисперидон добре себе зарекомендував у комплексній терапії маніакальних станів при біполярному афективному розладі. Використовується рисперидон також як додаткова терапія розладів поведінки у підлітків з 15 років та дорослих пацієнтів зі зниженим інтелектуальним рівнем або затримкою розумового розвитку, у випадках, якщо деструктивна поведінка (імпульсивність, аутоагресія) є провідною у клінічній картині захворювання.

Рисперидон показав значну перевагу над галоперидолом у впливі на позитивну симптоматику [4] і рівню клоzapіну ефективність [5], виявився значно ефективнішим у впливі на негативну симптоматику порівняно з типовими нейролептиками [6]. Рисперидон продемонстрував позитивний вплив на афективну симптоматику, як на симптоми манії, так і симптоми тривоги, почуття вини, неспокою і депресії [7].

Рисперидон проявляє швидку «обриваючу» дію на гострі ендogenous психози, завдяки наявності вираженого компонента власне антипсихотичної активності [8]. Завдяки широкому спектру фармакологічної активності препарат виявляє значні переваги порівняно з традиційними нейролептиками не лише в лікуванні, але й в попередженні приступів шизофренії. Вважається, що структуру психотропної дії рисперидону визначає випереджаюча редукція формальних розладів мислення. Усунення інкогерентності мислення та аутизації (дезінгібує дія) забезпечує сприйняття реалістичної інформації з оточуючого середовища, веде до вторинної корекції та дезактуалізації хворобливих переживань [9].

Цінність рисперидону для використання в превентивній та підтримуючій терапії шизофренії додатково зростає завдяки доброму профілю переносимості, що в свою чергу покращує можливість досягнення комплаєнсу (*compliance*) з пацієнтом [10]. Як відомо, недотримання режиму лікування — досить поширена проблема при лікуванні психічних розладів. За даними досліджень, лише 30 % пацієнтів дотримуються рекомендацій лікаря з прийому препаратів та їх дозуванню. Решта 70 % або

дотримуються рекомендацій лише частково, або повністю відмовляються від прийому препаратів з різних причин [11].

Однією з найважливіших причин недотримання рекомендацій з прийому ліків є побічна дія. Якщо говорити про антипсихотики, то, в першу чергу, мова йде про екстрапірамідні розлади, когнітивні порушення, надмірну седацию, пов'язану з їх прийомом, що в свою чергу спонукає пацієнта до припинення прийому ліків. В цьому плані рисперидон вигідно відрізняється своєю доброю переносимістю. Екстрапірамідні розлади, пов'язані з прийомом рисперидону, виникають рідко і переважно при застосуванні високих доз препарату. Слід зауважити, що ефективність рисперидону не перестає зростати зі збільшенням дози більше 6 мг/добу, натомість зростає ризик виникнення екстрапірамідних та інших побічних ефектів. Рисперидон практично не пригнічує когнітивні функції, а навпаки справляє позитивний вплив на когнітивні порушення, які мають місце при шизофренії [12—14]. Рисперидон асоціюється з низьким рівнем седатії, яка носить м'який і тимчасовий характер, як правило, проявляється лише на початку лікування і при відносно швидкому нарощуванні дози. Наступною перевагою є повна відсутність холінергічної активності, чим він відрізняється від решти антипсихотиків. Таким чином, антихолінергічні ефекти: сухість в роті, нечіткість зору, затримка сечі та порушення свідомості (орієнтування), також нехарактерні для рисперидону. Подібно іншим атипичним антипсихотикам, рисперидон може викликати нейроендокринні розлади, так можливе порівняно незначне зростання маси тіла, гіперпролактинемія [15]. Добра переносимість та відносна безпека рисперидону дозволяє успішно застосовувати його у пацієнтів похилого віку та в лікуванні психозів на органічному фоні.

Широкий перелік показань до застосування рисперидону, висока антипсихотична активність у поєднанні з доброю переносимістю дозволяють розглядати рисперидон як оптимальний антипсихотик для психіатричної практики. Беручи до уваги, що в Україні лікування оригінальними препаратами рисперидону, враховуючи високу ціну, було малодоступним і охоплювало лише невелику частину пацієнтів, широке впровадження в клінічну практику рисперидону стало можливим з появою на ринку генеричних препаратів, серед яких в першу чергу слід відмітити препарат Риссет компанії «Pliva». Риссет відповідає європейським стандартам якості, має доведену біоеквівалентність оригінальному рисперидону [16], і при цьому є найбільш доступним в економічному плані серед препаратів рисперидону у вітчизняній клінічній практиці. Фактор доступності часто відіграє визначальну роль у виборі того чи іншого антипсихотика, особливо при тривалій протирецивдивній терапії, і при цьому Риссет заслуговує першочергової уваги.

Надзвичайно важливою умовою використання генериків рисперидону є максимальна відповідність їх клінічної ефективності та профілю безпеки таким оригінального препарату. Це можливо лише за доведеної біоеквівалентності та максимальної відповідності концентрацій у крові, які утворюються у разі прийому оригінального і генеричного препарату. Риссет — єдиний в Україні рисперидон, який має доведену біоеквівалентність і концентрацію діючої речовини у плазмі

крові, що максимально відповідає оригінальному препарату (різниця всього 1,91 %).

За період 2007—2008 рр. нами спостерігалися 70 пацієнтів з різними психотичними розладами, які отримували лікування препаратом риссет в дозі від 2 до 6 мг/добу у два прийоми. З них 27 — чоловіки, 43 — жінки. Хворі на різні форми шизофренії склали 62,86 % (44), з них — 31,43 % (22) на параноїдну шизофренію з безперервно-прогресивним перебігом (F 20.00), 25,71 % (18) — на параноїдну шизофренію з періодичним перебігом з наростанням дефекту (F 20.01), 2,86 % (2) — на гебефренну і 2,86 % (2) — на просту шизофренію. 25,71 % (18) склали пацієнти з гострим поліморфним психотичним розладом, 11,43 % (8) — пацієнти з маніакальним епізодом з психотичними симптомами в рамках біполярного афективного розладу.

Серед пацієнтів з шизофренією у 27,28 % спостерігалася практично повна редукція позитивної симптоматики та значне покращання з боку негативної симптоматики, когнітивного функціонування та афективної сфери. У 59,05 % мало місце значне покращання, але з окремою резидуальною симптоматикою, яка проте, порівняно була значно менш обтяжливою для пацієнта і суттєво не впливала на його когнітивне функціонування, афективний фон та ресоціалізацію в цілому. 13,67 % пацієнтів показали низьку або повну відсутність терапевтичної відповіді на лікування. Остання група надалі виявилася практично резистентною і до лікування іншими антипсихотиками, як першого так і другого покоління.

В першу чергу у пацієнтів з шизофренією стало помітним покращання з боку асоціативної сфери, з поступовою наступною редукцією позитивної та негативної симптоматики, а надалі покращання когнітивного функціонування та покращання загального афективного фону. Як зазначалося вище, структуру психотропної дії рисперидону визначає редукція розладів мислення, усунення інкогерентності мислення та аутизації, яка забезпечує сприйняття реалістичної інформації з оточуючого середовища, веде до вторинної корекції та дезактуалізації хворобливих переживань, що особливо добре було видно в пацієнтів з гебефренною та простою шизофренією.

У пацієнтів з гострим поліморфним психотичним розладом препарат показав добрі результати, але у перші дні лікування, як правило, було необхідним короточасне долучення інших антипсихотиків з вираженою седативною дією. Надалі Риссет забезпечував доволі швидку редукцію психотичної симптоматики, одночасно сприяючи поверненню до повноцінного життя. Всі пацієнти з гострим психотичним поліморфним розладом, які отримували лікування Риссетом, показали добрі результати, більшість повернулися до повноцінного життя.

У пацієнтів з маніакальною симптоматикою на фоні біполярного афективного розладу риссет призначався поряд із нормотиміками, головним чином вальпроатами. Практично в усіх пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка стану з плавним заспокоєнням пацієнта впродовж кількох днів, вирівнюванням та стабілізацією афекту, без виражених побічних проявів.

Таким чином Риссет показав свою ефективність, яку можна було б порівняти з потенційною ефективністю антипсихотиків першого покоління, але без виражених побічних проявів, властивих останнім.

Слід зауважити, що практично в усіх пацієнтів препарат переносився добре, і побічних реакцій майже не спостерігалось. Виникали вони, як правило, при застосуванні добоових доз більше 4 мг. З екстрапірамідних побічних реакцій найчастіше зустрічалася помірна акатизія, а у двох пацієнтів спостерігалися гострі дистонічні реакції. Останні мали місце у пацієнтів з чіткою органічною стигматизацією. Побічні прояви екстрапірамідного характеру швидко редукувалися при корекції дози препарату та застосуванні коректорів (бензодіазепіни, анаприлін, тригексифенідил). В окремих пацієнтів спостерігалось незначне збільшення маси тіла, як правило серед осіб до того схильних до повноти. В більшості маса тіла нормалізувалася через кілька місяців.

Особливої уваги заслуговує той факт, що більшість пацієнтів охоче погоджувалися на лікування риссетом і практично не відчували особливого дискомфорту від його прийому, що сприяло утворенню доброго комплайенсу між лікарем та пацієнтом.

З нашого досвіду застосування Риссету ми можемо зробити висновок, що він є високоефективним та безпечним атипичним антипсихотиком, серед переваг якого слід зазначити:

- широкий терапевтичний спектр (вплив на позитивну та негативну симптоматику);
- сприятливий вплив на когнітивні функції та афективні прояви;
- відносно швидкий ефект лікування;
- ефективність при різних психотичних станах;
- високий рівень безпеки;
- оптимальний комплайєнс в процесі лікування.

Таким чином, досвід клінічного застосування Риссету показує його високу ефективність при позитивній та негативній симптоматіці при шизофренії, безпеку застосування, доступність препарату для пацієнта, відповідно більшу можливість досягнення комплайєнсу. В цілому досвід застосування Риссету підтверджує його високий потенціал та багатообіцяючі перспективи у клінічній практиці. Подальше ширше застосування рисперидону (Риссета) може суттєво покращити якість лікування низки психічних розладів у відповідності з сучасними світовими стандартами.

Ю. М. Лобас

*Львовский областной клинический
психоневрологический диспансер (г. Львов)*

Опыт клинического применения препарата Риссет в психиатрической практике

Опыт клинического применения Риссета показывает его высокоэффективным и безопасным атипичным антипсихотиком, среди преимуществ которого следует отметить: широкий терапевтический спектр, благоприятное влияние на когнитивные функции и аффективную симптоматику, относительно быстрый терапевтический эффект. Риссет показал свою эффективность, которую можно было бы сравнить с потенциальной эффективностью антипсихотиков первого поколения, но без выраженных, характерных для них, побочных явлений. Дальнейшее широкое применение рисперидона (Риссета) может существенно улучшить качество лечения целого ряда психических расстройств в соответствии с современными мировыми стандартами.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, антипсихотики, рисперидон.

Список літератури

1. Consensus statement on usefulness and use of second generation antipsychotic medications. WPA Task Force, Second Draft, 20 March, 2000.
2. Бурчинский, С. Г. Рисперидон: от фармакологии к фармакотерапии / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. — 12, 2007, № 23/1, С.43—44.
3. Каледа, В. Г. Место рисполепта в современной психофармакотерапии / В. Г. Каледа. — М.: НЦПЗ РАМН, 2003. — 14 с.
4. Marder, S. R. Risperidone in the Treatment of Schizophrenia / S. R. Marder and R. C. Meibach // American Journal of Psychiatry. — 1994, 151, 825—835.
5. Bondolfi, G. et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study // American Journal of Psychiatry, 1998; 155(4): 499—504.
6. Marder, S. R. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trial / S. R. Marder, J. M. Davis, G. Chouinard // J. Clin. Psych. — 1997; 58 (12): 538—546.
7. Peuskens, J. et al. Effects of Risperidone on Affective Symptoms in Patients with Schizophrenia // Poster presented at the XX1st CINP Congress, Glasgow, Scotland, July 1998.
8. Мосолов, С. Н. Основы психофармакотерапии / С. Н. Мосолов. — М.: Восток, 1996.
9. Сравнительная характеристика антипсихотического действия рисполепта и традиционных нейролептиков при параноидной шизофрении с острой экзacerbацией галлюцинаторно-бредовой симптоматики / [Марценковский И. А., Линева А. Н., Бакшаева Я. Б., и др.] / Украинський вісник психоневрології. — 1999. — Т. 7, вип. 2(20). — С. 111—114.
10. Андреев, Б. В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: итоги и перспективы / Б. В. Андреев // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2005. — Т. 2, № 2. — С. 3—5.
11. Морозов, П. В. Рисполепт Конста — новая эра антипсихотической терапии / П. В. Морозов // Там же. — 2004. — Т. 01, № 4.
12. Mockler, D. et al. «The effects of risperidone on memory function in schizophrenia». Presented at the XX1st CINP Congress, Glasgow, Scotland, July 1998.
13. Morris, R. et al. «The effects of risperidone on verbal fluency & executive function in schizophrenia». Presented at the XX1st CINP Congress, Glasgow, Scotland, July 1998.
14. O'Neil, S. et al. «The effects of risperidone on attention & motor function in schizophrenia». Presented at the XX1st CINP Congress, Glasgow, Scotland, July 1998.
15. Meltzer H. et al. Overall review on efficacy, safety and dose // J. Clin. Psychiatry. — 1998; 59: 3—52.
16. Clinical study report № RSN-P1-314, 2003, p. 50—62.

Надійшла до редакції 27.01.10 р.

Yu. M. Lobas

Lviv Regional Clinical Psychoneurological Dispensary (Lviv)

Experience of clinical use of Risset in psychiatric practice

Usage of Risset in clinical practice has shown that it is a highly effective and safe atypical antipsychotic medication, with the following advantages: wide therapeutic spectrum; favorable influence on cognitive functions and affective manifestations; fairly rapid treatment effect. Risset has proved its effectiveness, which may be compared with potential effectiveness of first-generation antipsychotics, only without inherent side effects of the latter. A more wide administration of risperidone (Risset) may substantially improve the quality of treatment of a series of a whole group of mental disorders in accordance with modern worldwide standards.

Keywords: psychosis, schizophrenia, antipsychotics, risperidone.

А. Л. Малев, канд. мед. наук, А. Н. Захарова, канд. мед. наук
Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского (г. Симферополь)

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ С ДЕЛИРИЕМ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Было установлено, что существуют значительные различия показателей окислительной модификации белков плазмы крови между 3 группами пациентов: с синдромом алкогольной зависимости, синдром отмены с делирием и контрольной группы. Также имеются корреляция между этим показателем и нежелательными (побочными) факторами текущей алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, делирий, синдром отмены, окислительная модификация белков плазмы.

В доступных источниках описаны различные механизмы, указывающие на то, что при злоупотреблении алкоголя развивается состояние, схожее с таковым при гипоксии головного мозга разного генеза с разобщением окислительно-восстановительных процессов, сопровождающееся оксидантным стрессом и повышением образования свободнорадикальных соединений, участвующих в реакциях этанолюкисляющих ферментных систем, которые принимают участие в формировании зависимости от алкоголя. Некоторые авторы считают, что атаке со стороны свободных радикалов подвергаются в первую очередь не липиды, а белки, а окислительная модификация белков плазмы крови (ОМБ) является одним из маркеров оксидантного стресса. Вместе с тем установлена исключительная роль мембранных белков в реализации эффектов этанола даже в малых его концентрациях.

Целью исследования явилось установление возможности использования определения окислительной модификации белков плазмы крови как биологического маркера вероятности развития синдрома отмены и делирия при алкогольной зависимости.

Клинико-психопатологическим и психометрическим методами по шкале Глазго обследовано 50 мужчин с психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя, из них соответственно диагнозу по МКБ-10: с синдромом зависимости 14 пациентов (28,00 %), с синдромом отмены и делирием — 36 пациентов (72,00 %). Возраст пациентов составил от 18 до 46 лет. У обследуемых проведен анализ окислительной модификации белков плазмы крови по уровню карбонильных производных, регистрируемых по оптической плотности на длине волны 363 нм спектрофотометром СФ 2000. Контрольную группу составили 50 доноров, психически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 46 лет. При статистической обработке полученных данных использовались непараметрические методы анализа.

Дисперсионным анализом установлено значимое ($p < 0,001$) увеличение уровня окислительной модификации белков при синдроме отмены с делирием по сравнению с синдромом зависимости, при этом в последнем

этот уровень также достоверно и значительно ($p < 0,001$) выше контрольных значений.

Учитывая, что молодой возраст и длительность заболевания являются неблагоприятными факторами течения заболевания, дисперсионный анализ был дополнен корреляционным анализом показателя ОМБ с этими факторами. Была получена значимая прямая корреляция этого показателя ($r = 0,3717$ при $p < 0,05$) с длительностью заболевания и значимая обратная корреляция ($r = -0,4419$ при $p < 0,05$) с возрастом начала заболевания.

Таким образом, установленные значимая корреляция показателя окислительной модификации белков плазмы крови с неблагоприятными факторами течения алкогольной зависимости и достоверные различия в его значениях как между синдромом зависимости и синдромом отмены с делирием, так и каждого из них с группой контроля — позволяют рассматривать рост этого показателя как биологический маркер неблагоприятного течения алкогольной зависимости и риска развития синдрома отмены с делирием.

Надійшла до редакції 02.02.10 р.

А. Л. Малев, А. Н. Захарова

Кримський державний медичний університет
ім. С. І. Георгіївського (м. Симферополь)

Окислявальна модифікація білків плазми крові як біологічний маркер ймовірності розвитку синдрому відміни з делірієм при алкогольній залежності

Було встановлено, що існують значні відмінності показників окислявальної модифікації білків плазми крові між 3 групами пацієнтів: з синдромом алкогольної залежності, синдром відміни з делірієм і контрольною групою. Також є кореляція між цими показниками та небажаними (побічними) факторами поточної алкогольної залежності.

Ключові слова: алкогольна залежність, делірій, синдром відміни, окислявальна модифікація білків плазми.

A. L. Malev, A. N. Zakharova

Crimean State Medical University named after S. I. Georgievsky
(Simferopol')

Oxidative modification of serum proteins as a biological marker of a probability of the abstinent syndrome with delirium in alcoholic dependence

It was established, that there is a significant difference of an index of oxidizing modification of blood plasma proteins between 3 group of patient: syndrome of alcohol dependence, syndrome of withdrawal with delirium and control group. There is also a considerable correlation between this index and adverse factors of a current of alcoholic dependence.

Keywords: alcoholic dependence, delirium, abstinent (withdrawal) syndrome, oxidative modification of serum proteins.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ, КОРРЕКЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

На сегодняшний день лечение резистентных форм шизофрении сохраняет свою актуальность. Среди атипичных антипсихотиков особый интерес представляет Оланзапин.

Показано, что Оланзапин, как и любое лекарство, имеет свои побочные эффекты, свои минусы и плюсы. Минусы оланзапина по сравнению с другими нейролептиками достаточно мягкие, и самое главное — есть возможность их корректировать. В целом препарат достаточно хорошо переносится, имеет высокую эффективность, удобные формы введения.

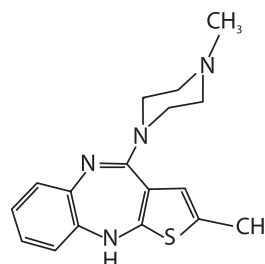
Ключевые слова: оланзапин, резистентная шизофрения, побочные явления, атипичные антипсихотики, качество жизни.

Оланзапин — атипичный антипсихотик. В настоящее время в основном используется при лечении шизофрении, биполярного расстройства, в частности мании и смешанных состояний, комбинация оланзапина с флюоксетином (Симбиакс), одобрен FDA для лечения депрессий, также может использоваться при лечении пограничных личностных расстройств, нервной анорексии, посттравматического стрессового расстройства и др. заболеваний. Изменения в молекуле клозапина,

позволили создать оланзапин. Патент на формулу Eli Lilly получен в 1990 году, впервые препарат использован в 1995 году. После достаточных исследований, были получены положительные результаты в лечении вышеуказанных заболеваний, FDA (Food and Drug Administration) одобрила оланзапин в 1997 году.

Химическое строение

Оланзапин является производным тиобензодиазепина. Структурно схож с молекулой клозапина, отличается наличием двух дополнительных метильных групп, отсутствием атома хлора. Такое сходство даёт похожий рецепторный профиль препарата.



	Кветиапин	Зипразидон	Рisperидон	Оланзапин	Клозапин	Арипипразол (b)
D ₂	+	+++	+++	++	+	+++ (b)
5-HT _{2A}	+	++++	++++	+++	+++	+++
5-HT _{2C}	—	++++	+++	+++	++	++
5-HT _{1A}	+	+++ (b)	+	—	+	+++ (b)
5-HT _{1D} (c)	—	+++	+	+	—	—
α-адренергические	++	++	+++	++	+++	++
M ₁	++	—	—	+++	+++	—
H ₁	+++	++	++	+++	+++	++
5-HT/NE обратный захват (d)						
5-HT	—	++	—	—	—	++
NE	+	++	—	—	+	—

++++ Очень высокий аффинитет; +++ Высокий аффинитет; ++ Средний аффинитет; + Низкий аффинитет; — Незначительный аффинитет.

D₂ — дофаминовые рецепторы 2 подтипа; H₁ — гистаминовые рецепторы 1 подтипа; 5-HT — серотониновые рецепторы;

M₁ — м-холинорецепторы; NE — норадреналиновые рецепторы.

b — парциальный агонист; c — аффинитет у коров; d — аффинитет у крыс.

Источник: Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, et al.: Ziprasidone: A Novel Antipsychotic Agent With a Unique. Human Receptor Binding Profile // *European Journal of Pharmacology*. — Vol. 425, Number 3, 17 August 2001, pp. 197—201. Otsuka Pharmaceutical. Co: Ability (aripiprazole) full prescribing information. August 2008.

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	H ₁	ACh
Галоперидол	210	1	2	3	45	>10 000	6	440	5500
Клозапин	85	160	170	50	16	10	7	1	2
Оланзапин	31	44	50	50	5	11	19	3	2
Кветиапин	460	580	940	1900	300	5100	7	11	>1000
Рisperидон	430	2	10	10	0,5	25	1	20	>1000
Зипразидон	525	4	7	32	0,4	1	10	50	>1000
Арипипразол	410	0.52	7.2	260	20	15	57	61	>1000

Аффинитет (константы диссоциации) выражен в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет (т. е. более низкая концентрация необходима для полунасыщения рецептора)

Источник: Tamminga C. A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In: Charney D. S., Nestler E. J., Bunney B. S., eds. *Neurobiology of mental illness*. — New York: Oxford University Press, 1999: 274.

Олексеев О. О., 2010

Также имеются данные о непрямом влиянии оланзапина на глутаматную систему (NMDA) и повышения уровня нейротензина (как и при приеме клозапина), непосредственного связывания молекулы оланзапина с рецепторами NMDA не отмечается, однако в опыте показано, что при длительном назначении фенилциклидина, который вызывает шизофреноподобную симптоматику, включая негативную, оланзапин снимал гиперактивность NMDA системы, повышал нейротрансмиссию в пирамидных клетках префронтальной коры, таким образом улучшая состояние по шкале негативных симптомов (Ninan et al., 2003), (Binder et al., 2001; Radke et al., 1998).

Фармакокинетика

Метаболизм оланзапина происходит в основном 3 путями: ферментом CYP 1A2, и в меньшей степени зависит от CYP 2D6, а также флавин-содержащей монооксигеназой-3 (FMO3). Период полувыведения оланзапина составляет в среднем около 30 часов, как следствие необходимо 150 часов (около 6 дней при однократном приеме) для стабилизации ровной концентрации препарата ($30 \text{ ч} \times 5 T_{1/2} = 150 \text{ ч}$). При назначении препарата следует учитывать дозировки, проведенное популяционно-фармакокинетическое исследование показывает, что клиренс оланзапина на 25—30 % ниже у женщин, а также на 30 % у пожилых (Callaghan et al., 1999; Patel et al., 1995, 1996). Значительно повлиять на клиренс оланзапина (ускорить вплоть до 50 %) может курение больше 20 сигарет в сутки, карбамазепин более 200 мг в сутки и другие мощные индукторы CYP 1A2, желателно избегать назначения таких комбинаций и следить за тем, сколько выкуривает пациент (European journal of clinical pharmacology, 1998). Неофициально терапевтические дозировки оланзапина составляют от 2,5 до 60 мг в сутки.

Побочные явления

Как и нейролептики других групп, оланзапин обладает рядом побочных явлений, но выраженность их варьирует. Возможны развитие дистоний, паркинсонизма, когнитивного паркинсонизма, поздней дискинезии, акатизии, вторичной негативной симптоматики и др., в случае с оланзапином данные явления достаточно редкие.

Экстрапирамидная симптоматика. Так, риск развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), гиперпролактинемии остается на уровне средний — минимальный, что обусловлено отчасти более низкой селективностью по отношению к нигростриатному пути, тубероинфундибулярному (гиперпролактинемия), также соотношением блокады D_2 -подобных- D_1 -подобных рецепторов в отношении 3:1, возможно блокадой 5-HT_{2A}, которая усиливает дофаминовую активность в нигростриатном пути, холинолитической активностью, таким образом снижая ЭПС. Следует отметить, что исследования по влиянию серотонина на блокаду дофаминовых рецепторов противоречивы. Чаще всего выраженность побочных явлений усиливается при дозах более 20 мг в сутки. С учетом низкой вероятности развития ЭПС, соответственно снижает вероятность поздней дискинезии, которая крайне тяжело поддается терапии.

При исследовании установлено, что оланзапин при дозировке 5 мг/сутки занимает 55 % дофаминовых рецепторов 2 типа, 10 мг/сутки — 73 %, 15 мг/сутки — 75 %, 20 мг/сутки — 76 %, 30 мг/сутки — 83 %, 40 мг/сутки — 88 %. 5-HT₂-рецепторы на всех дозировках заняты более

90 %. Для развития экстрапирамидной симптоматики в среднем необходима блокада D_2 -рецепторов более 75—80 %, развитие акатизии возможно на любых дозировках.

Коррекцию в данном случае необходимо производить тригексифенидилом (~ 2—16 мг/сутки), бипериденом (2—16 мг/сутки), акатизия — липофильными β -адреноблокаторами, например пропранолол (~ 90—160 мг/сутки), с контролем ОАК (низкое содержание железа повышает риск развития акатизии), также эффективны в данном случае ноотропы — фенибут (~ 750 мг/сутки), кальция гопантенат (~ 1500 мг/сутки), противосудорожные препараты, такие как соли вальпроевой к-ты (~ 900—1500 мг/сутки), прегабалин (~ 300 мг/сутки), габапентин (~ 1800—2400 мг/сутки), при этом обязательно необходимо учитывать периоды полувыведения препаратов и распределять соответственно их прием.

Гиперпролактинемия встречается достаточно редко, возможно увеличение уровня пролактина, обычно при дозировках выше 20 мг/сутки. В зависимости от показателей, возможно добавление бромкриптина, с титрацией в 1,25 мг в неделю до 2,5—5 мг, либо каберголина 0,5—1 мг в неделю, последний является более сильнодействующим веществом, однако с учетом того, что препараты вливаются в центральные процессы обмена дофамина, являясь агонистами D_2 -рецепторов, несмотря на повышенную селективностью к тубероинфундибулярному тракту, возможно обострение психотической симптоматики, что требует тщательного контроля динамики симптоматики заболевания.

Набор веса — наиболее частый побочный эффект оланзапина, мало зависящий от дозировки препарата. Что может привести к снижению комплаенса с пациентом и, как следствие, к рецидиву заболевания.

После 10-недельного приема отмечается прибавление веса в среднем 4—4,5 кг. После 40-недельного приема набор веса достигает своего плато в 7—8 кг. В целом можно ожидать до 10 % прибавки в весе и более при отсутствии адекватной коррекции. В сравнении с другими нейролептиками: клозапин даёт прибавку в 5 кг, рисперидон — 2,1 кг, галоперидол — 1,08 кг. Существует теория, что при приеме сублингвальной формы (Зидис), предположительно из-за отсутствия прямого контакта с серотониновыми рецепторами в пилорусе, не происходит набора веса, однако достоверных исследований на сегодняшний день нет. Наиболее эффективными методами коррекции на сегодняшний день являются физические нагрузки, диета с пониженным содержанием жиров, а также назначение субитрамина до 15 мг в сутки, метформина. В случае субитрамина существует опасность обострения психоза, поэтому необходима чрезвычайная осторожность в назначении данного препарата. Метформин не представляет угрозы ухудшения основного заболевания, назначается путем титрования дозировки по 250 мг в неделю, до 1000—1500 мг в два приема, при этом отмечается снижение массы тела, нормализуются показатели сахара крови, липидограмма, снижается уровень инсулина, что очень важно т. к. имеется риск развития диабета, хотя такой риск достаточно невелик. Также существует препарат орлистат (Ксеникал), который ингибирует липазы желудочно-кишечного тракта, таким образом затрудняя всасывания жиров, рекомендуемая дозировка 120 мг три раза в день, в зависимости от клинической картины можно использовать в комбинации с метформином.

Нельзя забывать что избыточный вес может наблюдаться в следствие гипотиреоза (ТТГ более 2.0), гиперпролактинемии, изменения баланса половых гормонов, уровня кортизола. В некоторых случаях, если пациент наоборот потерял вес, либо отказывается от еды, данный побочный эффект выступает как положительное действие препарата.

Холинолитические побочные явления. Оланзапин имеет достаточно высокий аффинитет к м-холинорецепторам, при дозировках обычно выше 15 мг, естественно, с учетом индивидуальной чувствительности, возможно развитие холинолитической симптоматики наиболее часто: расширение зрачков, парез аккомодации, тахикардия, сухость во рту, запоры, снижение тонуса мочевого пузыря, задержка эякуляции (слабая эрекция, возможно, за счет α -адреноблокирующих свойств) и др.

Данные проявления могут самостоятельно купироваться при адаптации к препарату, обычно через 4—8 недель, однако если пациент себя чувствует некомфортно, побочные явления сильно выражены, на начальных этапах и в последующем необходима коррекция, в этом случае подойдут препараты группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы, например, галантамин в дозировке около 5—10 мг/сутки, нейромидин 60—100 мг/сутки, следует учитывать, что с одной стороны, купируются м-холинопобочные явления, улучшается когнитивная сфера, наблюдается антидепрессивный эффект, с другой стороны — повышается риск развития экстрапирамидной симптоматики. Поэтому при коррекции группой ингибиторов антихолинэстеразы всегда следует проводить тщательный мониторинг больных, выявлять любую паркинсоническую симптоматику.

Коррекция побочных явлений — это своеобразная игра, баланс — с одной стороны желаемый терапевтический эффект основного заболевания, с другой — необходимо не усугубить ситуацию и, по возможности, не снизить лечебный эффект нейролептика. Для повышения уровня доверия к врачу и качества жизни необходимо максимально компенсировать побочные явления, любые неприятные ощущения, неблагоприятные тенденции со стороны внутренних органов. Самая главная цель любого лечения — вернуть человека в общество, возобновить его социальную активность.

Эффективность при резистентной шизофрении

На сегодняшний день единственным одобренным препаратом для лечения резистентных форм шизофрении является клозапин, прием которого, в свою очередь, связан с достаточными трудностями и риском развития агранулоцитоза. Однако с учетом структурного сходства оланзапина и клозапина было выдвинуто предположение о возможной эффективности оланзапина в группах нонреспондеров в высоких дозировках 25—45 мг/сутки.

Для подтверждения результатов проведено 6 месячное рандомизированное двойное-слепое исследование клозапина в дозировках 300—900 мг/сутки, оланзапина — 25—45 мг/сутки. К исследованию привлечены 40 пациентов (27 мужчин и 13 женщин, в возрасте от 18 до 58 лет) с резистентной к фармакотерапии шизофренией. Всего 21 пациент был рандомизирован клозапином средней дозой 564 мг/сутки и 19 пациентов — оланзапином (средняя доза 34 мг/сутки). Оценка состояния проводилась на 6 неделе и в последующем — на 6 месяце. В обеих группах пациенты показали значительное улучшение психопатологии. Респондеры появились на

6 неделе — 18 % в группе оланзапина, 7 % — в группе клозапина. Респондерами назывались те пациенты, у которых отмечалось уменьшение на 20 % или более общего балла симптоматики по шкале PANSS. После 6 месяцев было отмечено — 50 % в группе оланзапина и 60 % — клозапина. Обе группы показали схожие улучшения в когнитивной сфере пациентов, также отмечалось увеличение массы тела в группе оланзапина 7,2 кг, в группе клозапина — 1,5 кг. Как описывалось выше, в некоторой степени набор веса можно скорректировать. То же касается ЭПС, в том числе акатизии.

Таким образом, оланзапин может служить некоторой альтернативой клозапину, особенно в случае невозможности его переносимости вследствие агранулоцитоза (J. Clin Psychiatry. 2008; 69: 274—285 Abstract, 176—177).

Способ внутривенного введения

Порошок для внутримышечного введения возможно использовать для внутривенного вливания (хотя инструкция по медицинскому применению оланзапина не допускает внутривенное или подкожное введение препарата). Однако молекула оланзапина достаточно нестабильна, особенно при попадании света, даже при комнатном освещении. Лучше всего как раствор-носитель использовать 400 мл NaCl 0,9 %. Глюкоза нежелательна из-за того, что она является восстановителем и может разрушить оланзапин. Флакон с раствором обязательно необходимо обернуть фольгой (можно использовать обычную пищевую). Перед введением желательно ввести никетамид (кордиамин) 2—4 мл под кожу или внутримышечно, для предотвращения резкого падения артериального давления, дополнительно или отдельно можно использовать минералкортикоиды, для задержки жидкости, например, препарат флудрокортизон (Кортинефф). До и во время вливания измеряют АД для оценки состояния больного. Инфузию желательно растянуть на 2—3 часа, однако при хорошей переносимости даже за 40—50 минут можно произвести полное введение. За один прием вводится не больше 20—30 мг, остальную дозу вводят через 12 часов. Во время сеанса вливания обычно пациенты испытывают сухость во рту, жажду за счет холинолитического эффекта, выраженную сонливость, как правило, засыпают во время инфузии. За 6 месяцев из 30 пациентов, с количеством инфузий от 5 до 60 (при таких длительных инфузиях рекомендуется катетеризация центральных вен, например подключичной), каких-либо осложнений не наблюдалось. Для профилактики флебитов, тромбофлебитов проводились стандартные мероприятия, как и при вливании любых других препаратов. При таком способе введения оланзапина достигается биодоступность в 100 %, наблюдается более быстрое начало действия препарата, более быстрая редукция психотической симптоматики, отсутствие эффекта первого прохождения препарата через печеночный барьер, отсутствие проблем, связанных с всасыванием, при внутримышечном введении (спайки, нарушение периферического кровообращения).

Оланзапин, как и любое лекарство, имеет свои побочные эффекты, свои минусы и плюсы. Минусы оланзапина по сравнению с другими нейролептиками достаточно мягкие, и самое главное — есть возможность их корректировать. В целом препарат достаточно хорошо переносится, имеет высокую эффективность, удобные формы введения.

Список литературы

1. Textbook of Psychopharmacology by Charles B. Nemeroff, Jacob Ballon, Md Alan F. Schatzberg. — Publisher: American Psychiatric Publishing, Inc., 2009. — 1648 p.
2. Textbook of Biological Psychiatry, Jaak Panksepp. — Publisher: Wiley-Liss, 2003. — 736 p.

3. Philosophy of Psychopharmacology. — Publisher: Cambridge University Press, 2008. — 224 p.
4. Neurobiology of Mental Illness. — Publisher: Oxford University Press, USA, 2008. — 1504 p.

Надійшла до редакції 10.02.10 р.

О. О. Олексєєв

Обласна клінічна психіатрична лікарня № 1 (м. Одеса)

Досвід застосування Оланзапіну: ефективність при резистентній шизофренії, корекція побічних ефектів

На сьогоднішній день лікування резистентних форм шизофренії зберігає свою актуальність. Серед атипичних антипсихотиків особливу цікавість становить Оланзапін.

Показано, що Оланзапін, як і будь-які ліки, має свої побічні ефекти, свої мінуси і плюси. Мінуси Оланзапіну порівняно з іншими нейролептиками досить м'які, і найголовніше — є можливість їх коректувати. В цілому препарат досить добре переноситься, має високу ефективність, зручні форми введення.

Ключові слова: оланзапін, резистентна шизофренія, побічні ефекти, атипичні антипсихотики, якість життя.

A. A. Olekseev

Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1 (Odesa)

An experience of usage of Olanzapine: an efficacy in treatment of resistant schizophrenia, a correction of side effects

Today therapy of resistant forms of schizophrenia is still actual. Olanzapine is particularly interesting among atypical antipsychotics.

It was demonstrated that Olanzapine, as well as any other medication, has side effects, its own minuses and pluses. Negative features of Olanzapine are mild enough as compared with other neuroleptics and it is essential that there is a possibility to correct them. In general this medication is well tolerable, high effective and has a suitable forms of administration.

Keywords: olanzapine, treatment-resistant schizophrenia, side effects, atypical antipsychotics, quality of a life.

О. Є. Сماشна

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
(м. Тернопіль)

СИНДРОМОГЕНЕЗ ПАРАНОЇДНОЇ ФОРМИ ШИЗОФРЕНІЇ, КОМОРБІДНОЇ З СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (Літературний огляд)

У статті проведений аналіз літературних джерел та представлені сучасні погляди на синдромогенез параноїдної форми шизофренії, коморбідної з соматичною патологією, проаналізовані різні дослідницькі підходи щодо цього питання. Описані закономірності формування психопатологічної клінічної картини параноїдної шизофренії під впливом соматичних захворювань, клінічну структуру нозогенії та закономірності їхнього перебігу залежно від активності ендегенного процесу. Також винесені деякі епідеміологічні питання медичної коморбідності у пацієнтів з шизофренією.

Ключові слова: параноїдна форма шизофренії, синдромогенез, нозогенії, коморбідність.

Однією з важливих сучасних характеристик пацієнтів, що страждають на шизофренію, є висока частота супутніх соматичних захворювань. Коморбідна шизофренії соматична патологія зумовлює не тільки підвищення показників захворюваності і смертності, але і серйозні проблеми в наданні психопатологічної допомоги цьому контингенту пацієнтів. Актуальність даної проблеми визначається також і деякими медико-психологічними і фінансовими питаннями. Пацієнти з комбінованою психічною і соматичною патологією піддаються численним додатковим лікувально-діагностичним обстеженням, які достатньо дорого обходяться суспільству і приводять до значних економічних проблем. Вартість клініко-діагностичних і параклінічних досліджень у поєднанні з неефективною терапією, що проводиться, настільки великі, що невчасна діагностика і терапія психічних розладів, поєднаних з соматичною патологією, розглядаються як серйозна соціально-економічна проблема сучасного суспільства.

Newman S. C. і співавтори вказують, що пацієнти із гострими психічними захворюваннями, особливо шизофренією, страждають від збільшеної захворюваності і смертності від соматичних патологій порівняно з загальним населенням, маючи тривалість життя, яка приблизно на 20 % коротше [43]. У мета-аналізі 18 міжнародних досліджень, 60 % смертності у пацієнтів, що страждають на шизофренію, спричинені коморбідними соматичними захворюваннями; смертність від серцево-судинної патології вдвічі більша, ніж в загальній популяції, а ішемічна хвороба серця постає провідною причиною смертності [42].

Dilip V. Jeste та співавтори розглянули відібрану літературу, що стосувалась медичної коморбідності при шизофренії, у тому числі фізичні захворювання, зловживання психоактивними речовинами, когнітивне зниження, сенсорні дефіцити, і ятрогенні захворювання. Також наведені дані the University of California, San Diego Clinical Research Center щодо шизофренії у літніх людей: у літніх пацієнтів, що страждають на шизофренію,

спостерігається менша коморбідність з соматичними захворюваннями, ніж у індивідів без психічного розладу, але існуючі у них коморбідні соматичні захворювання мають більш гострий перебіг. Ці результати свідчать, що пацієнти з шизофренією отримують менш адекватну медичну допомогу при їхніх соматичних захворюваннях.

Автори Leucht, Burkard, Henderson, Maj, Sartorius проаналізували 44 202 наукові публікації, що стосувалися поєднання шизофренії з 23 соматичними захворюваннями, за період 1966—2006, після чого вони зробили підсумок, що пацієнти з шизофренією мають вищу поширеність ВІЛ-інфекції і гепатиту, остеопорозу, зміненої чутливості до болю, сексуальної дисфункції, акушерських ускладнень, серцево-судинних хвороб, ожиріння, діабету, стоматологічних проблем і полідипсії порівняно з загальним населенням. Ревматоїдний артрит і рак навпаки спостерігаються не так часто, як в загальній популяції.

Недостатньо систематизовані дані про клінічні прояви шизофренії, що виявляються в контингенті хворих загального профілю. При цьому, як правило, розглядаються лише деякі питання. Найчастіше згадується про взаємозв'язок між прогредієнтними формами шизофренії (параноїдна, гебефренічна, кататонічна) і анозогнозією, що виявляється у цього контингенту хворих відносно актуального соматичного страждання. Разом з тим, основні проблеми — психопатологічні (коморбідність психічних, включаючи соматоформне, і соматичних розладів, закономірності перебігу, аспекти диференціальної діагностики), епідеміологічні, організаційні та інші аспекти, пов'язані з маніфестацією або екзацерацією шизофренії у пацієнтів з коморбідною соматичною патологією, залишаються предметом подальших досліджень [4, 6, 8, 9, 11, 13, 15—18, 28, 41].

У дослідженні даної проблеми існує два якісно відмінних аспекти: перший пов'язаний з дослідженням особливостей клінічної картини та закономірностей перебігу та виходу соматичних захворювань, коморбідних із шизофренією, та інший аспект, пов'язаний з виявленням впливу соматичної патології на формування клініко-психопатологічної картини та особливостей перебігу власне ендегенного шизофренічного процесу, поєданого з соматичною патологією. У даній статті акцент робиться на основних тенденціях синдромоутворення при параноїдній формі шизофренії, коморбідній з соматичною патологією.

Про проблему коморбідності соматичної патології писав видатний психіатр П. А. Бутковський (1834), який вважав, що психічне захворювання під впливом соматичної патології набуває тенденції до зворотної редукції. Деякі психіатричні терапевтичні стратегії, які вже втратили свою актуальність з появою антипсихотиків (пірогенна, інсуліно-коматозна терапія), почали застосовуватися на своєму початку, базуючись власне

на емпіричних спостереженнях коморбідності психічної та соматичної патології [8].

Розглядаючи феномени взаємозв'язку і взаємовпливу, що виявляються в клініці і перебігу як соматичних, так і психічних захворювань, можна дійти висновку, що у психопатологічній картині шизофренії, коморбідної з соматичним захворюванням, виявляються такі особливості: екзогенні синдроми із станами затьмарення свідомості, порушенням схеми тіла, астенії. Має місце клінічна картина, ззовні схожа з екзогенними психопатологічними станами, у формі розгубленості, деперсоналізації, неповного орієнтування в оточуючому. Звертає на себе увагу і конкретний зміст галюцинацій і сенестопатій. Відмічено також раннє виявлення основних шизофренічних порушень. Перебіг шизофренії у хворих з соматичними захворюваннями нерідко набуває ознаки безперервності. Швидкий розвиток апато-абулічних проявів, із зниженням інтелектуальної активності, частіше відповідає млявому перебігу соматичного захворювання [1, 3, 7, 11, 13, 21].

Лебедева В. Ф. навпаки вказує, що динаміка психічних розладів, коморбідних з соматичною патологією, відрізняється високою прогресивністю і маскованістю симптомів поєднаних захворювань, що приводить до невчасної діагностики психічних розладів, їх неадекватної терапії, затяжного перебігу і гіршого клінічного прогнозу [15].

Весь досвід клінічної психіатрії свідчить про те, що фабула маячних, галюцинаторних та інших психотичних симптомів існує в глибинних шарах психічної діяльності хворого задовго до виникнення психозу; лише під впливом патологічних вітальних емоцій вона здобуває усі властивості симптому психічної хвороби [27, 32]. Теза про те, що при психічних розладах психотичного рівня порушується свідомість, зокрема в частині самосвідомості та критичності, є загальновідомою в психіатрії. Порушення процесів самосвідомості присутнє в клініко-психопатологічних феноменах при шизофренії. Події соматичного життя об'єктивно проявляються для стороннього спостерігача у вигляді видимих ознак. Факти, що дають інформацію про соматичне функціонування, встановлюються методами клінічних та лабораторно-інструментальних досліджень. Крім того, власне тіло стає об'єктом для індивіда і за допомогою власних тілесних відчуттів кожна людина отримує можливість спостерігати за самим собою. Здатність фокусувати свою психічну діяльність на власних фізичних та психічних процесах (рефлексія) є передумовою для появи у суб'єкта переживання самого себе і знань про самого себе — концепція «Я». За рахунок глибокого психотичного рівня патології при психічних автоматизмах в рамках шизофренічного процесу дані психічні процеси не виділяються як предмет рефлексивного аналізу. Суб'єкту патології доступна лише можливість реєструвати результат порушених процесів самовідчуття та самопізнання як «відчужені», або такі, що виявилися поза межами «Я» думки, почуття, тілесні відчуття, рухову активність. З'являється фігура переслідувача та специфічні вислови, які на клінічному рівні кваліфікуються як маячення впливу. Таким чином, при психічних автоматизмах порушення концепції «Я» виражається, насамперед, в порушенні процесів самовідчуття та самопізнання та зумовлене патологією

рефлексивних структур. Порушуються інтенційні акти, що відповідають за сприйняття та осмислення власних тілесних та психічних процесів. Останні не стають предметом рефлексивного аналізу вищого рівня та не сприймаються як свої власні прояви. Також мають місце і порушення сфери тілесної самосвідомості (гіперестезія безпосередньо тілесного сприйняття «образу тіла» або, навпаки, превалювання концептуального рівня тілесної самосвідомості). Необхідно підкреслити, що деформація свідомості тілесного «Я», образу тіла («*body image*») може за відсутності ознак патології внутрішніх органів протягом тривалого часу залишатися латентною і актуалізуватися лише в ситуації стресу, що гостро виникає під час наростання соматичного неблагополуччя [9—11, 15, 23].

Смулевич А. Б., Дробіжев М. Ю., Виборних Д. Е. досліджували проблеми коморбідності шизофренії та соматичних захворювань з позиції нозогенних реакцій. Автори відмічали, що найбільш широкий спектр психопатологічних розладів, що розвиваються у зв'язку з наявністю соматичного захворювання, має місце в клінічній картині реактивних станів у хворих на шизофренію. Зокрема, на матеріалі пацієнтів з маніфестними формами цього захворювання встановлена висока частота атипових проявів больового синдрому, що супроводжується сенестопатіями, функціональними галюцинаціями. Нерідко спостерігається маячна інтерпретація симптомів соматичного страждання, можливість трансформації тривожно-депресивного афекту в ейфоричний з неадекватним ставленням до соматичного захворювання [6, 9, 10, 12, 15, 23].

У той же час серед хворих на шизофренію поширена анозогнозія. На думку деяких дослідників, при шизофренії анозогнозія соматичного захворювання обумовлена порушенням больової чутливості, дефіцитарними розладами у вигляді вираженого емоційно-вольового зниження [16, 18, 30, 37, 38].

Синдромогенез симптоматики при шизофренії, що поєднується із соматичною патологією, Дробіжев М. Ю., Виборних Д. Е. розглядали як психогенно обумовлені психопатологічні феномени, які є гетерогенними за клінічною картиною та перебігом. У формуванні нозогенії беруть участь клінічні (соматична патологія), конституційні (розлади особистості), а також психологічні (семантична значимість діагнозу), соціальні (рівень освіти, матеріальної забезпеченості, трудова зайнятість і т. д.) і демографічні чинники (стать і вік). Нозогенні реакції при шизофренії, на думку цих дослідників, обумовлені не тільки важкістю актуального соматичного захворювання, але і набутою внаслідок ендогенного психічного захворювання дисгармонією особистості, а також актуальною психопатологічною симптоматикою. Динаміка нозогенії, що розвивається при шизофренії, може мати стереотипний характер, а також їх клінічна характеристика може відрізнятися за клінічною структурою реакцій у того ж самого пацієнта (особливо у разі приєднання іншого соматичного захворювання). Також відмічена схильність психогенних утворень набувати затяжного характеру [6, 9, 10].

Серед чинників, що сприяють маніфестації реактивних утворень у клінічній картині шизофренії, коморбідної з соматичною патологією, автори вказують на деформацію структури особистості, що відбувається

в процесі психічного захворювання. При цьому «ґрунтом», що створює передумови для формування диснозогнозії, є надмірна чутливість (реактивна лабільність) або, навпаки, стійкість по відношенню до загрози тілесному благополуччю разом з психопатоподібними (акцентуація рис тривожної недовірливості, невротизма, ригідності, конформності, ексцентричності та інших характерологічних радикалів) і емоційними змінами [9—11, 15, 23]. Реакція психіки пацієнта, хворого на шизофренію, на соматичне захворювання може проходити двома взаємопротилежними векторами: за гіпернозогнозичним та гіпонозогнозичним типами, реалізується неоднозначно і доповнюється іншими поведінковими девіаціями і психопатологічними феноменами. Дані реакції відображають структуру внутрішньої картини хвороби.

При дослідженні феноменологічної типології післяопераційних психозів представлені у пацієнтів з коморбідною шизофренією і кардіологічною патологією, Ільїна Н. А., Бурлаков А. В. розглядали їх в рамках континууму, на одному полюсі якого знаходяться реакції екзогенного типу — посткардіотомічний делірій, формується в осіб з алкогольною залежністю, на протилежному — ендогеномorfні транзиторні психози, які спостерігаються при шизофренії, що має в'ялий перебіг, і шизотиповому розладі особистості і соматогенно спровоковані напади шизофренії [4, 12].

Розглядаючи особливості дефіцитарних резидуальних станів при шизофренії, коморбідній з соматичною патологією, автори, у центрі досліджень яких були пацієнти з шизофренією поєднаною з функціональними соматичними розладами, прийшли до висновків, що у ряді негативних змін, що формуються на віддалених етапах органоневротичної шизофренії (в середньому через 4—6 років після маніфестації), на перший план виходили прояви астеничного дефекту. Серед останніх домінуюче положення займали ознаки соматопсихічної крихкості [Внуков В. А., 1937], підвищеної чутливості до будь-яких розумових, фізичних і емоційних навантажень, аж до того, що будь-яка незначна зміна життєвого стереотипу призводила до різкого посилення слабкості, симптомів тілесного дискомфорту, виявлялась тенденція до страхування здоров'я, схвалення ролі хворого, багаторазових звернень за медичною допомогою [15].

Дробіжев М. Ю., Виборних Д. Е., досліджуючи типологію сутяжних нозогенних параноїдних реакцій, що перебігають з надцінними і маячними розладами, обумовлені психотравмуючими подіями внаслідок соматичного захворювання, узагальнили, що вони пов'язані з чинниками конституційної схильності і психічною патологією, є клінічно гетерогенними і диференціюються на реактивні стани, що визначаються: а) надцінними ідеями реформування, «раціоналізації» терапії і відновлення функцій внутрішніх органів і систем організму, б) різними за структурою сутяжними станами з виявленням рентних (необґрунтовані домагання на оформлення інвалідності, виплату допомоги) і еквітних (вимоги корекції встановленого діагнозу або його відміни) настанов; в) надцінним маяченням винахідництва нового виду лікування; д) персекуторним маяченням «умисного перебільшення» медичним персоналом важкості соматичного стану.

Отже, з вищенаведеного літературного огляду можна зробити висновок, що існують численні публікації, присвячені епідеміології та психопатології параноїдної форми та коморбідних соматичних порушень. Виходячи з останнього, можна припустити, що соматична хвороба здатна певним чином видозмінювати клінічну картину параноїдної шизофренії, виконуючи роль патопластичного фактора. Зважаючи на велику частоту поєднаності параноїдної форми шизофренії з соматичними захворюваннями, постає питання: які психопатологічні особливості набуває остання в таких випадках? В доступній літературі жодних систематизованих даних стосовно цієї теми ми не знайшли. Здійснюючи пошук наукових праць українських та іноземних дослідницьких інституцій, ми знайшли лише одиничні роботи, присвячені різноманітним аспектам цієї проблеми.

За період 2007—2009 рр. на базі ТМКПНЛ було обстежено 52 пацієнти віком 22—68 роки, 31 жінка і 21 чоловік, із діагнозом «Шизофренія, параноїдна форма» та коморбідними соматичними захворюваннями (7 пацієнтів із коморбідною патологією бронхолегеневої системи, 12 пацієнтів з коморбідною патологією шлунково-кишкового тракту, 14 пацієнтів з патологією сечостатевої системи, 9 пацієнтів з коморбідною серцево-судинною патологією), а також 10 пацієнтів контрольної групи з діагнозом «Параноїдна шизофренія», без коморбідної соматичної патології. Діагноз «Шизофренія, параноїдна форма» встановлювався згідно з критеріями МКХ-10, діагноз соматичного захворювання — згідно із висновком терапевта. Досліджувались особливості синдромогенезу під час загострення шизофренії, а також закономірності впливу наявної соматичної патології чи її відсутності на синдромоутворення при екзацерації шизофренії серед даної когорти пацієнтів. Крім того досліджувались особливості формування внутрішньої картини захворювання. Пацієнти оглядалися в періоді загострення шизофренії. Окрім клініко-психопатологічного та анамнестичного обстеження з використання психометричних шкал HAMD (шкала Гамільтона для оцінки депресії) та PANSS (шкала оцінки позитивних та негативних симптомів шизофренії), всім пацієнтам проводилось експериментально-психологічне обстеження з використанням методики піктограм за Херсонським, тесту Роршаха та опитувальника для оцінки реактивної та особистісної тривожності Спілберґера — Ханіна.

В усіх групах пацієнтів, які страждали на параноїдну форму шизофренії та супутню соматичну патологію спостерігалось залучення симптомів соматичного неблагополуччя у маячну симптоматику із формуванням іпохондричного маячення, синдрому психічного автоматизму Кандінського — Клерамбо із відчуттям зробленості соматичних дисфункцій. Крім того, у пацієнтів спостерігалось порушення самосвідомості у сфері соматичного «Я» із спотвореним сприйняттям власних тілесних феноменів.

Ці дані свідчать про те, що наявність соматичного захворювання у пацієнтів із параноїдною формою шизофренії видозмінює клінічну картину останньої, вносячи симптоми невротичного та пограничного реєстру у клініко-психопатологічну структуру психічної патології, а також впливає на формування фабули маячення.

Вищеописані дані підтверджують наявність впливу супутньої соматичної патології на клінічну картину шизофренії, проте існуючі дослідження даної теми стосуються переважно малопрогредієнтної форми шизофренії, а саме дослідження нозогенних реакцій в рамках цієї патології. Дослідження клініко-психопатологічних проявів параноїдної форми шизофренії при розгорнутій клінічній картині у гострій фазі захворювання, за умови приєднання соматичного захворювання, закономірності синдромопластичної ролі соматичних захворювань різних систем організму на клінічні прояви параноїдної шизофренії, можливості взаємозв'язку особистісних характеристик пацієнтів та клінічної картини шизофренії, коморбідної з соматичною патологією, а також систематизація закономірностей впливу соматичних захворювань на перебіг параноїдної шизофренії та формування специфічної деформації особистості залишаються до кінця не дослідженими та потребують подальшого розгляду та систематизації.

Таким чином, незважаючи на високий рівень захворюваності на параноїдну форму шизофренії та високу частоту коморбідності останньої з соматичними хворобами, питання психопатологічних особливостей шизофренії, поєднаної з соматичними захворюваннями, не отримало чіткої клінічної диференціації, що зумовлює велику теоретичну та практичну цікавість та вимагає подальшого клінічного аналізу.

Список літератури

- Басов, А. М. Сенестопатическая шизофрения: (Клиника, терапия, реабилитация): автореф. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук / А. М. Басов. — М., 1981. — 17 с.
- Буренина, Н. И. Патологические телесные сенсации в форме телесных фантазий: (Типология, клиника, терапия): автореф. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук / Н. И. Буренина. — М., 1997. — 23 с.
- Брагин, Р. Б. Типология нового варианта ипохондрических нарушений при шизофрении / Р. Б. Брагин, Ю. В. Чайка // Неврология и психиатрия: Республиканский межведомственный сборник. — Киев: Здоров'я, 1991. — Вып. 20. — С. 54—57.
- Бурлаков, А. В. Аспекты эффективности и безопасности применения антипсихотиков у больных шизофренией с сопутствующей соматической патологией (по материалам симпозиума «Фармакотерапия психозов и расстройств настроения с сопутствующей соматической патологией») / А. В. Бурлаков, НЦПЗ РАМН, Москва // Психические расстройства в общей практике: под общ. ред. А. Б. Смулевича. — Москва, 2006. — Т. 1, № 2. — С. 16—22.
- Вилианский, О. Г. О возможности сочетания симптоматики шизофрении и невроза / О. Г. Вилианский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1990. — Т. 90, вып. 2. — С. 146.
- Выборных, Д. Э. К вопросу о шизофренических реакциях у больных с актуальным соматическим заболеванием / Д. Э. Выборных // Шизофрения и расстройства шизофренического спектра / Под ред. А. Б. Смулевича. — М., 1999. — С. 252—256.
- Гутенева, Т. С. Клинико-психопатологические особенности сенестопатических расстройств при шизофрении; автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Т. С. Гутенева. — М., 1981. — 64 с.
- Добжанский, Т. Вопросы внутренней патологии у психически больных / Т. Добжанский. — М.: Медицина, 1973. — 296 с.
- Дробижев, М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) у больных соматической патологией: автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук / М. Ю. Дробижев. — М., 2000. — 65 с.
- Дробижев, М. Ю. Сутяжные нозогенные реакции / М. Ю. Дробижев, Д. Э. Выборных // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — № 99. — С. 17—23.
- Елисеев, Ю. Ю. Психосоматические заболевания, справочник / Ю. Ю. Елисеев. — М., 2003. — 386 с.
- Ильина, Н. А. Психогенные реакции у больных с шизотипическим расстройством (к вопросу о шизофренических реакциях) / Н. А. Ильина // Психиатрия (научно-практический журнал). — 2005. — № 3. — С. 28—37.
- Козырев, В. Н. Соматопсихиатрия и неотложная психиатрическая помощь / В. Н. Козырев // Социальная и клиническая психиатрия. — 1997. — № 1. — С. 116—118.
- Шизофрения: уязвимость — диатез — стресс — заболевание / [Коцюбинский А. П., Скорик А. И., Аксенова И. О. и др.]. — СПб.: Гиппократ, 2004. — 336 с.
- Лебедев, В. Ф. Психические расстройства при соматических заболеваниях (эпидемиологический, клинический, реабилитационный аспекты): автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / В. Ф. Лебедева; «Научный центр психического здоровья РАМН» (Москва); Томск, 2007. — 46 с.
- Лебедев, В. А. Особенности формирования внутренней картины болезни у больных эндогенными психозами / В. А. Лебедев, В. И. Крылов, Н. Г. Незнанов // Журнал невропатолога и психиатра. — 1991. — № 5. — С. 56—58.
- Лучко, О. Н. О сочетании шизофрении с бронхиальной астмой и сахарным диабетом / О. Н. Лучко, А. А. Двирский, О. П. Яновская // Материалы конф., посвященной 200-летию Харьковской психиатрической больницы Сабурова дача. — Харьков, 1996. — С. 97—98.
- Миронычев, Г. Н. Особенности внутренней картины заболевания у больных эндогенными психозами и язвенной болезнью / Г. Н. Миронычев, А. В. Калинин // Военно-медицинский журнал. — 1991. — № 5. — С. 42—44.
- Мосолов, С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрений / С. Н. Мосолов // Русский психиатрический журнал. — 2004, — Т. 12, № 10. — С. 646—652.
- Плотников, А. Г. Фабула бредовых террористических идей в психопатологической структуре современных форм шизофрении / А. Г. Плотников, И. К. Сосин // Вісник психіатрії та психофармакології. — № 1—2(9—10). — 2006. — С. 196.
- Рачкаускас, Г. С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Г. С. Рачкаускас; Акад. мед. наук України, Ін-т неврології, психіатрії та наркології. — Х., 2005. — 43 с.: іл., табл. — Бібліогр.: с. 35—39 (45 назв).
- Клинико-биологические и социально-психологические основы адаптации у больных шизофренией / Семке А. В., Вешлугина Т. П., Разинаова Л. Д. и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2003. — № 3. — С. 16—20.
- К проблеме нозогений / [Смулевич А. Б., Фильц А. О., Гусейнов И. Г., Дроздов Д. В.] // Ипохондрия и соматоформные расстройства. — М.: Логос, 1992. — С. 111—123.
- Смулевич, А. Б. Психическая патология и ишемическая болезнь сердца (к проблеме нозогений) / А. Б. Смулевич // Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология; под ред. Смулевича А. Б., Сыркина А. Л. — М., 1994. — С. 12—19.
- Третьяков, А. Ю. Артериальная гипертензия при шизофрении — модель доброкачественной трансформации соматической патологии / А. Ю. Третьяков // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 3. — С. 51—53.
- Шизофрения; под ред. М. Мэйа и Н. Саториуса: пер. с англ.; под общ. ред. В. Штенгелова. — К.: Сфера, 2005. — 471 с.: ил., табл.
- Ясперс, К. Общая психопатология / К. Ясперс; пер. с нем. — М., 1997. — 1053 с.
- The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia [S. Brown, J. Birtwistle, L. Roe, C. Thompson] // Psychol. Med. — 1999. — V. 29. — P. 697—701.
- Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia / [Enger C., Weatherby L., Reynolds R. F. et al.] // J. Nerv. Ment. Dis. — 2004. — Jan; 192(1). — P. 19—27.
- Chaturvedi, S. K. Pain sensitivity in psychosis and the endorphin theory of psychosis / S. K. Chaturvedi // Advances in the Biosciences. — 1989. — V. 75. — P. 687—690.
- The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health / [Dixon L., Postrado L., Delahanty J. et al.] // J. Nerv. Ment. Dis. — 1999. — V. 187(8). — P. 496—502.

32. Syndromes and themes of psychotic depression / [Friedman A. S., Cowitz B., Cohen H. W., Granick S.] // Arch. Gen. Psychiat. — 1963. — № 9. — P. 504—509.

33. Goldberg, D. P. Somatic presentations of psychiatric illness in primary care setting / D. P. Goldberg, K. Bridges // J. Psychosom. Res. — 1988. — V. 32. — P. 137—144.

34. Hoch, P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia / P. Hoch, Ph. Polatin // Psychiatr. Q. — 1949. — V. 23 (2). — P. 248—276.

35. L.Tonya White, M. D. The Schizophrenia Prodrome / L.Tonya White, M. D., Afshan Anjum, M. D. and S. Charles Schulz, M. D. // Am. J. Psychiatry. — March 2006. — Vol. 163. — № 3. — P. 376—380.

36. Neehall, J. The pattern of in-patient psychiatric referrals in a general hospital / J. Neehall, N. Beharry // West Indian Med. J. — 1993. — V. 42(4). — P. 155—157.

37. Rickelman, BL. Anosognosia in individuals with schizophrenia: toward recovery of insight / BL. Rickelman // Ment Health Nurs. — 2004, Apr–May; 25(3). — P. 27–42.

38. Rosenthal, H. Pain insensitivity in schizophrenia. Case report and review of the literature / H. Rosenthal, K. A. Porter, B. Coffey // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1990. — Vol. 12. — № 5. — P. 319 — 322.

39. Samuel, G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents / Samuel G. Siris, M. D. // Am. J. Psychiatry. — September, 2000. — Vol. 157. — P. 1379—1389.

40. S. Moritz, T. S. Woodward, and D. Hausmann Incautious Reasoning as a Pathogenetic Factor for the Development of Psychotic Symptoms in Schizophrenia / T. S. Moritz // Schizophr. Bull. — April 1, 2006. — Vol. 32(2), № 4. — P. 327—331.

41. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) / [W. Rossler, H. J. Salize, J. van Os, A. Riecher-Rossler] // Психиатрия и психофармакотерапия. — Т. 11, № 2. — 2006. — С. 15—17.

42. Brown, S. Causes of the excess mortality of schizophrenia / S. Brown, B. Barraclough // The British Journal of Psychiatry. — 2000; 177. — P. 212—217.

43. Newman, S. C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study / S. C. Newman, R. C. Bland // Can. J. Psychiatry. — 1991; 36 — P. 239—245.

Надійшла до редакції 28.01.10 р.

Е. Е. Смашна

*Тернопольский государственный медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского (г. Тернополь)*

Синдромогенез параноидной формы шизофрении, коморбидной с соматической патологией (Обзор литературы)

В статье проведен анализ литературных источников и представлены современные взгляды на синдромогенез параноидной формы шизофрении, коморбидной с соматической патологией, проанализированы разные исследовательские подходы к данному вопросу. Описаны закономерности формирования психопатологической клинической картины параноидной шизофрении под воздействием соматических заболеваний, клиническая структура нозогений и закономерности их протекания в зависимости от активности эндогенного процесса. Также вынесены некоторые эпидемиологические вопросы медицинской коморбидности у пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: параноидная форма шизофрении, синдромогенез, нозогении, коморбидность.

O. Ye. Smashna

*Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky
(Ternopil)*

Syndromogenesis of paranoid form of schizophrenia, comorbidity with somatic illnesses (Review of literature)

In the article the analysis of literary sources is conducted and the modern views of syndromogenesis of paranoid form of schizophrenia, comorbidity with somatic illnesses are presented, the different research views are analyzed due to this question. Impacts of somatic disorders at forming of psychopathology clinical picture of paranoid schizophrenia are described. Influence of activity of endogen schizophrenic process at clinical structure and course of nozogeniyas are elucidated. Some epidemiology questions of medical comorbidity are also taken away for patients with schizophrenia.

Keywords: paranoid form of schizophrenia, syndromogenesis, nozogeniyas, comorbidity.

О. С. Чабан, д-р мед. наук, проф., О. О. Хаустова, д-р мед. наук, ст. наук. співробітник

Дорожня клінічна лікарня № 1, ст. Київ, психоневрологічне відділення; Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, Сектор соціальних проблем пограничних станів та соматоформних розладів (м. Київ)

ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО АЛГІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕПСИХОТИЧНИМИ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ І КОМОРБІДНОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Проведене дослідження ефективності та безпеки препарату Венлаксор у терапії хронічного алгічного синдрому у хворих з непсихотичними депресивними розладами та коморбідною соматичною патологією. Показано, що Венлаксор є ефективним та безпечним препаратом для терапії хронічного невропатичного алгічного синдрому у хворих з невропатичним депресивним розладом та коморбідною соматичною патологією. Клінічні особливості дії Венлаксору були такими: одночасне поступове збільшення анксиолітичного ефекту з редукцією гіпотимії без вираженої седації; пряма кореляція аналгетичного та тимоаналептичного ефектів.

Ключові слова: непсихотичні депресивні розлади, хронічний алгічний синдром, коморбідна соматична патологія, терапія.

З другої половини минулого сторіччя проблема депресивних розладів стала ключовою не тільки в психіатрії, все більша увага стала приділятися депресіям в загальносоматичній практиці. Поєднання психічних та соматичних симптомів депресії, переважання останніх, зокрема хронічного болю, все частіше зустрічається в рутинній клінічній практиці.

Загальні ознаки депресії характеризуються переживанням смутку, пригніченості настрою, втратою інтересу до якої-небудь діяльності і зниженням енергії. Додаткові симптоми включають утрату впевненості в собі, знижену самооцінку, необґрунтоване почуття провини, думки про небажання жити, зменшення здатності до концентрації уваги, порушення сну й апетиту. При цьому може бути присутньою низка соматичних симптомів, що супроводжують пригніченість настрою (втрата ваги, схильність до запорів, ослаблення лібідо та ін.).

Варто зазначити, що сучасний патоморфоз депресивних розладів полягає в переважанні клінічних проявів додаткових та соматичних симптомів над загальними, що частково утруднює їхню своєчасну діагностику. Симптоми соматизації характерні для депресивних пацієнтів у всіх культурах, їх називають сутнісними симптомами депресії [1, 5, 6, 17]. Разом з тим депресивні розлади настрою впливають на прояви соматичного захворювання, обмежують можливості терапії внаслідок низької комплаєнтності депресивних пацієнтів. Так, понад 25 % звернень пацієнтів до лікарів загальної практики спричинено наявністю депресії, але тільки у 10—30 % випадків депресивні розлади розпізнаються та адекватно лікуються.

Відомо, що пацієнти з синдромом хронічного болю мають підвищений ризик виникнення психічних розладів, в першу чергу афективних (тривожних та депресивних). S. Feinberg, наприклад, стверджує, що 25—50 % пацієнтів зі скаргами на біль мають депресивні розлади. В свою чергу, пацієнти з депресією втричі частіше

страждають на хронічний біль. В цілому, до 65 % депресивних пацієнтів відчувають фізичний біль.

Згідно даних багатьох клініко-епідеміологічних досліджень, існує міцний зв'язок між хронічним болем і депресією. Між ними виникає певне хибне коло, в якому біль і депресія потенціюють та переінакшують одне одного внаслідок наявності спільних ланок патогенезу — недостатності серотонінергічних й норадренергічних систем мозку [4, 11]. За даними мета-аналізу, проведеного Van Houdenhove на 12234 пацієнтах первинної лікарняної мережі, 20—45 % з них страждають на хронічний невропатичний біль [24]. Причому пацієнти з поточним епізодом депресії скаржаться переважно на грудний та тазовий біль. Натомість, протягом життя у пацієнтів з депресією передують фіброміалгія. Отже, підказкою для лікаря може бути той факт, що пацієнти з депресією достовірно частіше скаржаться на біль, локалізація якого є різною (спина, живіт, груди, голова, обличчя) [7, 8].

Як зазначено в Доповіді ВООЗ, депресії несуть із собою величезний тягар для суспільства і для самого пацієнта, істотно погіршуючи якість його життя [2]. За прогнозами фахівців депресія претендує на друге місце серед провідних факторів, що визначають кількість загублених років життя в зв'язку з утратою працездатності, і поступатиметься за цією характеристикою лише ішемічній хворобі серця. Разом з тим, за прогностичним світовим рівнем поширеність хронічного болю до 2011 року сягне понад 250 млн пацієнтів. Очікується, що вдвічі зросте кількість пацієнтів з фіброміалгією, втричі — з невропатичним болем. Ці показники майже дорівнюватимуть поширеності пацієнтів з хронічним болем унизу спини (сталий показник) [9].

Остаточо причинно-наслідковий зв'язок між хронічним болем і депресією досі повністю не вивчений, але в клінічній практиці вже знайшли підтвердження такі гіпотези:

- депресія передуює розвитку хронічного болю;
- депресія є наслідком хронічного болю;
- епізоди депресії, що передують хронічному болю, привертають до розвитку депресивних епізодів після початку хронічного болю;
- дезадаптивні копінг-стратегії сприяють формуванню взаємодії між депресією і хронічним болем;
- депресія і біль мають схожі характеристики, але є різними порушеннями [цит. за 10].

В огляді епідеміології депресії та болю в первинній медичній практиці Von Korff & Simon [30] також зробили 4 узагальнення, а саме:

- біль міцно пов'язаний з тривожними та депресивними розладами;
- залежність кількості вогнищ та інтенсивності болю від поточних подій життя є характеристиками, що зазвичай передують депресії;

— для пацієнтів з болем притаманні такі психологічні симптоми депресії як зниження життєвого тону, розлади сну, тривога та відсутні відчуття провини і усамітнення;

— психологічний дистрес і недієспроможність почасти поверхневі та транзиторні при гострому больовому розладі, але значно погіршуються при хроніфікації і поєднанні симптоматики.

Антидепресанти є основним видом терапевтичного втручання, незалежно від нозологічної приналежності депресій, що містить у собі весь спектр психічних захворювань. Вибір антидепресанту визначається, в першу чергу, психопатологічною картиною депресивного розладу. Широко розповсюдженим дотепер є підтверджений клінічним досвідом принцип призначення тих або інших антидепресантів у залежності від типу депресії і переважної виразності її основних симптомів [3, 8, 11, 13—17, 21, 27].

В той же час, лікування пацієнта з синдромом хронічного болю має певні проблеми: залежність від наркотичних анагетиків і/або седатиків-гіпнотиків; наявність депресивних або тривожно-депресивних розладів; фізична пасивність, що посилює погане самопочуття; наявність ятрогенних травм внаслідок багатьох хірургічних втручань; інвалідизація; сприяння родини підсиленню «больової поведінки».

Існує певний алгоритм терапії хронічного больового синдрому в залежності від генезу болю, наявності та виразності у пацієнта психічної і соматичної патології, терапевтичної відповіді і медичних ризиків (рис. 1). Отже, для ефективного стандартної терапії ноцицептивного болю є ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати, опіати, локальні анестетики і міорелаксанти. Для ефективного лікування нейропатичного болю такими групами є локальні анестетики, топічно — капсакаїн і лідокаїн, антиепілептики та антидепресанти.

З групи антидепресантів для терапії нейропатичного болю вдало використовують ТЦА, СІЗЗС та ІЗЗСН. За результатами мета-аналізу 28 досліджень анагезії антидепресантами при хронічному болю, до 58 % пацієнтів відмічають редукцію болю на ≥ 50 % на дозах препаратів еквівалентних терапії депресії. Найбільш курабельним виявився головний біль, причому анагетичний ефект на залежав від виразності депресії [19, 23, 26, 29].

Клінічний досвід терапії антидепресантами пацієнтів з синдромом хронічного болю засвідчив, що ефективність

ТЦА при цих станах обумовлена не тільки редукцією афективної, тривожної та диссомнічної симптоматики, але й власне анагетичною дією препаратів [4, 8, 9, 11, 12, 17, 21, 24, 28]. Власне ефект анагезії ТЦА пов'язаний з їхнім впливом на норадренергічну і серотонін-ергічну трансмісію в ЦНС, з антагонізмом до NMDA-глутаматних рецепторів [26]. Втім, використання ТЦА супроводжується цілою низкою значущих побічних дій. Ефективність СІЗЗС, в свою чергу, у пацієнтів з хронічним болем лімітується відсутністю їхнього прямого впливу на норадренергічну трансмісію. Ці препарати, за даними досліджень, сприяють редукції депресії у пацієнтів з хронічним болем, але не дають вираженої анагезії. Найбільш ефективними в терапії пацієнтів з хронічним больовим синдромом, особливо в терапії нейропатичного болю, виявилися антидепресанти подвійної дії — ІЗЗСН [10, 13—16, 20, 22, 25, 26].

Венлафаксин (венлаксор) є першим тимоаналептиком III покоління (подвійної дії — селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну — СІЗЗСН), за яким йде низка інших препаратів цієї групи (мілнаципран, дулоксетин). До речі, венлафаксин входить у перелік лікарських засобів, що рекомендовані Міжнародною асоціацією з вивчення болю для терапії нейропатичного болю [15, 18, 24]. В узагальненому вигляді алгоритм терапії пацієнта з хронічним болем та депресією виглядає таким чином (рис. 2), де препарати ІЗЗСН (в першу чергу венлафаксин) використовуються при всьому спектрі клінічних ситуацій [13, 20, 22, 26—29].

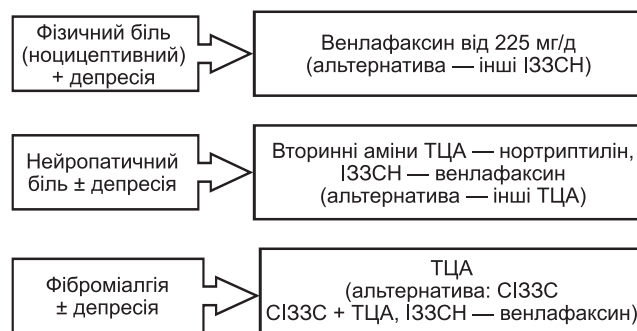


Рис. 2. Алгоритм терапії пацієнта з хронічним болем та депресією



Рис. 1. Алгоритм терапії больового синдрому

Нами було проведене 4-тижневе відкрите, у паралельних групах, активно-контрольоване, пост-маркетингове дослідження ефективності і безпеки препарату Венлаксор (венлафаксин, таблетки виробництва АТ «Гріндекс») в терапії хронічного алгічного синдрому у пацієнтів з неспсихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією (у рамках НДР УНДІ ССПН «Комплексна корекція метаболічного синдрому Х як складного фактора ризику серцево-судинних захворювань у рамках психосоматичного підходу» (30 пацієнтів).

За критеріями включення до основної та контрольної груп входили чоловіки і жінки у віці від 18—65 років з синдромом хронічного болю та соматичною патологією в межах метаболічного синдрому Х (ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпертонічною хворобою), у яких були діагновані відповідно до критеріїв МКБ-10 такі неспсихотичні психічні розлади: легкий/помірний депресивний епізод (рубрики

F 32.0 і F 32.1); легкий/помірний рекурентний депресивний розлад (рубрики F 33.0 і F 33.1), органічний афективний розлад (рубрика F 06.3), органічний емоційно лабільний (астенічний) розлад (рубрика F 06.6); розлади адаптації із соматичними симптомами (рубрика F 43.2); неврастенія (рубрика F 48.0).

З вибірки виключалися пацієнти з високим ризиком суїциду; гіперчутливістю до венлафаксину в анамнезі; особи з психотичними розладами, грубим органічним ураженням ЦНС (епілептичні припадки, деменція, амнестичні розлади), соматичними захворюваннями в стадії декомпенсації, злоякісними пухлинами та клінічно значимими відхиленнями в лабораторних тестах.

Дослідження проведене відповідно до вимог протоколу з застосуванням можливих оптимальних доз препарату. Тривалість лікування склала 1 місяць активної терапії. Для лікування основної групи використовували препарат Венлаксор, що містить у таблетці 0,075 г венлафаксину. Початкові добові дози складали 75—112,5 мг, нарощування дози здійснювалося поступово під контролем клінічної дії і переносимості до 225—375 мг на добу *per os* у 2 прийоми.

З огляду на прикладні задачі постмаркетингового дослідження, протокол передбачав призначення психофармакопрепаратів інших груп при наявності відповідних показань, а також соматичної терапії в залежності від необхідності симптоматичної корекції стану пацієнтів. Як комплементарну психофармакотерапію були використані групи психотропних препаратів — малі нейрорепти (сульпірид 50—100 мг/добу), гіпнотики (зопіклон 3,75—7,5 мг мг/добу), транквілізатори (гідазепам 20—50 мг/добу), ноотропи (пірацетам 400—800 мг/добу).

Відповідно до дизайну дослідження (табл. 1), для визначення діагнозу непсихотичних психічних розладів на тлі метаболічного синдрому Х був використаний опитувальник MINI; для оцінки когнітивних функцій — тест MMSE; для відстеження динаміки лікування — загальноприйняті в доказовій медицині стандартні оцінні інструменти — шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A), шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D), шкала загального клінічного враження (CGI) в двох підшкалах CGI-I та CGI-S; для оцінки безпеки — карта реєстрації небажаних проявів і побічних ефектів. Інтенсивність хронічного болю оцінювали за візуальною аналоговою шкалою болю (VAS-P). Оцінки непрацездатності проводили за шкалою Д. Шихана. Динаміку розладів реєстрували від дня початку лікування на 7, 14, 21 і 28 дні терапії.

Дизайн дослідження

Методи дослідження	Скринінг	7 день	14 день	21 день	28 день
MINI	+				
MMSE	+				
HAM-A	+				+
HAM-D	+	+	+	+	+
CGI-I		+	+	+	+
CGI-S	+	+	+	+	+
VAS-P/ шкала болю	+	+	+	+	+
SDS / шкала Д. Шихана	+				+
Побічні прояви	+	+	+	+	+

Таблиця 1

Підсумкові результати лікування оцінювали за стандартними критеріями ефективності: показники «виражене поліпшення» або «поліпшення» за CGI-I; зниження показників шкал HAM-A та HAM-D. Критеріями оцінки ефективності були: ремісія, респондери — редукція на 50 %, парціальні респондери — редукція на 25—49 %; нонреспондери — ≤ 24 %. При аналізі результатів дослідження враховували також такі показники: виразність загального терапевтичного ефекту; редукцію болю за VAS-P; терміни появи терапевтичного ефекту; дози препарату, на тлі яких наставало поліпшення; загальна частота побічних проявів; побічні прояви, що найбільш часто реєструються.

У дослідження включені 30 пацієнтів (19 чоловіків, 11 жінок) з синдромом хронічного болю та соматичною патологією в межах метаболічного синдрому Х (ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпертонічною хворобою), у яких були діагностовані відповідно до критеріїв МКБ-10 депресивні розлади легкого та помірного ступеня, що спостерігалися в умовах психоневрологічного стаціонару й амбулаторної служби.

Вибірку формували з хворих, госпіталізованих до психоневрологічного відділення ДКЛ № 1 ст. Київ (як первинно госпіталізованих в стаціонар, так і госпіталізованих у плановому порядку за катамнезом). Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік хворих складав $43,6 \pm 6,4$ років; середній вік початку психічного захворювання — $37,8 \pm 4,1$ років; середній вік початку хронічного болю — $40,2 \pm 5,1$ років; середня тривалість депресивного епізоду склала $3,5 \pm 2,4$ місяці; середня тривалість загострення алгічного синдрому — $1,5 \pm 0,4$ місяці.

У всіх пацієнтів була підтверджена наявність депресивного епізоду за MINI, а також виключена можливість проявів деменції за MMSE. Стан пацієнтів було верифіковано згідно з відповідними критеріями за МКБ-10 (табл. 2). Найчастіше діагностували розлади адаптації з соматичними симптомами у вигляді пролонгованої депресивної та змішаної тривожно-депресивної реакції.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за діагностичними рубриками психічних розладів МКБ-10 (n = 30)

Діагностичні рубрики МКБ-10	N	%
Легкий депресивний епізод	4	13,3
Помірний депресивний епізод	7	11,7
Рекурентний депресивний розлад легкого ст.	4	13,3
Рекурентний депресивний розлад помірного ст.	2	6,7
Розлади адаптації з соматичними симптомами	8	26,7
Органічні непсихотичні розлади	4	13,3
Неврастенія	1	3,33

За синдромальним розподілом на тлі перманентного існування синдрому хронічного болю, найчастіше спостерігалися тривожно-депресивний та астено-депресивний синдроми (табл. 3).

Депресивні розлади характеризувались легким та середнім ступенем виразності симптоматики. Середній бал за шкалою HAM-D склав 22,4. Депресивний настрій проявлявся втратою раніше притаманних інтересів,

Таблиця 3
Розподіл пацієнтів за провідним синдромом (n = 30)

Провідний синдром	N	%
Тривожно-депресивний	13	43,3
Астено-депресивний	6	20,0
Астенічний	5	16,6
Депресивно-іпохондричний	4	13,3
Депресивно-фобічний	2	6,7

зниженням здатності отримувати задоволення, загальною пригніченістю. У хворих також спостерігалася низка коморбідних (тривожних, іпохондричних, інсомнічних, вегетативних) розладів, що погіршувало їхній стан і соціальну адаптацію. Під час оцінки виразності тривожного радикала у 64,3 % хворих виявилася психічна тривога — заклопотаність, передчуття найгіршого, чекання посилення болю, дратівливість. Разом з цим у хворих реєструвалися і прояви соматичної тривоги, що виявлялися почуттями слабості (45,1 %), припливами жару й ознобом (43,3 %), болями в м'язах (35,6 %), шумом і дзенькотом у вухах (15,2 %), серцебиттям (17,5 %), болями в груді, відчуттями перебоїв у серці (16,6 %). Крім того, 42,6 % пацієнтів мали гастроінтестинальні (кишкові кольки, запор, почуття переповнення шлунка), а 27,2 % — нейровегетативні (запаморочення, головний біль напруження) симптоми. Середній бал за шкалою HAM-A в групі склав 15,2 бали. У 63,6 % спостерігалася інсомнія (труднощі засинання, відсутність відчуття відпочинку при пробудженні). У 14,8 % хворих виявлялися ознаки інтелектуально-мнестичної загальмованості у вигляді утруднення концентрації уваги та послаблення пам'яті.

Хронічний больовий синдром на скринінгу клінічно був виражений перманентним або персистуючим болем (в обох варіантах з періодичним загостренням) такої локалізації: голова та обличчя — 16,7 %; шийно-грудний рівень — 20,0 %; грудний рівень — 6,7 %; попереково-крижовий рівень — 33,3 %; рівень тазу — 13,3 %, дифузний соматичний біль — 10,0 %. Інтенсивність болю за VAS-P у різних пацієнтів коливалась від 3 до 8 балів; в середньому по групі $6,7 \pm 1,8$ бали.

Психічні порушення поєднувалися з іншими хронічними соматичними захворюваннями без загострення, причому в одного хворого у деяких випадках було декілька захворювань (рис. 3). В обстеженому контингенті пацієнтів з поєднанням депресивної та алгічної симптоматики провідною патологією виявилися захворювання серцево-судинної (43,6 %) та опорно-рухової (31,7 %) систем, в тому числі їх поєднання.

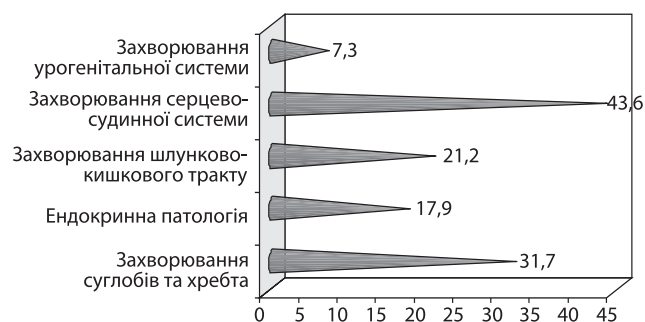


Рис. 3. Супутня соматична патологія

Повний курс терапії завершили всі 30 пацієнтів. Позитивна динаміка стану з достовірною редукцією основних симптомів виявлялась з початку 2-го тижня і досить чітко — на початку 3-го тижня терапії. В процесі терапії була виявлена характерна послідовність появи терапевтичних ефектів Венлаксору. Так, одночасно з редукцією гіпотимії протягом курсу терапії поступово збільшувався анкіолітичний ефект препарату без вираженої седації. У пацієнтів зменшувалися ажитація, рухове занепокоєння, роздратованість. Одночасно підвищувались загальний тонус, активність, обсяг діяльності. Динаміка показників шкал тривоги та депресії Гамільтона відповідала описаним клінічним спостереженням. Так, за шкалою HAM-D до другого тижня терапії сумарний бал шкали скоротився на 23,2 %, до 28 дня — на 54,1 %. Редукція шкали HAM-A на 28 день терапії склала 48,6 %. При цьому розходження значень цих показників до початку терапії і на 28 день лікування були статистично значимими ($p < 0,01$).

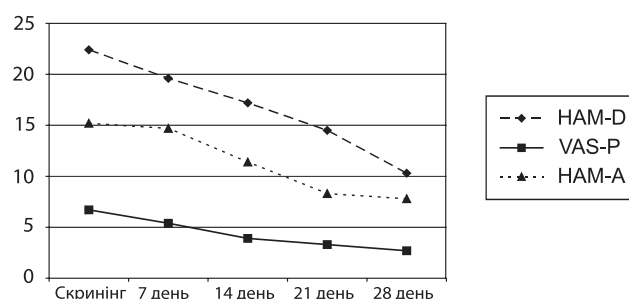


Рис. 4. Динаміка клінічних шкал

За нашими даними, анальгетичний ефект Венлаксору був відмічений вже на дозі 75 мг/добу. Збільшення дози до 300 мг/добу потребували 2 пацієнта (6,7 %) з тривалим персистуючим алгічним синдромом, у яких ефект стандартних препаратів проти болю, антиконвульсантів, антидепресантів був незадовільним. Пацієнти також відмічали зменшення зон гіпералгезії та реакції на тактильні подразники (електричні/термічні стимули).

Зниження інтенсивності алгічного синдрому під впливом Венлаксору ми зафіксували вже наприкінці 1-го тижня терапії, що мало позитивну кореляцію з початком редукції у цих пацієнтів депресивних проявів (рис. 4). На другому тижні терапії і до кінця курсу подовжувалася редукція алгій. Причому відмічена пряма кореляція анальгетичного і тимоаналептичного ефектів. Найліпше піддавався редукції головний біль, дещо менше — біль у шії та спині (80—100 % поліпшення). Найбільш стійким до дії Венлаксору виявився біль у низу спини, редукція якого не перевищила 25 %.

Відмічена також залежність ефективності терапії від прийнятої дози Венлаксору: на дозі 75 мг/добу про зниження інтенсивності болю на 50 % повідомили 26,6 % пацієнтів, при збільшенні дози до 150—225 мг/добу — понад 50 %.

Ми також дослідили високу спряженість динаміки основних клінічних шкал з показниками шкали непрацездатності Д. Шихана (рис. 5). На скринінгу пацієнти в середньому вважали, що прояви хвороби значно (7,6 бали) заважали роботі/навчанню, помірно (відповідно 6,2 та 5,8 балів) спілкуванню та родинному життю/домашнім обов'язкам. Усі ці показники редукувались до незначного рівня відповідно на 68,4 %, 79,1 % та 70,1 %.

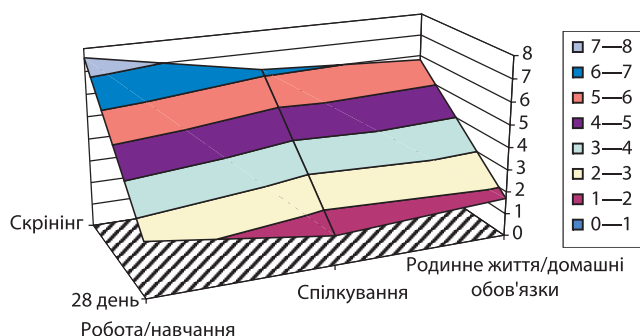


Рис. 5. Динаміка оцінки непрацездатності за шкалою Шихана.

Клінічні спостереження були верифіковані за CGI-S і CGI-I, вони наведені на рис. 6 даними CGI-I з урахуванням високої спряженості цих субшкал. Так, уже до кінця першого тижня лікування спостерігався частковий антидепресивний і аналгетичний ефект у 11,7 % хворих (7 осіб). При цьому на першому у 13,3 % і на другому тижні лікування в 23,3 % хворих спостерігався повний терапевтичний ефект. Подальша динаміка редукції депресії та болю поступово наростала до кінця лікування, як для повного, так і для неповного терапевтичного ефекту. На 4 тижні терапії в 76,8 % хворих, що приймали Венлаксор, спостерігався повний терапевтичний ефект і в 18,9 % — парціальний. У 4,3 % випадків лікування виявилось неефективним. Взагалі, Венлаксор сприяв досить швидкому досягненню клінічної ремісії у пацієнтів з депресивними розладами легкого та помірного ступеня: через 28 днів терапії Венлаксором майже половина пацієнтів досягли ремісії.

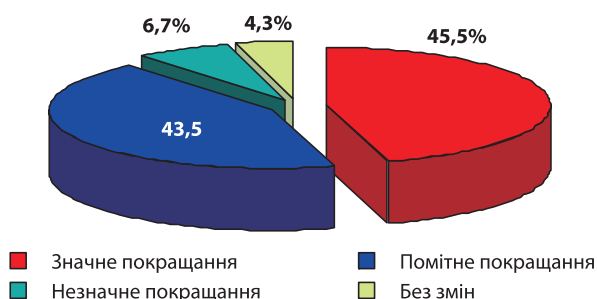


Рис. 6. Ефективність Венлаксору на 28 день терапії за CGI-I

Лікування Венлаксором як правило, добре переноситься з рідкістю виникнення небажаних проявів ($p < 0,005$). Так, ми відмітили, що у 2 пацієнтів (6,67 %) на 2—3-й день після початку лікування при прийомі таблетки Венлаксору за 1,5—2 години до нічного сну відмічено утруднення засинання. Після перенесення прийому вечірньої дози препарату безпосередньо перед сном ця побічна дія зникла. Це, можливо, пояснюється тим, що деякий активуючий ефект препарату вже не заважав пацієнтам при прийомі Венлаксору перед сном, бо не встигав виявитися. Крім того, в терміни від 2 до 10 днів 3 пацієнти (10,0 %) через 20—40 хвилин після прийому препарату відчували відчували нудоту, що з часом проходила самостійно, зменшуючись за виразністю від 2-го до 6—10 дня. Також у 1 пацієнтки (3,3 %), що страждала на гіпертонічну хворобу з кризовим перебігом, на тлі

терапії Венлаксором на 3-ю добу виник гіпертонічний криз, який був ліквідований призначенням додаткової антигіпертензивної терапії. Втім, усі ці небажані прояви не мали дезадаптуючого характеру, не приводили до відмови від терапії і сприймалися хворими, як повсякденне явище при прийомі ліків.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

1. Венлаксор є ефективним та безпечним препаратом для терапії хронічного нейропатичного алгічного синдрому у пацієнтів з непсихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією.

2. Клінічними особливостями дії Венлаксору були:

а) одночасне з редукцією гіпотимії поступове збільшення анксіолітичного ефекту без вираженої седації;

б) пряма кореляція аналгетичного і тимоаналептичного ефектів;

с) дозозалежний ефект препарату як у редукції депресії, так і алгічного синдрому.

3. Венлаксор виявив найбільшу дію на головний біль, біль у шиї та спині. Найбільш резистентною до дії препарату виявився біль внизу спини.

4. Терапія Венлаксором поліпшувала якість життя пацієнтів за рахунок достовірного зменшення проявів непрацездатності в сферах роботи/навчання, спілкування та родинного життя/домашніх обов'язків.

5. Лікування Венлаксором як правило, добре переноситься з рідкістю виникнення небажаних проявів: інсомнії, нудоти, підвищення артеріального тиску. Усі ці небажані прояви не мали дезадаптуючого характеру, не приводили до відмови від терапії і сприймалися хворими, як повсякденне явище при прийомі ліків.

6. З метою запобігання інсомнії, що може виникнути після прийому ліків, доцільно приймати 2-гу таблетку Венлаксору безпосередньо перед сном.

7. Опорними пунктами терапії хронічного нейропатичного алгічного синдрому у пацієнтів з непсихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією є:

а) скринінг та клінічна верифікація психічних, наркологічних та соматичних розладів;

б) уникнення прийому аналгетиків, седатиків/гіпнотиків на регулярній основі з підвищенням доз;

с) антидепресивна терапія препаратом ВЕНЛАКСОР;

д) фізіотерапія;

е) максимально раннє повернення до роботи;

ф) адекватний вплив родини на «больову поведінку» пацієнта;

г) комплайнс — суворе дотримання рекомендацій лікаря

Список літератури

1. Депрессия в неврологической практике / [Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Г., Дюкова Г. М.] — М.: МИА, 2002. — 160 с.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. Европейская серия № 97. — 2002. — 156 с.
3. Латышева, Н. В. Новый механизм хронизации головной боли: патогенетическая гипотеза и ее значение для терапии / Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова // Лечащий врач. — 2008. — № 5. — С. 82—84.
4. Мосолов, С. Н. Основы психофармакологии / С. Н. Мосолов. — М., 1996. — С. 1—288.
5. Павленко, С. С. Развитие депрессивных расстройств у пациентов / Павленко С. С. // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 4. — С. 84—87.
6. Смулевич, А. Б. Депрессии в общесоматической практике / А. Б. Смулевич. — М., 2000. — С. 1—160.

7. Refined insights into the pain-depression association in chronic pain patients / [Angst F., Verra M. L., Lehmann S. et al.] // Clin. J. Pain. — 2008. — Vol. 24. — P. 808—816.
8. Arnold, L. M. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review / Arnold L. M., Keck P. E., Welge J. A. // Psychosomatics. — 2000. — Vol. 41. — P.104—113.
9. Relationships Among Depression, Chronic Pain, Chronic Disabling Pain, and Medical Costs / [B. A. Arnow, C. M. Blasey, J. Lee et al.] // Psychiatr. Serv. — 2009. — Vol. 60(3). — P. 344—350.
10. Depression and pain comorbidity: a literature review / [Bair M. J., Robinson R. L., Katon W., Kroenke K.] // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 2433—2445.
11. Blier, P. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain / P. Blier, F. V. Abbott // J. Psychiatry Neurosci. — 2001. — Vol.26. — P.37—43.
12. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence-based practice guidelines / [Boswell M. V., Shah R. V., Everett C. R. et al.] // Pain Physician. — 2005. — Vol. 8(1). — P. 1—48.
13. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder / [Bradley R. H., Barkin R. L., Jerome J. et al.] // Am. J. Ther. — 2003. — Vol.10. — P. 318—323.
14. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder / [Brannan S. K., Mallinckrodt C. H., Brown E. B. et al.] // J. Psychiatr. Res. — 2005. — Vol.39. — P.43—53.
15. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations / [Dworkin R. H., O'Connor A. B., Backonja M. et al.] // Pain. — 2007. — Vol.132. — P.237—251.
16. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? / [Fava M., Mallinckrodt C. H., Detke M. J. et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — Vol. 65. — P. 521—530.
17. Fava, M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment / M. Fava // J. Clin. Psychiatry. — 2002. — Vol. 63. — P. 305—307.
18. Goldenberg, D. L. Management of fibromyalgia syndrome / Goldenberg D. L., Burckhardt C., Crofford L. // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 2388—2395.
19. Greco, T. The outcome of physical symptoms with treatment of depression / [Greco T., Eckert G., Kroenke K.] // J. Gen. Intern. Med. — 2004. — Vol. 19. — P. 813—818.
20. Gultekin, H. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine / H. Gultekin, V. Ahmedov // Yakugaku Zasshi. — 2006. — Vol. 126 (2). — P. 117—121.
21. Jann, M. W. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression / M. W. Jann, J. H. Slade // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27. — P. 1571—1587.
22. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain / [Raskin J., Pritchett Y. L., Wang F. et al.] // Pain Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 346—356.
23. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III / [Riolo S. A., Nguyen T. A., Greden J. F. King C. A.] // Am. J. Public Health. — 2005. — Vol. 95. — P. 998—1000.
24. Saarto, T. Antidepressants for neuropathic pain / T. Saarto, P. J. Wiffen // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 4. — CD005454.
25. Schmader, K. E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy / K. E. Schmader // Clin. J. Pain. — 2002. — Vol.18. — P.350—354.
26. Schreiber, S. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms / Schreiber S., Backer M., Pick C. // Neuroscience Letters. — 1999. — Vol. 273 (2). — P. 85—88.
27. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain / [Sindrup S. H., Otto M., Finnerup N. B., Jensen T. S.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2005. — Vol. 96. — P. 399—409.

28. Venlafaxine versus imipramine in painful neuropathy: a randomized, controlled trial / [Sindrup S. H., Bach F. W., Madsen C. et al.] // Neurology. — 2003. — Vol.60. — P.1284—1289.

29. Vaccarino, A. L. Multiple Pain Complaints in Patients With Major Depressive Disorder / A. L. Vaccarino, T. L. Sills, K. R. Evans, and A. H. Kalali // Psychosom Med. — 2009. — Vol. 71(2). — P. 159—162.

30. Von Korff M., Simon G. The relationship between pain and depression / M. Von Korff, G. Simon // Br. J. Psychiatry Suppl. — 1996. — P.101—108.

Надійшла до редакції 12.02.10 р.

О. С. Чабан, О. О. Хаустова

*Дорожная клиническая больница № 1,
Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии
и наркологии МЗ Украины, Сектор социальных проблем
пограничных состояний и соматоформных расстройств
(г. Киев)*

Терапия хронического алгического синдрома у пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами и коморбидной соматической патологией

Проведено исследование эффективности и безопасности препарата Венлаксор в терапии хронического алгического синдрома у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами и коморбидной соматической патологией. Показано, что Венлаксор является эффективным и безопасным препаратом для терапии хронического нейропатического алгического синдрома у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами и коморбидной соматической патологией. Клиническими особенностями действия Венлаксора были: одновременное постепенное увеличение анксиолитического эффекта с редукцией гипотимии без выраженной седации; прямая корреляция аналгетического и тимоаналептического эффектов.

Ключевые слова: непсихотические депрессивные расстройства, хронический алгический синдром, коморбидная соматическая патология, терапия.

О. S. Chaban, O. O. Khaustova

*Railway clinical Hospital № 1,
Ukrainian SRI of Social and Forensic Psychiatry and Narcology
of the Ministry of Health of Ukraine, Dept. of Social Problems
of borderline Conditions and somatoform Disorders (Kyiv)*

Therapy of chronic algic syndrome in patients with non-psychotic depressive disorders and comorbid somatic pathology

A study of efficacy and safety of Venlaxor in therapy of chronic algic syndrome was carried out in patients with non-psychotic depressive disorders and comorbid somatic pathology. It was demonstrated that Venlaxor was an effective and safe medication in therapy of chronic neuropathic algic syndrome for patients with non-psychotic depressive disorders and comorbid somatic pathology. Clinical peculiarities of action of Venlaxor were features stated below: as simultaneous gradual increasing of the anxiolytics effect with hypothyria reduction without a significant sedation; a direct correlation of analgetic and thymoleptic effects.

Keywords: non-psychotic, depressive disorders, chronic algic syndrome, comorbid somatic pathology, therapy.

В. О. Шаповалова, д-р фарм. наук, проф., зав. каф. фармацевтичного права Національного фармацевтичного університету, **В. В. Шаповалов**, д-р фарм. наук, проф. каф. фармацевтичного права Нац. фарм. ун-ту, **О. О. Курижева**, асистент каф. Фармацевтичного права Нац. фарм. ун-ту
Національний фармацевтичний університет (м. Харків), Слідче управління ГУ МВС України в Харківській області

АСПЕКТИ ДОКАЗОВОЇ ФАРМАЦІЇ У ДОСЛІДЖЕННІ РЕЖИМУ КОНТРОЛЮ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АДИКТИВНИХ РОЗЛАДІВ ЗДОРОВ'Я СЕРЕД НЕПОВНОЛІТНІХ

У статті наведені результати дослідження режиму контролю лікарських засобів групи «Ентеросорбенти» на принципах доказової фармації. На підставі порівняльного аналізу були виділені лікарські засоби на основі кремнію діоксиду як найбільш перспективні для включення в комплексну фармакотерапію адиктивних розладів здоров'я серед неповнолітніх.

Ключові слова: адиктивні розлади здоров'я, ентеросорбенти, неповнолітні, кремнію діоксид, фармакотерапія.

Нераціональне застосування та зловживання психоактивними речовинами (ПАР) становить серйозну проблему, пов'язану з основами економічної та національної безпеки України. Масштаби зловживання ПАР (алкогольні напої, тютюнові вироби, наркотичні засоби, психотропні речовини тощо) стрімко зростають з кожним роком [3]. Ситуація погіршується ще тим, що розвиток адиктивної залежності охоплює, як правило, молодих людей віком від 9 до 18 років, коли ще не зовсім сформовані ідеологічні компоненти самозбереження, а саморуйнівна поведінка, обумовлена наркотичною ейфорізуючою стимуляцією сфери задоволення (суб'єктивний ефект задоволення, що легко настає), швидко та невідворотно приймає форму генералізованої, некерованої, хворобливої пристрасті, яка витісняє на друге місце матеріально-побутові, духовні та життєві цінності, мотивації, а також усі можливі фізіологічні і психологічні джерела задоволення нешкідливих пристрастей [7]. Різноманітні складні причини виникнення адиктивної залежності призводять до захворювань, страждань та інвалідизації наркохворої дитини. Усі види розладів здоров'я внаслідок зловживання ПАР знайшли своє відображення у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) за кодами F 10 — F 19. Лікування адиктивної залежності у неповнолітніх є комплексним та включає в себе медикаментозну і реабілітаційну фармакотерапію, що базується на доказовій медицині та доказовій фармації. Медикаментозна терапія адиктивних розладів здоров'я у неповнолітніх включає декілька етапів, серед яких першочергове місце займає дезінтоксикаційна фармакотерапія, що спрямована на виведення і нейтралізацію ПАР та їх метаболітів в організмі [1, 7]. На цьому етапі фармакотерапії адиктивної залежності використовують лікарські засоби (ЛЗ) з ентеросорбуючою дією.

Тому метою даної роботи стало дослідження на засадах доказової фармації режиму контролю ентеросорбентів для використання ЛЗ цієї групи в комплексній терапії адиктивних розладів здоров'я серед неповнолітніх.

Як матеріали дослідження було використано довідники ЛЗ, інструкції для медичного застосування

ЛЗ із групи ентеросорбентів. Дослідження режиму контролю на засадах доказової фармації проводили за формулою:

$$PK = KFG + NPG + KPG,$$

де PK — режим контролю;

KFG — клініко-фармакологічна група;

NPG — номенклатурно-правова група;

KPG — класифікаційно-правова група.

При проведенні дослідження були використані такі методи аналізу: документальний, порівняльний, математичний, табличний.

За результатами вивчення ринку ЛЗ з адсорбуючою дією було встановлено, що КФГ ентеросорбентів визначається за міжнародною анатомо-терапевтичною хімічною класифікацією, за якою ці ЛЗ виділені в окрему групу «Ентеросорбенти» (АТХ-код А07В). До цієї групи віднесено ЛЗ, котрі виявляють адсорбуючу дію, але відрізняються один від одного хімічною структурою, за якою і поділені на декілька підгруп [2, 8] (рис. 1).

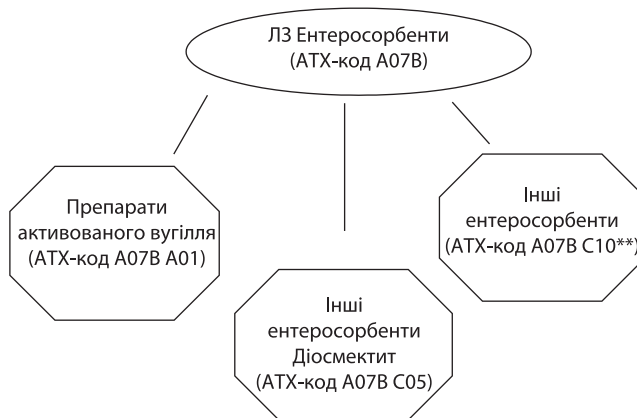


Рис. 1. Клініко-фармакологічна характеристика ентеросорбентів за АТХ-класифікацією

Для визначення режиму контролю ентеросорбентів було проаналізовано номенклатурно-правову та класифікаційно-правову ознаки ЛЗ цієї групи. За результатами аналізу виявлено, що за номенклатурно-правовою ознакою всі ентеросорбенти належать до безрецептурної групи. За класифікаційно-правовою ознакою всі ЛЗ цієї групи належать до загальної групи.

Таким чином, формула режиму контролю ЛЗ групи «Ентеросорбенти» матиме такий вигляд:

$$PK_{\text{Ентеросорб.}} = A07B + \text{Безрецептурні} + \text{Загальна група}$$

Виходячи з наведених даних, ентеросорбенти є доступними для пацієнтів та лікарів, можуть застосовуватись як за призначенням лікаря, так і при самолікуванні

різних інтоксикацій організму, зокрема інтоксикацій внаслідок зловживання ПАР неповнолітніми. Такий режим контролю ентеросорбентів вказує на те, що ЛЗ даної групи є безпечними і майже не викликають побічної дії.

Для визначення найбільш перспективних ентеросорбентів, які можна рекомендувати для включення у схеми комплексної фармакотерапії адиктивних розладів здоров'я серед неповнолітніх, було проведено порівняльний аналіз ЛЗ цієї групи (табл. 1).

Як видно з табл. 1, ЛЗ групи «Ентеросорбентів» випускаються у 3-х лікарських формах, а саме: таблетки (ЛЗ на основі вугілля активованого), порошок для приготування суспензії (ЛЗ на основі кремнію діоксиду, діосмектиту, кремнію гастрогелю, поліфепану та ультрасорбу), пасти для перорального застосування (ЛЗ на основі метилкремнієвої кислоти). У відсотковому співвідношенні ЛЗ, що випускаються у вигляді таблеток та пасти для перорального застосування складають по 14,3 %. Найбільша питома вага (71,4 %) належить ЛЗ у вигляді порошку для приготування суспензії. Це пояснюється тим, що ЛЗ у вигляді порошку для приготування суспензії можна застосовувати для лікування пацієнтів усіх вікових груп, зокрема неповнолітніх.

Крім того, така лікарська форма дозволяє більш точно дозувати ЛЗ відповідно до вікової категорії пацієнта, що в свою чергу зводить до мінімуму ризику розвитку побічної дії, навіть при тривалому застосуванні. Під час аналізу інструкцій для медичного застосування ЛЗ групи «Ентеросорбенти» було відмічено, що показаннями для їхнього призначення є харчова інтоксикація організму, діарея, метеоризм тощо, але далеко не всі ЛЗ цієї групи можуть застосовуватись при інтоксикаціях, що викликані зловживанням ПАР. Серед ентеросорбентів, які можуть використовуватись при інтоксикаціях внаслідок зловживання ПАР, слід відмітити ЛЗ на основі кремнію діоксиду та метилкремнієвої кислоти. ЛЗ на основі цих активних речовин мають виражені сорбційні властивості, а також обволікаючу дію. Крім того, ЛЗ на основі кремнію діоксиду проявляють протимікробну та ранозагоювальну дію, завдяки значній поверхній діючій речовини okazують стабілізуючу дію на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. Також ЛЗ на основі кремнію діоксиду сприяють транспорту різноманітних токсичних речовин з внутрішнього середовища організму (кров, лімфа) у шлунково-кишковий тракт з подальшим виведенням з організму, що має велике значення при інтоксикаціях організму внаслідок зловживання ПАР [2, 4, 6, 8].

Таблиця 1

Порівняльна характеристика лікарських засобів групи «Ентеросорбенти»

Міжнародна непатентована назва	Виробник	Лікарська форма	Побічна дія	Використання при інтоксикаціях ПАР
Вугілля активоване медичне	Україна	табл. по 250 мг № 10	Запор, авітаміноз, дефіцит жирів, білків	—
Діосмектит	Франція	порошок по 3 г № 10, 30	Рідко, при тривалому застосуванні	—
Кислота метилкремнієва	Україна	паста по 135 г, 270 г, 405 г	При перших прийомах відмічається запор	+
Кремнію діоксид	Україна	порошок по 10, 12 г № 1, по 2 г № 20	Рідко, при тривалому застосуванні	+
Кремнію гастрогель	Україна	порошок по 12, 24 г	Рідко, при тривалому застосуванні	—
Поліфепан	Росія	порошок по 250 г	Рідко, при тривалому застосуванні	—
Ультрасорб	Україна	порошок по 0,5, 1, 2 г № 10	Рідко, при тривалому застосуванні	—

Для визначення найбільш соціально доступних ентеросорбентів було досліджено фармакоекономічні показники, а саме — цінову характеристику 1 упаковки та курсу лікування ЛЗ із групи «Ентеросорбентів». Слід відмітити, що майже всі ентеросорбенти випускаються вітчизняними виробниками. Цей факт не може не вплинути на цінову характеристику ЛЗ цієї групи (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз фармакоекономічних показників лікарських засобів групи ентеросорбентів

Міжнародна непатентована назва	Фармакоекономічна доступність		Перспективність використання в наркології
	Вартість за 1 уп., у. о.	Вартість курсу лікування, у. о.	
Вугілля активоване медичне	0,13	0,78	—
Діосмектит	2,17	4,56	—
Кислота метилкремнієва	3,00	3,00	+
Кремнію діоксид	2,19	6,57	+
Кремнію гастрогель	1,95	9,75	+
Поліфепан	1,51	2,40	—
Ультрасорб	2,82	4,23	—

Як видно з табл. 2, серед ентеросорбентів соціально доступними та перспективними для застосування в наркології є ЛЗ на основі кислоти метилкремнієвої, кремнію гастрогелю та кремнію діоксиду. Слід відмітити, що за фармакологічними властивостями ЛЗ на основі кремнію гастрогелю аналогічні з ЛЗ на основі кремнію діоксиду, але за таким економічним показником як «вартість курсу лікування» ЛЗ на основі кремнію діоксиду є більш соціально доступними. За фармакоекономічними показниками серед ентеросорбентів, які є перспективними для використання в наркології, найбільш доступними є ЛЗ на основі кислоти метилкремнієвої (вартість курсу лікування 3,00 у. о.), але за фармакологічними властивостями ЛЗ на основі метилкремнієвої кислоти менш ефективні порівняно із ЛЗ на основі кремнію діоксиду. За фармакоекономічними показниками ЛЗ на основі кремнію діоксиду мають середнє значення, а саме за 1 упаковку — 2,19 у. о., на курс лікування — 6,57 у. о. Таким чином, ЛЗ на основі кремнію діоксиду за фармакоекономічними показниками є найбільш соціально спрямованими та ефективними. Серед показань до застосування ЛЗ на основі кремнію діоксиду привертають увагу можливість застосування їх при отруєннях або зловживанні ПАР (наприклад, алкоголем та іншими ПАР) в комплексному лікуванні адиктивних розладів здоров'я.

В результаті дослідження на засадах доказової фармації було виявлено, що за режимом контролю ЛЗ групи «Ентеросорбенти» є соціально доступними, що дозволяє широко застосовувати їх в медичній практиці серед неповнолітніх. Встановлено, що за фармако-економічними показниками найбільш соціально ціле-спрямованими та ефективними є ЛЗ на основі кремнію діоксиду, що дозволяє рекомендувати використовувати ці ЛЗ у комплексній фармакотерапії адиктивних розладів здоров'я серед неповнолітніх.

Список літератури

1. Алкогольная и наркотическая зависимость у подростков / [И. А. Банюк, И. К. Сосин, О. Б. Калиниченко и др.]. — Донецк; Харьков: Донецщина, 2004. — 191 с.
2. Компендиум 2007 — лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2007. — 1664 с.
3. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. В. А. Шаповаловой, П. В. Волошина, А. В. Стефанова, И. М. Трахтенберга, В. В. Шаповалова. — Х.: Факт, 2003. — 784 с.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М.: Медицина, 1997. — Т. I. — 623 с.
5. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М.: Медицина, 1997. — Т. II. — 560 с.
6. Фармацевтическое право в безопасном самолечении: лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача / Под ред. В. А. Шаповаловой, А. В. Стефанова, И. М. Трахтенберга, В. В. Шаповалова. — Х.: Факт, 2005. — 800 с.
7. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. В. А. Шаповаловой, И. К. Сосина, В. В. Шаповалова. — Х.: Факт, 2004. — 798 с.
8. Чумак, В. Т. Державний формуляр лікарських засобів МОЗ України / В. Т. Чумак. — К.: МОРИОН, 2009. — 1160 с.
9. Шаповалова, В. О. Фармацевтичне право України: удосконалення фармацевтичного законодавства щодо правил обігу безрецептурних лікарських засобів, які відпускаються з аптек та їх структурних підрозділів / В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, О. О. Курижева // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 2 (додаток). — С. 80—83.

Надійшла до редакції 11.02.10 р.

В. А. Шаповалова, В. В. Шаповалов, О. А. Курижева
 Национальный фармацевтический университет (г. Харьков),
 Следственное управление ГУ МВД Украины
 в Харьковской области

Аспекты доказательной фармации в исследовании режима контроля энтеросорбентов для использования в комплексной фармакотерапии аддиктивных расстройств здоровья среди несовершеннолетних

В статье приведены результаты исследования режима контроля лекарственных средств группы «Энтеросорбенты» на принципах доказательной фармации. На основании сравнительного анализа были выделены лекарственные средства на основе кремния диоксида как наиболее перспективные для включения в комплексную фармакотерапию аддиктивных расстройств здоровья среди несовершеннолетних.

Ключевые слова: аддиктивные расстройства здоровья, энтеросорбенты, несовершеннолетние, кремния диоксид, фармакотерапия.

V. A. Shapovalova, V. V. Shapovalov, O. A. Kuryzheva
 National Pharmaceutical University (Kharkiv),
 Investigations department of Main governing of MIA of Ukraine
 in Kharkiv Region

Aspects of proving pharmacy research of the control mode of enterosorbents for use in complex pharmacotherapy addictions disorders of health among minor

In the article the results of research of the control mode of medications of group of «Enterosorbents» are resulted on principles of proving pharmacy. On the basis of comparative analysis medicinal funds were provided on the basis of silicon dioxide as most perspective for plugging in complex of pharmacotherapy addictions disorders of health among minor.

Keywords: addictions disorders health, enterosorbents, minors, silicon dioxide, pharmacotherapy.

*С. М. Гибнер, канд. мед. наук*Киевский городской специализированный центр семейного здоровья
и андрогинекологии (г. Киев)

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНЫХ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

На основе комплексного системного обследования мужчин в статье приведены результаты лечения хронического абактериального простатита, сочетающегося с сексуальными и психосоматическими нарушениями с использованием Депривокса (флувоксамина).

Ключевые слова: антидепрессанты, сексуальные расстройства, психосоматические нарушения, хронический абактериальный простатит.

Хронический простатит остаётся весьма распространённым заболеванием, отличительной чертой которого является длительность и часто рецидивирующее течение, малая эффективность проводимой терапии, снижение качества жизни.

По данным различных источников, простатитом болеет 8—35 % мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Длительно протекающее заболевание нередко вызывает развитие стойкого болевого синдрома, сексуальных расстройств и нарушения репродуктивной функции. Во многом это обусловлено психоэмоциональными перегрузками, стрессовыми ситуациями, ухудшением экологической обстановки, вредными привычками, снижением общего тонуса организма. Кроме того, значительно возросли требования к уровню качества жизни, составляющей которого является сексуальная гармония.

По данным исследований В. В. Кришталя, при хроническом простатите сексуальные расстройства возникают не у всех больных. В их генезе имеют значение длительность заболевания, распространённость и интенсивность воспалительного процесса в железе, половая конституция, нервно-психическое и физическое состояние больного. При хорошем нейроэндокринном обеспечении сексуальной функции, сильной половой конституции и высоком уровне межличностной адаптации супругов даже при воспалении предстательной железы сексуальные расстройства могут не возникнуть [1].

По данным ряда авторов (И. И. Горпинченко, Л. П. Имшинецкой, И. Ф. Юнды) было установлено, что патогенез изменений в простате у больных с половыми расстройствами определяется сложным взаимодействием эндогенных и экзогенных факторов, ведущую роль среди которых играют нейроэндокринные нарушения [4].

Наряду с гормональной регуляцией сексуальной функции в последние годы выявлено наличие нейрональной регуляции, осуществляемой на церебральном уровне соединениями, получившими название нейротрансмиттеров. Они регулируют и модулируют влияние половых гормонов на все звенья мужской и женской сексуальности. Механизмы действия ряда нейротрансмиттеров в настоящее время до конца не изучены.

Наиболее частые сексуальные расстройства при хроническом простатите заключаются в преждевременном семяизвержении, болезненной эякуляции, стёртом, иногда болезненном оргазме, снижении либидо, эректильной дисфункции.

Эректильные нарушения, отмечаемые при хроническом простатите, должны рассматриваться в структуре астенического, тревожно-ипохондрического, астеноипохондрического, астено-депрессивного синдромов.

В литературе имеются данные о том, что хронический простатит, кроме сексуальных расстройств, может приводить к нарушению функций желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистым расстройствам, хроническим заболеваниям суставам, геморрою, дерматитам, радикулиту, к депрессии.

При сексуальной дисфункции психогенного генеза часто наблюдаются тревожные и депрессивные расстройства, навязчивые состояния, расстройства личности.

К особенностям пациентов с длительно текущим хроническим простатитом относится ипохондрическая готовность и фиксация малейших ощущений в половых органах. О наличии у больных тревожной депрессии свидетельствуют навязчивые мысли тревожного содержания о своей мужской неполноценности, о бесперспективности лечения, о неминуемой семейной дезадаптации. Для данной категории пациентов характерна тенденция к самодиагностике и самолечению. В клиническую картину тревожной депрессии входят типичные для этих больных расстройства сна и аппетита, отмечаются вегетативные симптомы: повышенное потоотделение, лабильность пульса. По нашим наблюдениям, такие половые расстройства как урежение частоты и силы спонтанных эрекции, ослабление адекватных эрекции, снижение либидо являются неизбежным проявлением аффективных нарушений и наблюдаются до 40 % больных [1].

С другой стороны, нельзя не отметить связи аффективных и сексуальных расстройств.

Так, маскированная депрессия с преобладанием сексуальных расстройств сопровождается жалобами на ускоренную или замедленную эякуляцию в сочетании с ослаблением эрекции, реже — на снижение полового влечения и выраженности оргастических ощущений. Половые расстройства, как отмечают больные, весьма осложняют внутрисемейные взаимоотношения, нередко становясь причиной ссор и даже разводов [3]. При проведении обследования наряду с соматовегетативными расстройствами, характерными для депрессивной фазы, выявляются признаки конгестии в предстательной железе. Сексуальные расстройства при маскированной депрессии также возникают периодически (часто сезонно), имеют суточные колебания интенсивности, тесно связаны с соматовегетативными нарушениями, относительно резистентны к психостимуляторам, терапии мужскими половыми гормонами, психотерапии и, наоборот, прослеживается отчетливая положительная реакция на терапию антидепрессантами.

Подход к лечению сексуальных нарушений при хроническом простатите должен носить комплексный характер. Несомненно, патогенетической основой служит медикаментозная терапия (противовоспалительная, биостимулирующая, улучшающая микроциркуляцию, симптоматическая и др.), методы физиотерапевтического воздействия, рефлексотерапия [5]. Мы считаем, что вышеперечисленные методы лечения можно с успехом сочетать с терапией, направленной на улучшение сексуальной функции, которую можно разделить на следующие группы:

1) коррекция нарушений эрекции (современные ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, препараты сверхмалых доз (импаза, биогенные стимуляторы);

2) препараты класса цитомединов (свечи Витапрост — улучшает микроциркуляцию и дренаж в простате, уменьшает воспаление);

3) психотропные средства (анксиолитики, антидепрессанты) и методы психотерапевтического воздействия;

4) коррекция гормональных нарушений (синтетические аналоги тестостерона, антиэстрогены, препараты, снижающие уровень пролактина в плазме крови).

В амбулаторной практике у пациентов с тревожно-депрессивными симптомами наиболее оправданы антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Цели назначения антидепрессантов в сексологии:

- устранение аффективной симптоматики;
- уменьшение вегетативных нарушений;
- удлинение эрекции.

Под нашим наблюдением находился 31 больной хроническим абактериальным простатитом, с психогенной копулятивной дисфункцией.

Средний возраст пациентов был в пределах от 22 до 57 лет (в среднем $47 \pm 6,2$ года). Длительность заболевания колебалась от 1,5 лет до 12 лет (в среднем $5,4 \pm 1,7$ лет).

Сопутствующие хронические заболевания у мужчин: хронический холецистит — у 6, гипертоническая болезнь — у 11, сахарный диабет II типа — у 4, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии — у 3 пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 3 пациентов.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли в промежности, поясничной области, крестце, боль при эякуляции. У 9 (29,1 %) пациентов — эректильная функция была значительно сниженной, половой акт был крайне редким, эрекция оценивалась, как частичная. У 12 (38,7 %) пациентов эрекция была полной, у 8 (25,8 %) наблюдалась тумесценция без ригидности, а у 2 (6,4 %) пациентов эрекция отсутствовала (рис. 1).

В результате проведенного комплексного исследования была установлена психогенная копулятивная дисфункция и смешанная с преобладанием психогенного компонента.

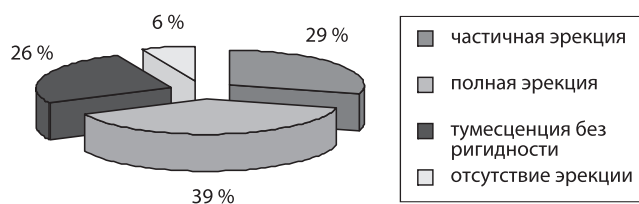


Рис. 1. Оценка эректильной функции до лечения

Жалобы на преждевременную эякуляцию до лечения предъявляли 26 (83,9 %) пациентов, на снижение либидо жаловались 28 (90,3 %) больных, стёртый оргазм испытывали 18 (58,1 %) больных, а болезненный оргазм имел место у 16 (51,6 %) больных (рис. 2).



Рис. 2. Оценка жалоб пациентов до лечения

Психопатологическое обследование включало оценку: жалоб, данных анамнеза заболевания, предшествующего лечению, особенностей психического статуса пациента и его динамики под влиянием терапии.

При исследовании психического статуса особое внимание было уделено изучению аффективных нарушений, степени выраженности депрессии, тревоги, наличию и характеру психосоматических нарушений.

В качестве оценки использовалась Шкала ситуативной и личностной тревожности Спилберга — Ханина (до лечения, на 14 и 28 день терапии).

При выборе антидепрессанта важным доводом в пользу выбора того или иного препарата является его эффективность при конкретном расстройстве, а также спектр побочных явлений.

Сравнительная оценка клинической эффективности представителей психотропных препаратов показала преимущества антидепрессантов группы СИОЗС: в первую очередь хорошая переносимость и безопасность.

Вместе с тем следует иметь в виду, что и СИОЗС не лишены побочных эффектов:

- тошнота 8—16 %
- диарея 4—13 %
- сонливость 3—11 %
- головная боль 3—5 %
- нарушения сна 5—6 %
- тремор 2—10 %
- ухудшение аппетита 2—8 %
- психомоторное возбуждение 1—5 %.

Их учет весьма желателен при индивидуальном подборе препарата.

К нежелательным эффектам терапии, которые следует иметь в виду при применении СИОЗС, относятся также усиление тревоги в начальном периоде терапии и возникновение синдрома отмены при прекращении их приема. При этом выгодно отличается флувоксамин, который обладает наименьшей вероятностью усиления тревоги в начале лечения (снижает гиперчувствительность 5-HT₂-рецепторов), кроме того, у этого препарата практически не отмечается синдрома отмены (табл. 1).

Говоря об отдельных представителях класса СИОЗС с точки зрения сексолога, следует особо выделить флувоксамин, который отличается от своих аналогов наименьшим побочным влиянием на сексуальную сферу. Как известно, антидепрессанты группы СИОЗС

Таблиця 1

Переносимость антидепрессантов группы СИОЗС

	Флувоксамин	Флуоксетин	Пароксетин	Сертралин	Циталопрам
Сексуальные проблемы	(+/-)	+	+	+	+
Синдром отмены*	0,03	0,002	0,3	0,03	?
Типичные побочные эффекты: тошнота 8—16 %, диарея 4—13 %, сонливость 3—11 %, головная боль 3—5 %, нарушения сна 5—6 %, тремор 2—10 %, ухудшение аппетита 2—8 %, психомоторное возбуждение 1—5 %					

* — Случаев на 1000 назначений УК 1996

используются в сексологической практике для удлинения эрекции при синдроме преждевременного семяизвержения. Однако как найти ту золотую середину, когда сила действия антидепрессанта окажется достаточной для коррекции сексологических проблем, однако не приведет к аноргазмии и снижению либидо? На сегодняшний день оптимальное решение для пациентов с психогенной копулятивной дисфункцией — Депривокс (флувоксамин) — антидепрессант с седативным и антитревожным эффектом с минимальным риском побочных эффектов на сексуальную сферу. В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании флувоксамин был единственным ингибитором из этой группы, который практически не отличался от плацебо.

Следует также указать, что вследствие наличия в спектре действия флувоксамина седативного компонента, его предпочтительно применять при тревожных и тревожно-депрессивных состояниях [2].

Учитывая универсальность и безопасность применения флувоксамина, мы использовали его в лечении сексуальных расстройств при хроническом абактериальном простатите.

Всем пациентам назначался антидепрессант из группы СИОЗС — Депривокс производства STADA Arzneimittel, Германия. Действующее вещество составляет флувоксамин малеат. Препарат принимали по следующей схеме: в течение первой недели по 50 мг/сут (1/2 таблетки) на ночь, с 8-го дня — по 100 мг/сутки. Период наблюдения — 4 недели.

После проведенного курсового лечения пациентам выполнено исследование, включавшее оценку качества эрекции у пациента (табл. 2, рис. 3), а также была проведена субъективная оценка динамики расстройств половой функции. Кроме того, изучали динамику уровня тревожных (рис. 4) и соматоневрологических симптомов (табл. 3).

Таблиця 2

Оценка качества эрекции у пациентов с хроническим абактериальным простатитом

Оценка качества эрекции	До лечения (n = 31)	После курсового лечения (n = 31)
Отсутствие эрекции	2 (6,4 %)	0 (0 %)
Тумесценция без ригидности	8 (25,8 %)	3 (9,7 %)
Частичная эрекция	9 (29,1 %)	5 (16,1 %)
Полная эрекция	12 (38,7 %)	23 (74,1 %)

Анализируя результаты, представленные в таблице 2, и сопоставляя их с клиническими формами, можно отметить выраженную эффективность препарата Депривокс в монотерапии психогенной копулятивной дисфункции (рис. 3).

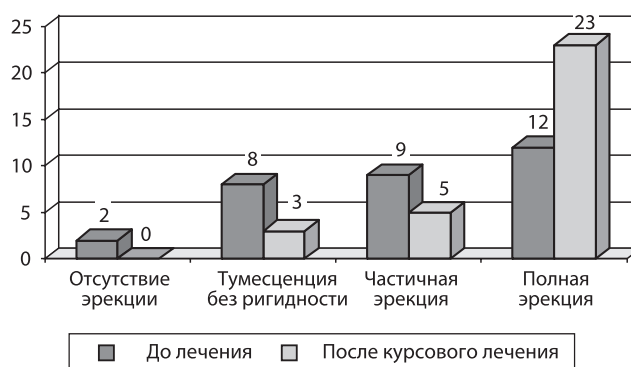


Рис. 3. Оценка качества эрекции у пациентов с хроническим абактериальным простатитом

Убедительно видно существенное нивелирование психопатологических расстройств в процессе терапии (см. рис. 4).

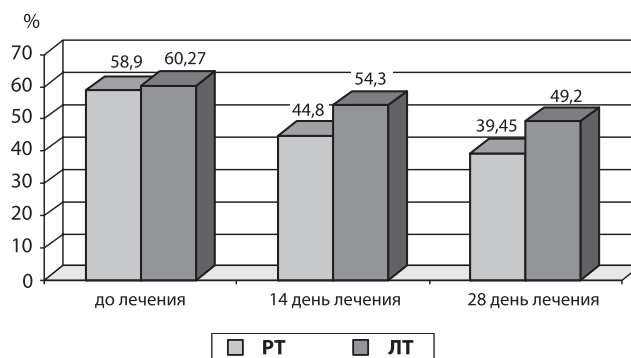


Рис. 4. Среднегрупповые показатели по шкале оценки реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности

Таблиця 3

Динамика соматоневрологических симптомов в процессе терапии Депривоксом

Симптомы	Визит 1 (день 1)	Визит 2 (день 14)	Визит 3 (день 28)
Головная боль	7	3	2
Боли в области сердца	8	2	—
Тошнота	5	2	—
Боли в животе	6	4	1
Качество сна	10	3	1

В таблиці 3 представлені лише деякі з симптомів, які були виражені в початку лікування в найбільшій ступені, значно порушуючи життєдіяльність пацієнтів. Як видно, на фоні лікування Депривоксом уже к 14-му дню відзначена позитивна динаміка соматоневрологічних симптомів.

Слід сказати, що основна кореляція рівня динаміки досліджуваних показників завершилась у більшості пацієнтів в параметрах місячного строку, в подальшому вона стабілізувалась і значущих коливань не зазнавала.

Побочні дії Депривокса були мінімальними. Лише 4 (12,9 %) пацієнта з 31 відзначали незначущу сонливість, у 2 (6,5 %) — головний біль, у 3 (9,7 %) — погіршення апетиту.

Таким чином, Депривокс — препарат вибору для лікування психогенних сексуальних розладів хронічного абактеріального простатиту. Його дія дозволяє підвищити ефективність терапевтичної корекції психосоматичних порушень. Депривокс забезпечує швидкий клінічний ефект в процесі терапії. Препарат добре переноситься, маючи

мінімальними побічними ефектами, які швидко усуваються корекцією дозування. Депривокс універсальний і безпечний в застосуванні — це дає можливість рекомендувати його в амбулаторній практиці.

Список літератури

1. Кришталь, В. В. Сексологія / В. В. Кришталь, С. Р. Григорян. — Харків: Акад. сексол. досліджень, 1999. — 1152 с.
2. Аведісова, А. С. Побічні ефекти антидепресантів, порушують сексуальні функції / А. С. Аведісова // Психіатрія і психофармакотерапія. — 2005. — Т. 7, № 6.
3. Кришталь, В. В. Сексуальна гармонія подружньої пари / В. В. Кришталь, Г. П. Андрух. — Харків, 1996. — С. 76—79.
4. Горпинченко, І. І. Особливості статевих функцій і сексуальних розладів у чоловіків середнього і похилого віку: автореф. дис. на здобуття ступеня д-ра мед. наук / І. І. Горпинченко. — Київ, 1986. — 41 с.
5. Возіанов, А. Ф. Еректильна дисфункція: діагностика і сучасні методи лікування / А. Ф. Возіанов, І. І. Горпинченко. В кн.: Сексологія і андрологія: вип. 6; під ред. проф. І. І. Горпинченко. — Київ: Інститут урології АМН України, 2002. — С. 3—6.

Надійшла до редакції 18.02.10 р.

С. М. Гібнер

Київський міський спеціалізований центр сімейного здоров'я і андрогінекології (м. Київ)

Лікування сексуальних і психосоматичних порушень при хронічному простатиті

На основі комплексного системного обстеження чоловіків в статті наведено результати лікування хронічного абактеріального простатиту у поєднанні з сексуальними та психосоматичними порушеннями за допомогою флувоксаміну.

Ключові слова: антидепресанти, сексуальні розлади, психосоматичні порушення, хронічний абактеріальний простатит.

S. M. Gibner

The Kyiv city specialized centre of Family health and androgynecology (Kyiv)

Treatment of sexual and psychosomatic impairments at chronic prostatitis

On the basis of complex system inspection of men, the results of treatment of chronic abacterial prostatitis, combining with sexual and psychosomatic impairments with the use of fluvoxamin are resulted in the article.

Keywords: antidepressants, sexual disorders, psychosomatic impairments, chronic abacterial prostatitis.

*Е. А. Мэндрик, менеджер по фармакоэкономике компании Янссен-Силаг в Украине
Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого (г. Львов)*

АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ (Обзор)

Эпилепсия является важной проблемой отечественного здравоохранения, имея огромное социальное значение в связи с распространенностью данного неврологического заболевания. Большинство диагностируемых случаев эпилепсии успешно лечатся с помощью антиэпилептических препаратов, из которых наибольшую популярность на рынке Украины имеют карбамазепин, соли вальпроевой кислоты, ламотриджин, топирамат, и леветирacetам. Для анализа доказательной базы инновационных препаратов лечения эпилепсии был проведен систематический обзор исследований в научных базах данных PubMed и Cochrane. Анализ информации показал, что наиболее изученной является клиническая эффективность и безопасность топирамата, доказанная как при применении препарата в качестве дополнительной, так и монотерапии, а наименее доказана эффективность препаратов карбамазепин и вальпроат, что может быть связано с давностью клинических исследований данных лекарственных средств, а также изменением критериев их проведения со временем.

Ключевые слова: *антиэпилептические препараты, клиническая эффективность, клиническая безопасность, топирамат.*

Эпилепсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний, проявляющееся в более чем половине случаев у больных младше 15 лет. Согласно оценке экспертов, ежегодно в мире диагностируют около 2,4 млн новых случаев эпилепсии. Хотя этиология эпилепсии до сих пор во многом остается не ясной, наследственному фактору придается особое значение [1, 2].

Как и при многих неврологических расстройствах, эпилепсия меняет жизнь не только самого больного, но и всей его семьи, а сама болезнь несет не только физические риски и страдания вследствие эпилептических припадков, но и психологические, в связи с социальной изоляцией.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 70—80 % больных эпилепсией могли бы сохранять привычную социальную и культурную активность при правильно подобранном лечении. Тем не менее, в развивающихся странах 60—90 % больных эпилепсией не получают необходимого лечения из-за недостаточного финансового обеспечения либо социальной стигмы [2].

В Украине доступны антиэпилептические препараты как 1-й генерации (примидон, фенобарбитал, фенитоин), среди которых лидирующие позиции на рынке занимают карбамазепин и соли вальпроевой кислоты, так и более новые, так называемого 2-го поколения, введенные на мировой фармацевтический рынок после 1993 г. (ламотриджин, топирамат, леветирacetам).

Методология учета данных доказательной медицины и фармации была использована на основании аргументации Залиской О. В. [3, 4]. Целью нашей работы было проведение научного анализа данных доказательной медицины наиболее распространенных в Украине антиэпилептических препаратов 1-й и 2-й генерации. Для анализа доказательной базы инновационных препаратов лечения эпилепсии был проведен

систематический обзор исследований в научных базах данных PubMed и Cochrane методом «снежного кома» («snowball technique»). Использованные ключевые слова поиска — «название препарата + epilepsy». Научный поиск информации проводился для лекарственных веществ, занимающих наибольший сегмент среди антиэпилептических препаратов рынка Украины: карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, топирамат, леветирacetам.

Критерии включения и оценки научных публикаций

Наиболее часто употребляемый критерий эффективности антиэпилептических препаратов — средняя частота эпилептических припадков, «доля ответа» (50 %-ное уменьшение эпилептических приступов за неделю), а так же доля пациентов, полностью избавившихся от припадков за период исследования. Другими использованными в публикациях критериями были: время с момента начала лечения до первого приступа, приверженность пациента лечению, время до исключения из исследования, общее состояние здоровья, оценка состояния жизненной и социальной активности и некоторые другие [5—10].

Изначально выбранные критерии оценки качества научных исследований указаны в таблице 1.

Таблица 1

Критерии оценки качества исследований и параметров

Критерии оценки качества научных исследований
Дизайн исследования Продолжительность исследования Количество пациентов в исследовании
Параметры, подлежащие учету в анализе
Тип терапии (монотерапия или дополнительная) Показания (диагноз пациентов, включенных в исследование) Возраст пациентов группы включения Дневная доза препарата Уменьшение эпилептических приступов за неделю Доля ответа Доля пациентов, полностью избавившихся от припадков за период исследования

Дата публикации исследований была учтена не как критерий оценки качества исследования, а как один из параметров, так как все пять препаратов появлялись на рынке в разное время. В связи с тем, что прямых сравнительных исследований на все пять препаратов не было обнаружено [5—7, 8—11], главный фокус выбора дизайна исследования был определен как рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. В связи с этим из анализа были исключены несколько сравнительных исследований антиэпилептических препаратов [11, 12]. Кроме того, в сравнении с прямыми плацебо-контролируемыми исследованиями, такие исследования как SANAD получили много критики в научных кругах из-за открытого дизайна, некорректной рандомизации и выбора критериев эффективности, недостоверной титрации препаратов [13, 14]. Также только проспективные исследования были включены в обзор (табл. 2).

Таблиця 2

Клинические исследования антиэпилептических препаратов и их характеристика

Препарат	Тип терапии	Дизайн	Продолжительность, месяц	Количество пациентов	Возраст пациентов, лет	Источник
Топирамат	доп.	ДСРП	4,5	190	18—65	Privitera, 1996
	доп.	ДСРП	3—5	163	18—65	Ben-Menachem, 1997
	доп.	ДСРП	4	181	18—65	Faught, 1996
	доп.	ДСРП	3	47	18—65	Sharief, 1996
	доп.	ДСРП	5	60	18—65	Tassinari, 1996
	доп.	ДСП+OL	3—6, 30	83	1—16	Ritter, 2000
	моно	ДС, контроль дозой	14	252	> 3	Gilliam, 2003
	моно	ДС, контроль дозой	6—12	108, 487	> 6	Arroyo, 2005
Леветирacetам	доп.	ДСРП	12	324	18—65	Boon, 2001
	доп.	ДСРП	6	164	4—65	Berkovic, 2007
	доп.	OL	4	1541	> 16	Steinhoff, 2007
	доп.	OL	6,5	33	4—16	Callenbach, 2008
Ламотриджин	доп.	ДСРП	3	50	17—63	Schapel, 1993
	доп.	ДСРП	3,5	98	18—65	Messenheimer, 1994
	доп.	CP + OL, не контрол.	3	120	1—16	Schlumberger, 1994
	доп.	ДСРП+ OL	2	30	2—22	Eriksson, 1998
	доп.	OL+СП	5	12	4—21	Eriksson, 2001
Вальпроат	доп.	наблюдательное	18	32	7—17	Heigh, 1975
	комбин.	наблюдательное	6	46	4—16	Ohtuska, 1992
	—	OL	1	7	6—15	Braathen, 1988
	моно	наблюдательное	6,5	1984	> 6	Jedrzejczak, 2008
Карбамазепин	моно	наблюдательное	72	74	5—15	Scheffner, 1972
	моно	наблюдательное	36	40	4—11	Lerman, 1974
	моно	наблюдательное	12	19	1—14	Sillanpaa, 1999

ДСРП — двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; OL — исследование открытого дизайна; ДС — двойное-слепое исследование; CP — слепое рандомизированное (без контроля).
доп. — дополнительная терапия; моно — монотерапия; комбин. — комбинированный дизайн исследования.

Отдельно в оценку были включены статьи, сфокусированные на побочных эффектах препаратов исследования, а также учтены побочные эффекты, отмеченные в результатах клинических исследований препаратов.

Анализ информационной базы показал, что наиболее изученной является клиническая эффективность топирамата (восемь двойных-слепых рандомизированных исследований) [15—23] (табл. 2), доказанная как при применении препарата в качестве дополнительной, так и монотерапии.

Наиболее масштабное исследование топирамата на взрослых пациентах показало среднее уменьшение приступов эпилептических припадков пациентов на 40 % (доза препарата 600 и 800 мг/день) и 37 % (доза препарата 1000 мг/день) [15]. Публикация шведского невролога Ben-Menachem (1997) [16] объединила результаты еще трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований топирамата (дневная доза 400, 600, и 800 мг) [16—18]. Главный критерий эффективности — среднее уменьшение эпилептических припадков в месяц с момента наблюдения — показал чистую разницу с плацебо — 40 % (400 мг/день), 59 % (600 мг/день), и 54 % (800 мг/день). 50 %-ное уменьшение эпилептических приступов за неделю в сравнении с плацебо наблюдалось у 27 % пациентов при дневной дозе 400 мг, у 37 % пациентов при дозе 600 мг/день и у 43 % пациентов при дневной дозе 800 мг [16]. В другом подобном рандомизированном исследовании на 188 пациентах (Faught, 1996) эффективность уменьшения эпилептических припадков в месяц составила 35 % (400 мг/день) и 32 % (600 мг/день) [19].

Дети с частично проявляющимися эпилептическими приступами с или без вторичной генерализации, принимающие участие в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании топирамата как дополнительной терапии, имели возможность участвовать в открытом пролонгированном исследовании на протяжении двух с половиной лет. К концу периода наблюдения 50 %-ное уменьшение эпилептических приступов было отмечено у 57 % детей, а среднее уменьшение приступов эпилептических припадков составило 65 % [20].

В отличие от других антиконвульсантов 2-й генерации — ламотриджина и леветирacetам, топирамат был изучен не только как дополнительная терапия в лечении больных эпилепсией, но и как монотерапия у взрослых и детей старше 3-х лет [21, 22]. Сравнение двух доз топирамата на взрослых (50 или 500 мг/день) и детях (25 или 200 мг/день) с недавно диагностированной эпилепсией в многоцентровом рандомизированном двойном-слепом исследовании показало прямую зависимость между величиной дозы и временем появления первого эпилептического приступа у пациента [21]. Другое исследование монотерапии топирамата с подобным дизайном включало пациентов старше 6 лет с не менее чем двумя не спровоцированными частично проявляющимися или генерализованными тоническо-клоническими приступами. Аройо (Arroyo S.) подтвердил корреляцию между дозой назначенного топирамата и временем появления первого эпилептического припадков, а также показал вероятность полного отсутствия припадков при

большей дозе препарата (400 мг/день) у 83 % пациентов на протяжении полугода [22].

Доказательная база леветирацетама как дополнительной терапии в лечении эпилепсии, включает два двойных-слепых рандомизированных исследования (возраст пациентов 4—70 лет) и два исследования открытого дизайна. Плацебо-контролируемое исследование 1000 и 2000 мг/день леветирацетама как дополнительной терапии у 324 пациентов с частично проявляющимися эпилептическими припадками с или без вторичной генерализации, показало сравнительную эффективность уменьшения парциальных припадков на 16,9 % (1000 мг/день) и 18,5 % (2000 мг/день) за неделю [23]. В случае, когда пациенты находились на более высокой дозе препарата (3000 мг/день для взрослых и 60 мг/кг/день для детей), было отмечено более значительное уменьшение количества парциальных припадков — 28 % в сравнении с плацебо. Количество пациентов с неконтролируемыми генерализованными тоническо-клоническими припадками, ассоциированными с идиопатической генерализованной эпилепсией, достигнувших ответа на лечение, составило 22 % [24].

Клиническая эффективность и безопасность леветирацетама была подтверждена масштабным открытым исследованием на 1541 пациенте. Результаты 4-месячного наблюдения показали среднее снижение приступов эпилептических припадков на 50,2 % для всех типов приступов и ответ на лечение у 50 % пациентов [25]. Изучение эффективности и безопасности леветирацетама у детей и подростков было проведено на 33 пациентах 4—16 лет. Открытое проспективное наблюдение за пациентами на протяжении 24 месяцев показало ответ на лечение у 13 детей после 12 недель с момента инициации лечения и у 17 детей — на 26 неделе лечения [26].

Клиническая эффективность ламотриджина тоже имеет достаточную степень доказательности, обоснована как двойными-слепыми рандомизированными исследованиями, так и исследованиями открытой фазы, но, в отличие от предыдущих двух препаратов, продолжительность самого продолжительного исследования не превышает 4,5 месяца (12 — для леветирацетама и 30 — для топирамата). 50 %-ное уменьшение общего количества парциальных припадков отмечалось у 22 и 25 % взрослых пациентов с рефракторными парциальными припадками при 3-х и 3,5 месяцах лечения соответственно [27, 28].

Результат изучения эффективности ламотриджина у детей и подростков был опубликован в трех научных статьях [29—31]. В исследовании Эриксона на 12 пациентах, опубликованного в 2001 году, как критерии эффективности, так и дизайн (качественное исследование, маленькая группа пациентов, исключение из второй части исследования пациентов без ответа на терапию) препятствуют использованию его как доказательной информации клинических преимуществ препарата [29]. Более ранняя публикация того же автора показывает долю ответа у семи из 27 пациентов (2—22 года), что так же не имеет статистического значения [30]. Исследование, включившее более широкую группу пациентов (120 детей) сообщило о полном отсутствии приступов после 3-х месяцев лечения у 9,4 % больных и наличие улучшений еще у 28 % [31].

Несмотря на длительное присутствие препаратов вальпроата на мировом и украинском рынке, обзор базы PubMed не показал наличия двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых

исследований. Возможной причиной может быть давность клинических исследований данного препарата, а так же изменение критериев их проведения со временем. Все три открытых не рандомизированных исследования на детях [32—34] имели определенные недостатки дизайна (качественный открытый дизайн исследования, отсутствие статистической значимости, отсутствие рандомизации и группы контроля, отсутствие разделения на моно- и дополнительную терапию, не определенный точно период наблюдения за пациентами). Результаты единственного масштабного наблюдательного исследования вальпроата пролонгированного действия, включающего 1984 пациента старше 6 лет, не могут быть перенесены на обычный вальпроат [35].

Три исследования монотерапии карбамазепина было найдено в базе PubMed [36—38]. Все три публикации описывали наблюдения за небольшими группами пациентов (19, 40 и 74) возраста 1—15 лет. Так же как и в исследованиях вальпроата, не была фиксирована доза препарата на кг веса ребенка, не контролировались препараты дополнительной терапии, в то же время открытый дизайн исследования имеет преимущество включения большего количества пациентов и получения статистической значимости, что не было использовано в исследованиях карбамазепина.

Побочные эффекты препаратов терапии эпилепсии

Как и все лекарственные средства, антиэпилептические препараты, как 1-й так и 2-й генерации, обладают определенными побочными эффектами.

Длительная безопасность топирамата была проверена на основе исследования более тысячи пациентов, пролеченных топираматом в контролируемых и открытых клинических исследованиях [38]. Наиболее часто рапортируемые слабые и умеренные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) чаще наблюдаются при дозировках более 200—600 мг/день [19—22, 39]. В целом, топирамат хорошо переносится, в том числе пациентами детского возраста [40, 41], а при длительной терапии в течение 2,5 лет прекращение лечения в связи с препарат-зависящими побочными эффектами было отмечено у 0—9 % детей [39]. Публикация другого исследования на 423 пациентах рекомендует применять схему медленной титрации топирамата, так как быстрая титрация препарата ассоциирована с повышенным риском развития депрессии у больных [42].

Анализ публикаций клинической эффективности и безопасности леветирацетама показал прямую зависимость между числом пациентов, включенных в исследование, и количеством заявленных побочных эффектов. Так, если Voop и Callenbach рапортируют в основном незначительные побочные эффекты со стороны ЦНС (раздраженность, сонливость, головокружение, головная боль) [23, 26], то более масштабное исследование Steinhoff, включившее более полторы тысячи пациентов, сообщало о побочных реакциях вследствие приема леветирацетама у более чем половины пациентов [25]. Berkovic также сообщает об увеличении побочных эффектов на 10 % по сравнению с группой контроля, основные из которых — психиатрические расстройства [24]. Социологический опрос 288 пациентов, принимающих леветирацетам, так же показал возможный как позитивный, так и негативный психотропный эффект препарата, среди которых агрессия — была самой характерной чертой [43].

Побочные эффекты при приеме ламотриджина были как идентичны предыдущим антиэпилептическим препаратам (ЦНС-зависимые проявления) [27, 31], так и специфичны для этого лекарственного вещества (сыпь, замеченная у детей и взрослых) [24, 25, 28]. Кроме того, было обнаружено еще четыре публикации, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях у пациентов, принимающих ламотриджин [44—47].

О минимальных побочных эффектах вальпроата сообщалось в статьях с ограниченной выборкой пациентов (7 и 32 человека) [33, 34]. У 65,2 % детей в исследовании Ohtuska Y. (1992) была обнаружена гипераммониемия [32]. В другом проспективном наблюдательном исследовании на 1984 пациентах побочные эффекты, связанные с приемом вальпроата, наблюдались у 10,2 % больных, из которых наиболее распространенными были потеря веса, желудочно-кишечные и неврологические расстройства, воспаления кожных покровов [35]. Социологический опрос родителей 88 пациентов педиатрического отделения показал, что частота клинически фиксированных побочных эффектов практически в два раза ниже реальной, достигая 80,7 % при опросе пациентов, находящихся на монотерапии вальпроатом [48]. Также, еще в 1988 году Шеффнер (Scheffner D.) сообщил о причинно-следственной взаимосвязи между приемом вальпроата и летальной печеночной недостаточности на основе 16 клинических случаев, тем не менее подтверждения данного побочного эффекта проспективно на широкой выборке не было обнаружено [49].

Несмотря на то, что ранние исследования карбамазепина сообщают об отсутствии или наличии минимальных побочных эффектов [36, 38], более поздняя публикация (1987 г.) ассоциирует прием карбамазепина с развитием двух гематологических состояний — лейкопении и апластической анемии [50]. В обзорной статье о побочных эффектах у взрослых и детей, принимающих терапию карбамазепином, сообщается о частоте побочных эффектов, ассоциированных с приемом препарата в 33—50 %, самые типичные из которых — тошнота, сонливость, головокружение, расфокусированное зрение, диплопия, невнятная речь [51].

Данные о побочных эффектах антиэпилептических препаратов также сообщаются в более поздних книжных изданиях с обзором фармацевтических лекарственных средств. Так, второе издание (2006 г.) «Медико-юридические аспекты лекарственных препаратов» [52] информирует о том, что карбамазепин, фенитоин и вальпроат доказанно приводят к побочным психиатрическим реакциям.

Анализ доказательной базы инновационных лекарственных препаратов для лечения приступов эпилептических припадков (топирамат, леветирацетам, ламотриджин, вальпроат, карбамазепин) показал, что наиболее полная информация представлена о клинической эффективности и безопасности топирамата. Данный лекарственный препарат изучался как моно- так и дополнительная терапия, в многочисленных открытых и-слепых рандомизированных исследованиях. Побочные эффекты топирамата регистрируются в основном как слабые и умеренные со стороны ЦНС. Более новые препараты леветирацетам и ламотриджин, изученные только как дополнительная терапия, тоже имеют достаточную информационную базу клинических исследований, короткая продолжительность которых — главное ограничение доказательности последнего лекарственного средства. ЦНС-зависимые проявления и кожные сыпные реакции

были зафиксированы как основные побочные эффекты у леветирацетам и ламотриджина соответственно. Анализ базы PubMed не показал наличия рандомизированных плацебо-контролируемых исследований вальпроата и карбамазепина. Только открытые наблюдательные исследования на небольших группах пациентов были обнаружены для этих двух препаратов. Побочные эффекты вальпроата и карбамазепина в основном рапортировались как дозозависимые, их частота зависела от дозы препарата и дизайна исследования.

Список литературы

1. Справочник по психиатрии / Снежневский А. В. (ред.). Изд-е второе, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985.
2. Epilepsy. Neurology and Public Health. World Health Organization. Retrieved from the web-site on 03.09.09. http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/index.html
3. Заліська, О. М. Фармакоекономічні підходи до аналізу лікарських засобів рослинного походження / О. М. Заліська, Б. Л. Парновський, І. Г. Мудрак // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — № 2. — С. 59—60.
4. Заліська, О. М. Теоретичні основи і практичне використання фармакоекономіки в Україні: автореф. дис. на здобуття наук ступеня д-ра фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О. М. Заліська. — Львів, 2004. — 33 с.
5. Gamble, CL. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy (Review) / Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. — The Cochrane Library, 2009, Issue2.
6. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial / [Berg I., Butler A., Ellis M., Foster J.] // Developmental medicine and child neurology. — 1993, 35, 149—157.
7. Brodie, M. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / Brodie M., Richens A., Yuen A. // The Lancet. — Vol. 435. — 1995.
8. Privitera, M. D. Evidence-based Medicine and Antiepileptic Drugs / M. D. Privitera // Epilepsia. — 40 (Suppl. S): S47—S56, 1999.
9. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / [Brodie M. J., Perucca E., Ryvlin P., Ben-Menachem E. et al.] // Neurology. — 67, 2008.
10. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults / [Steinhoff B.J., Ueberall MA., Siemes H. et al.] // Seizure. — (2005) 14, 597—605.
11. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy / [Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al.] // Acta Neurol Scand. — 2003; 107: 165—175.
12. A randomized controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial / Marson AG, Appleton R, Baker GA et al.] // Health Technology Assessment. — 2007; Vol. 11: No. 37.
13. French J. A. First-choice drug for newly diagnosed epilepsy / J. A. French // Lancet. — 2007 Mar 24; 369(9566): 970—1.
14. Perucca, E. Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study / E. Perucca, V. Jr. Alexandre, T. Tomson // Ibid. — 2007 Jul 28; 370(9584): 313; author reply 315—6.
15. Topiramate placebo-controlled doseranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages / Privitera M. D., Fincham R., Penry J. et al.] // Neurology. — June 1996. — № 46. — P. 1678—83.
16. Ben-Menachem, E. Clinical Efficacy of Topiramate as Add-on Therapy in Refractory Partial Epilepsy: The European Experience / E. Ben-Menachem // Epilepsy. — JS (Suppl.1.): S28—S30, 1997.
17. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy / [Sharief M., Viteri C., Ben-Menachem E. et al.] // Epilepsy Research. — 25 (1996) 217—224.
18. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate (600 mg Daily) for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy / [Tassinari C. A., Michelucci R., Chauvel P. et al.] // Epilepsy. — 37(8): 763—768, 1996.
19. Topiramate placebo-controlled doseranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600 mg daily dosages / [Faught E., Wilder B. J., Ramsay R. E. et al.] June 1996 // Neurology. — 46, 1686.
20. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Topiramate in Children with Partial-Onset Seizures / [Ritter F., Glauser TA., Elterman RD. et al.] // Ibid. — 2003; 60: 196—202.

21. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy / [Gilliam F. G., Veloso F., Bomhof M. A. et al.] // *Ibid.* — 2003; 60: 196–202.
22. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy / [Arroyo S., Dodson W. E., Privitera M. D. et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2005; 112: 214–222.
23. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy / [Boon P., Chauvel P., Pohlmann-Eden B. et al.] // *Epilepsy Research.* — 48 (2002) 77–89.
24. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy / [Berkovic S. F., Knowlton R. C., Leroy R. F. et al.] // *Neurology.* — 2007; 69: 1751–1760.
25. The SKATETM study: An open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy / [Steinhoff B. J., Somerville E. R., Van Paesschen W. et al.] // *Epilepsy Research.* — (2007) 76, 6–14.
26. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: Results of an open-label multi-centre study / [Callenbach PMC., Arts WFM., ten Houten R. et al.] // *European journal of paediatric neurology.* — 12 (2008) 321–327.
27. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures / [Schapel G. J., Beran R. G., Vajda F. J. E. et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 1993; 56: 448–453.
28. Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial / [Messenheimer J., Ramsay R. E., Willmore TL. J. et al.] // *Epilepsia.* — Vol. 35, No. 1, 1994.
29. Eriksson, A-S. The Effect of Lamotrigine on Epileptiform Discharges in Young Patients with Drug-Resistant Epilepsy / [Eriksson A-S., Knutsson E., Nergårdh A.] // *Ibid.* — 42(2): 230–236, 2001.
30. Eriksson, A-S. The Efficacy of Lamotrigine in Children and Adolescents with Refractory Generalized Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study / [Eriksson A-S., Nergårdh A., and Hoppu K.] // *Ibid.* — 39(5): 495–501, 1998.
31. Lamotrigine in Treatment of 120 Children with Epilepsy / [Schlumberger E., Chavez F., Palacios L. et al.] // *Ibid.* — 35(2): 359–367, 1994.
32. Treatment of Intractable Childhood Epilepsy with High-Dose Valproate / [Ohtsuka Y., Amano R., Mizukawa M. et al.] // *Ibid.* — 33(1):158–164, 1992.
33. Valproate in the Treatment of Absence Epilepsy in Children: A Study of Dose-Response Relationships / [Braathen G., Theorell K., Person A., Rane A.] // *Ibid.* — 29(5): 548–552, 1988.
34. Haigh, D. The Treatment of Childhood Epilepsy with Sodium Valproate / [D. Haigh, W. I. Forsythe] // *Developmental Medicine & Child Neurology.* — 2008, Vol. 17 (6), p.743–748.
35. Jedrejczak, J. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy / [Jedrejczak J., Kuncikova M., Magureanu S.] // *European Journal of Neurology.* — 2008, 15: 66–72.
36. Scheffner, D. The Treatment of Epileptic Children with Carbamazepine / [D. Scheffner, I. Schiefer] // *Epilepsia.* — 1972, 13: 819–828.
37. Carbamazepine in the Treatment of Partial Epileptic Seizures in Infants and Young Children: A Preliminary Study / [Sillanpaa M., Pynnonen S., Laippala P., Saki E.] // *Ibid.* — 20, 563–569, 1979.
38. Lerman, P. Carbamazepine sole anticonvulsant for focal epilepsy of childhood / [Lerman P., Kivity-Ephraim S.] // *Ibid.* — 15: 229–234, 1974.
39. Shorvon, S. D. Safety of Topiramate: Adverse Events and Relationships to Dosing / [S. D. Shorvon] // *Ibid.* — 37 (Suppl. 2): S18–22, 1996.
40. Topiramate: effects on serum lipids and lipoproteins levels in children / [Franzoni E., Verrotti A., Sarajlija J. et al.] // *European Journal of Neurology.* — 2007, 14: 1334–1337.
41. The Effects on Cognitive Function and Behavioral Problems of Topiramate Compared to Carbamazepine as Monotherapy for Children with Benign Rolandic Epilepsy / [Kang H.-C., Eun B.-L., Lee C. W. et al.] // *Epilepsia.* — 48(9): 1716–1723, 2007.
42. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy / [Mula M., Hesdorffer D. C., Trimble M., Sander J. W.] // *Ibid.* — 50(5):1072–1076, 2009.
43. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam / [Helmstaedter C., Fritz N. E., Kockelmann E. et al.] // *Epilepsy & Behavior.* — 13 (2008) 535–541.
44. Lamotrigine Hypersensitivity in Childhood Epilepsy / [Iannetti P., Raucci U., Zuccaro P., Pacifici R.] // *Epilepsia.* — 39(5): 502–507, 1998.
45. Predictors of Lamotrigine-associated Rash / [Hirsch L. J., Weintraub D. B., Buchsbaum R. et al.] // *Ibid.* — 47(2):318–322, 2006.
46. Lamotrigine-Associated Rash: Ris/Benefit Considerations in Adults and Children / [Guberman A. H., Besag F. M. C., Brodie M. J. et al.] // *Ibid.* 40(7): 985–991, 1999.
47. Lamotrigine and Severe Skin Eruptions / [Donahue J. G., Andrade S. E., Cain E. M. et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety.* — 7: 415–417 (1998).
48. Herranz, J. L. Side Effects of Sodium Valproate in Monotherapy Controlled by Plasma Levels: A Study in 88 Pediatric Patients / [Herranz J. L., Arteaga R., Armijo J. A.] // *Epilepsia.* 23: 203–214, 1982.
49. Fatal Liver Failure in 16 Children with Valproate Therapy / [Scheffner D., Konig St., Rauterberg-Ruland I. et al.] // *Ibid.* — 29(5): 538–542, 1988.
50. Porter, R. J. How to Initiate and Maintain Carbamazepine Therapy in Children and Adults / [R. J. Porter] // *Ibid.* — 28 (Suppl. 3): S59–S63, 1987.
51. Pellock, J. M. Carbamazepine Side Effects in Children and Adults / [J. M. Pellock] // *Ibid.* — 28 (Suppl. 3): S64–S70, 1987.
52. Medical-Legal aspects of drugs. Second edition. Burns, M. Layers and Judges Publishing company. — 2006, 255 p.

Надійшла до редакції 15.01.10 р.

О. А. Мендрік

*Львівський національний медичний університет
ім. Д. Галицького (м. Львів)*

Аналіз доказової бази інноваційних лікарських препаратів лікування епілепсії (Огляд)

Епілепсія є важливою проблемою охорони здоров'я, маючи величезне соціальне значення у зв'язку поширеністю даного неврологічного захворювання. Більшість діагностованих випадків епілепсії успішно лікуються за допомогою антиепілептичних препаратів, з яких найбільшу популярність на ринку України займають карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, топірамат, та леветірацетам. Для аналізу доказової бази інноваційних препаратів лікування епілепсії було проведено систематичний огляд досліджень в наукових базах даних PubMed і Cochrane. Аналіз інформації показав, що найбільш вивченою є клінічна ефективність і безпека топірамату, що доведена як при застосуванні препарату у вигляді додаткової, так і монотерапії, а найменш доведена ефективність препаратів карбамазепін і вальпроат, що може бути пов'язано з давністю клінічних досліджень даних лікарських засобів, а також зміною критеріїв їх проведення з часом.

Ключові слова: антиепілептичні препарати, клінічна ефективність, клінічна безпека, топірамат.

Ye. A. Mendrik

Lviv National medical University named after D. Halytsky (Lviv)

An analysis of an evidence basis of innovative medications in treatment of epilepsy (Review)

Epilepsy is a major issue of national health care, with great social significance based on a high prevalence of this neurological disease. Most of the diagnosed cases of epilepsy are successfully treated with antiepileptic drugs, of which the leading positions in the Ukrainian market are occupied by carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, topiramate, and levetiracetam. To analyze the evidence base of innovative drugs for treatment of epilepsy, a systematic review of studies in scientific databases PubMed and Cochrane was conducted. Analysis of information showed that the most studied is clinical efficacy and safety of topiramate that is proved by the application of the drug both in additional and monotherapy. The least proved is efficacy of carbamazepine and valproate that may be associated with changes in the criteria for clinical trials conduction from the time they were conducted for these drugs.

Ключевые слова: antiepileptic drugs, clinical efficacy, clinical safety, topiramate.