

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами

За редакцією
професора Волошина П. В.
професора Лінського І. В.
професора Марути Н. О.
професора Волошиної Н. П.
професора Міщенко В. М.
професора Дубенка А. Є.

ХАРКІВ
Видавець Строков Д. В.
2021

УДК 616.8:616.89-008.447-052-082
К49

За редакцією
*професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О.,
професора Волошиної Н. П., професора Міщенка В. М., професора Дубенка А. Є.*

Рекомендовано Громадською організацією
«Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України»,
затверджено рішенням вченої ради
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
(протокол № 4 від 12.05.2021 р.)

Науково-практичне видання

**КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ
З НЕВРОЛОГІЧНИМИ, ПСИХІЧНИМИ ТА ПОВЕДІНКОВИМИ РОЗЛАДАМИ**

за редакцією

*професора Волошина П. В., професора Лінського І. В., професора Марути Н. О.,
професора Волошиної Н. П., професора Міщенко В. М., професора Дубенка А. Є.*

Формат 60 × 90/16. Ум. друк. арк. 23,5. Обл.-вид. арк. 18,5. Тираж 300 прим. Зам. №

Видавець Строков Д. В., пр. Науки, 30, кв. 11, м. Харків, 61166.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ХК № 247 від 19.11.2009 р.

Надруковано у ФОП Ожога-Масловський Г. В., вул. Чернишевська, б. 13, оф. 508, м. Харків, 61057.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4975 від 31.07.2015 р.

Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам
К49 з неврологічними, психічними та поведінковими розладами /
за ред. професора Волошина П. В., професора Лінського І. В.,
професора Марути Н. О., професора Волошиної Н. П., професора
Міщенка В. М., професора Дубенка А. Є. — Харків : Видавець Стро-
ков Д. В., 2021. — 376 с.

ISBN 978-966-2571-18-9

Призначені для широкого кола фахівців: лікарів загальної практики — сімей-
них лікарів, лікарів-неврологів, лікарів-невропатологів, лікарів-психіатрів, ліка-
рів-наркологів, наукових співробітників, викладачів медичних закладів вищої
освіти та закладів післядипломної освіти лікарів.

УДК 616.8:616.89-008.447-052-082

ISBN 978-966-2571-18-9

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на геморагічний інсульт | 5 |
| <i>Додаток 1</i> Шкала FAST (Face — Arm — Speech — Time) (Обличчя — Рука — Мовлення — Час) для догоспітальної діагностики інсульту..... | 34 |
| <i>Додаток 2</i> Шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS)..... | 35 |
| <i>Додаток 3</i> Оцінка стану пацієнта за алгоритмом <i>ABCDE</i> | 36 |
| <i>Додаток 4</i> Шкала Ханта — Хесса для оцінки стану пацієнта із субарахноїдальним крововиливом..... | 38 |
| <i>Додаток 5</i> Скринінг на порушення ковтання..... | 39 |
| <i>Додаток 6</i> Модифікована шкала Ренкіна (Modified Rankin Scale, mRS)..... | 41 |
| <i>Додаток 7</i> Індекс активності у повсякденному житті (шкала Бартел)..... | 42 |
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт | 47 |
| <i>Додаток</i> Шкала оцінки тяжкості інсульту NIHSS..... | 84 |
| Клінічні протоколи третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на епілепсію (дорослим та дітям) | 87 |
| Розділ 1 Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим, хворим на епілепсію | 90 |
| Розділ 2 Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям, хворим на епілепсію | 102 |
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на міастенію | 117 |
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на розсіяний склероз | 171 |
| <i>Додаток 1</i> Критерії МакДональда, 2017, МРТ-критерії MAGNIMS, 2016 року..... | 202 |
| <i>Додаток 2</i> Шкала стану функціональних систем Куртцке..... | 205 |
| <i>Додаток 3</i> Розширена шкала інвалідизації Expanded Disability Status Scale..... | 207 |
| <i>Додаток 4</i> Відповідність оцінки тяжкості стану хворих за Expanded Disability Status Scale та шкалою Куртцке..... | 209 |
| <i>Додаток 5</i> Нейровізуалізаційне обстеження — магнітно-резонансна томографія..... | 211 |
| <i>Додаток 6</i> Диференціальна діагностика розсіяного склерозу..... | 212 |
| <i>Додаток 7</i> Рекомендації щодо лікування метилпреднізолоном..... | 215 |
| <i>Додаток 8</i> Особливості переведення хворого на розсіяний склероз на терапію іншим препаратом патогенетичної терапії..... | 217 |

| | |
|---|-----|
| <i>Додаток 9</i> Особливості застосування препаратів хворобо-модифікуючої терапії та корекція небажаних явищ..... | 223 |
| <i>Додаток 10</i> Загальні критерії припинення терапії..... | 242 |
| <i>Додаток 11</i> Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів..... | 243 |

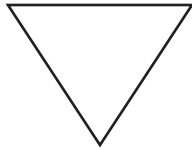
| | |
|---|------------|
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на депресію (депресивні епізоди та рекурентний депресивний розлад) | 249 |
| <i>Додаток 1</i> Анкета (опитувальник) пацієнта про стан здоров'я | 275 |
| <i>Додаток 2</i> Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale) | 277 |

| | |
|--|------------|
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на шизофренію, шизотиповий і маячні розлади у дорослому віці..... | 281 |
|--|------------|

| | |
|---|------------|
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам із залежністю від алкоголю..... | 311 |
| <i>Додаток</i> Інструкція до використання Alcohol Dependence Scale | 334 |

| | |
|---|------------|
| Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при тютюнопалінні | 341 |
|---|------------|

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги хворим
на геморагічний інсульт



Укладачі:

Мищенко Владислав Миколайович, доктор медичних наук, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету (ХНУ) імені В. Н. Каразіна, м. Харків

Волошин Петро Власович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Мищенко Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ імені В. Н. Каразіна, головний науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Здосенко Ірина Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Бовт Юлія Вікторівна, кандидати медичних наук, провідний науковий співробітник відділу медицина сну ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Харіна Катерина Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Дмітрієва Олена Вікторівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Посохов Микола Федорович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач відділу функціональної нейрохірургії з групою патоморфології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Байда Роман Миколайович, завідувач відділення функціональної нейрохірургії та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Кожевнікова Вікторія Анатоліївна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Бокатуєва Вікторія Василівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Фисенко Анастасія В'ячеславівна, лікар-невролог відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Рецензенти:

Дубенко Ольга Євгеніївна, доктор медичних наук, професор кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків

П'ятикоп Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету, м. Харків

Перелік скорочень

| | |
|------------|--|
| АВМ — | артеріовенозна мальформація |
| АГ — | артеріальна гіпертензія |
| АТ — | артеріальний тиск |
| ВМК — | внутрішньомозковий крововилив |
| ВЧТ — | внутрішньочерепний тиск |
| ГІ — | геморагічний інсульт |
| ГПМК — | гостре порушення мозкового кровообігу |
| ЗОЗ — | заклад охорони здоров'я |
| КТ — | комп'ютерна томографія |
| МДК — | мультидисциплінарна команда |
| МРТ — | магнітно-резонансна томографія |
| САК — | субарахноїдальний крововилив |
| САТ — | систолический артеріальний тиск |
| уд./хв — | ударів на хвилину |
| Ха — | фактор згортання крові |
| ХС ЛПНЩ — | холестерин ліпопротеїнів низької щільності |
| ЦВТ — | центральний венозний тиск |
| ЦД — | цукровий діабет |
| ЧСС — | частота серцевих скорочень |
| ШВЛ — | штучна вентиляція легень |
| ШКГ — | шкала коми Глазго |
| ІІb/ІІа — | глікопротеїнові рецептори тромбоцитів |
| FiO_2 — | фракція кисню у суміші, що вдихається |
| GCP — | рекомендація належної клінічної практики |
| INR — | International Normalized Ratio (міжнародне нормалізоване відношення — стандарт визначення протромбінового індексу) |
| mTICI — | modified treatment in cerebral infarction (модифікована шкала відновлення перфузії при ішемічному інсульті) |
| NIHSS — | National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжкості інсульту інституту здоров'я США) |
| PaO_2 — | парціальний тиск кисню в артеріальній крові |
| $PaCO_2$ — | парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові |
| SpO_2 — | насичення гемоглобіну киснем, % |
| Vt — | дихальний об'єм |

Вступ

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на геморагічний інсульт розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини. Викладено особливості діагностики та лікування, а також особливості реабілітації хворих на геморагічний інсульт в Україні з позиції забезпечення наступності етапів медичної допомоги.

Протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 275, з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 602 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» (із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2014 № 34).

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги у системі Міністерства охорони здоров'я України».

3. Канадські рекомендації щодо найкращої допомоги при інсульті. Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі. Сьоме видання — оновлено 2020.

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) має бути наявний локальний протокол медичної допомоги з клінічним маршрутом пацієнта, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу (локальний рівень).

1. Паспортна частина

1.1. **Діагноз:** Геморагічний інсульт

1.2. **Код за МКХ-10:** I60 — I64

1.3. **Категорія пацієнтів:** хворі на геморагічний інсульт

1.4. Протокол призначений для лікарів-неврологів, лікарів-нейрореаніматологів, лікарів-кардіологів, лікарів загальної практики, лікарів-реабілітологів, лікарів променевої діагностики, лікарів функціональної діагностики, лікарів-нейрохірургів.

1.5. Мета протоколу: організація надання медичної допомоги, поліпшення якості життя пацієнтів з геморагічним інсультом.

Інсульт — це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, які тривають 24 години і більше або призводять до смерті, коли немає інших (не судинних) причин.

Геморагічний інсульт (ГІ) в широкому сенсі охоплює велику групу захворювань, що супроводжуються крововиливом в мозок або його оболонки. На практиці під ГІ частіше розуміють крововилив в мозок внаслідок гіпертонічної хвороби або атеросклерозу (так звані гіпертензивні гематоми).

2. Етіологія і патогенез

Розрізняють первинні і вторинні внутрішньомозкові крововиливи. Гематома, що виникає внаслідок артеріальної гіпертонії, є первинним крововиливом і спостерігається в 70—90 %.

При вторинному крововиливі гематома виникає внаслідок таких причин: коагулопатії (ятрогенні коагулопатії і тромбоцитопенії, при лейкемії, цирозі печінки і захворюваннях крові) — 10—26 %; розрив артеріовенозної мальформації — 7 %; васкулопатії — 5 % (амілоїдна ангіопатія, септичний або мікотичний артеріїт); крововилив в пухлину — 1—3,5 %.

Внутрішньомозкова гематома може утворитися також внаслідок підвищення інтенсивності кровотоку в ділянці інфаркту мозку. Описана можливість формування внутрішньомозкових крововиливів як ускладнення інфекційних захворювань центральної нервової системи, тромбозу дуральних синусів і екламсії.

Гіпертензивна гематома виникає внаслідок проникнення крові з патологічно зміненої артерії в речовину головного мозку. Невеликі за діаметром артерії, які є часто кінцевими гілками, з яких відбувається крововилив, розташовані в ділянці базальних ядер, таламуса, варолієва моста, а також у поверхні мозку. Вони не мають розвинених анастомозів. Можливості перерозподілу крові і адаптації до змін гемодинаміки у цих артерій — мінімальні. Тому хронічна артеріальна гіпертонія і атеросклероз призводять до виражених змін їх стінок, внаслідок чого розвивається ліпогіаліноз, фібриноїдний некроз і стоншування м'язового шару та зменшення пружності судинної стінки, а проникність її — збільшується. Нерідко формується мікроаневризми.

Є два механізми розвитку крововиливу: за типом гематоми та за типом діapedезного просочування. Крововиливи за типом гематоми спостерігаються в 85 % випадків у матеріалах аутопсії, мають типову локалізацію в підкіркових ядрах, півкулях мозку і мозочку. При цьому типі крововиливу кров, яка вилілася, розсовує мозкову речовину, що супроводжується переміщенням окремих ділянок мозку. Через це в перші години не відбувається значного руйнування мозкової речовини. При крововиливі за типом гематоми розміри гематоми набагато перевищують об'єм зруйнованої тканини. Крововиливи за типом діapedезу спостерігаються набагато рідше. Вони виникають внаслідок первинної ішемії судинної стінки і збільшення її проникності. Такі крововиливи частіше мають невеликі розміри і розташовуються переважно в таламусі або варолієвому мосту.

Геморагічний інсульт становить 10—15 % від усіх видів порушення мозкового кровообігу. Середній вік хворих на ГІ — 60—65 років, співвідношення чоловіків і жінок — 1,6 : 1. Ризик розвитку ГІ значно підвищується після 55 років і подвоюється з кожним наступним десятиліттям. Летальність від ГІ досягає 40—50 %, а інвалідність розвивається у 70—75 % тих, що вижили.

Чинниками ризику розвитку ГІ є високий артеріальний тиск, зловживання алкоголем, наявність в анамнезі попередніх порушень мозкового кровообігу, а також порушення функції печінки, що супроводжуються тромбоцитопенією, гіперфібринолізом і зменшенням факторів згортання крові.

Класифікація за МКХ-10:

I60 Субарахноїдальний крововилив

I61 Внутрішньомозковий крововилив

I62 Інший нетравматичний внутрішньочерепний крововилив

I64 Інсульт не уточнений як крововилив чи інфаркт.

3. Умови надання допомоги (амбулаторної, стаціонарної, показання до госпіталізації)

Геморагічний інсульт належить до невідкладних станів і потребує надання екстреної медичної допомоги та термінової госпіталізації до закладу охорони здоров'я, який надає вторинну медичну допомогу, або до 303 третинного рівня, у якому виконують нейрохірургічне лікування, у найкоротші терміни від початку захворювання. Лікування пацієнтів треба проводити у спеціалізованих 303. Це знижує летальність на 20 % та інвалідність на 30 %, а також зменшує витрати, пов'язані з доглядом за хворим на всіх етапах надання медичної допомоги.

Надання медичної допомоги на засадах доказової медицини знижує смертність та подальшу інвалідизацію у пацієнтів з гострим

порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом і поліпшує результати лікування. Реабілітація починається з першої доби перебування пацієнта в інсультному відділенні після стабілізації життєво важливих функцій. Ефективність надання вторинної медичної допомоги забезпечується мультидисциплінарним підходом та наявністю мультидисциплінарної команди (МДК) фахівців.

Деякі види геморагічного інсульту (субарахноїдальний крово-вилив, крововилив у шлуночки, гематоми великих розмірів) потребують надання нейрохірургічної допомоги, яка забезпечується у 303 третинного рівня (високоспеціалізована допомога). Своєчасне проведення прямої або ендovasкулярної операції дає змогу суттєво поліпшити результати перебігу захворювання і попередити важкі ускладнення — якщо є судинні ураження (церебральні артеріальні аневризми, артеріовенозні мальформації, каверноми) і при певних видах спонтанних внутрішньомозкових інсульт-гематом та внутрішньошлуночкових геморагій.

Суттєву допомогу при консультуванні пацієнтів, віддалених на великі відстані від консультанта і спеціалізованого стаціонару, може надавати телемедицина.

4. Програма діагностики (та додаткові методи, які використовують якщо є атипова, коморбідна та інша симптоматика)

4.1 Скарги і анамнез

Хворі на геморагічний інсульт (ГІ) при збереженій ясній свідомості або при її пригніченні (оглушенні) зазвичай скаржаться на головний біль, блювоту, запаморочення, а також слабкість в кінцівках (контралатеральних ураженій півкулі мозку), порушення зору. У хворих може розвиватися один з видів афазії, тоді пацієнти не можуть висловити скарги.

Анамнестично вдається встановити, що захворювання розвивається гостро, з підвищення артеріального тиску, раптового інтенсивного головного болю, втрати свідомості, іноді супроводжується судомами в кінцівках. У більшості хворих виникненню ГІ передувало артеріальна гіпертензія (АГ), яку не лікували, захворювання нирок (сечокам'яна хвороба та ін.) і ожиріння.

Під час опитування пацієнта рекомендується звернути увагу на терміни розвитку симптомів та гостроту їх проявів. *Рівень доказовості С.*

При неясному анамнезі у хворих з порушенням рівня свідомості насамперед рекомендовано виключити черепно-мозкову та поєднану травму. *Рівень доказовості С.*

4.2 Фізикальне обстеження

Фізикальне обстеження передбачає оцінку лікарем соматичного і неврологічного статусу.

На етапі постановки діагнозу:

| <i>Рекомендується</i> | Рівень доказовості |
|--|--------------------|
| Загальний огляд, стандартне оцінювання загального стану, стану систем органів | C |
| Оцінити неврологічний статус з визначенням рівня свідомості за шкалою коми Глазго (Додаток 1), менінгеальних симптомів, недостатності черепних нервів, рухових порушень з бальною оцінкою геміпарезу, якщо можна — чутливих порушень і випадіння поля зору | C |
| Використовувати для оцінювання стану шкали інсультів (Додатки 1—5) | C |
| Лабораторна діагностика | |
| Загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, аналіз крові на гепатити B, C, аналіз крові на сифіліс і вірус імунодефіциту людини, визначення групи крові і резус-фактора | C |
| Інструментальна діагностика | |
| Проведення комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку | A |
| Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, якщо немає КТ | C |
| Виконання церебральної ангиографії (КТ- або МР-ангіографія) при підозрі на розрив аневризми або артеріовенозної мальформації за даними КТ, а також, якщо є фактори ризику (вік хворих — менш ніж 45 років, нетипова локалізація внутрішньомозкової гематоми) | C |
| Електрокардіографія в трьох стандартних і шести грудних відведеннях, а також <i>aVR</i> , <i>aVL</i> , <i>aVF</i> ; рентгенографія грудної клітки | C |
| Проведення інших профільних методів інструментальної діагностики, якщо є гостра патологія з боку інших органів або систем органів. Така патологія може виступати як супутня, але частіше є позачерпним ускладненням основного захворювання | C |

Під час виконання КТ/МРТ слід визначити: наявність і топічне розташування патологічного вогнища (вогнищ); об'єм кожного виду вогнища (гіпо-, гіперденсивної частини) в см³; стан серединних структур мозку і ступінь їх зміщення в мм; стан ликворовмісних систем мозку (величина, форма, розташування, деформація шлуночків) з визначенням вентрикуло-краніальних коефіцієнтів; стан цистерн мозку; стан борозен і щілин мозку.

За характером крововиливу за даними КТ в деяких випадках слід підозрювати судинну аномалію з розривом як причину крововиливу. Для артеріовенозних мальформацій характерний субкортикальний крововилив, найчастіше — на стику лобової і тім'яної, скроневої і потиличної часток; для артеріальної аневризми — в базальну ділянку лобової частки, сільвієву щілину, на стику лобової і скроневої часток.

5. Чинники та групи ризику

Чинники ризику геморагічного інсульту: артеріальна гіпертензія; ангіоми; мікроаневризми артеріальної системи мозку; системні захворювання інфекційно-алергічного походження; геморагічний діатез і різні форми лейкозу, що супроводжуються гіпокоагулянтністю крові; передозування антикоагулянтів; крововиливи в первинну або метастатичну пухлину мозку.

Чинники ризику субарахноїдального крововиливу: інфекційно-токсичні, паранеопластичні, грибові ураження артерій, розташованих в субарахноїдальному просторі; артеріїти різної етіології; захворювання крові; тромбози мозкових вен і синусів, істотне і швидке підвищення артеріального тиску (АТ) при великому раптовому фізичному напруженні під час піднімання важких предметів/речей, дефекації, сильному кашлі, крайньому емоційному напруженні, під час статевого акту; виражене погіршення венозного відтоку під час нічного сну у хворих, які мають важкі, різко виражені атеросклеротичні ураження мозкових судин; прорив в субарахноїдальний простір поверхнево розташованих внутрішньомозкових геморагій; важка алкогольна інтоксикація.

6. Програма лікування

6.1 Консервативне лікування (базисна терапія)

1. Підтримка дихальної функції та захист дихальних шляхів.
2. Підтримка серцево-судинної функції та корекція АТ.
3. Контроль та корекція водно-електролітного балансу.
4. Корекція рівня глюкози.

5. Корекція температури тіла (якщо пахвова температура — понад 38° С). Призначення:

- нестероїдних протизапальних лікарських засобів;
- парацетамолу, метамізолу натрію (при значній гіпертермії — внутрішньовенно), антигістамінних засобів короткої дії;
- фізичних методів охолодження (обгортання пацієнта холодними простирадлами, холод на магістральні судини, заливання холодних розчинів у шлунковий зонд);

6. Для корекції підвищення внутрішньочерепного тиску — введення гіперосмотичних препаратів (манітол, 3% розчин хлориду натрію). *Рівень доказовості С.*

7. Забезпечення адекватної оксигенації крові.

8. Призначення протиепілептичних препаратів пацієнтам із судомними нападами.

Консервативне лікування зазвичай проводять пацієнтам з внутрішньомозковими гематомами невеликого об'єму, які не спричиняють вираженого мас-ефекту, грубих неврологічних розладів (пригнічення свідомості до оглушення, геміплегії, дислокації мозку і не супроводжуються проривом крові в шлуночкову систему з розвитком оклюзійної гідроцефалії). Водночас при гематомах великого об'єму (більш як 80 см³ при супратенторіальних гематомах), при стовбурових гематомах і масивному руйнуванні головного мозку — хірургічне лікування не показано через несприятливий прогноз, і хворим проводять симптоматичну терапію.

Не рекомендується хірургічне лікування внутрішньомозкових гематом малого об'єму, що не спричиняють мас-ефекту і грубий неврологічний дефіцит. *Рівень доказовості А.*

Не рекомендується хірургічне лікування внутрішньомозкових гематом стовбуру і внутрішньомозкових гематом, що спричинили масивне руйнування головного мозку. *Рівень доказовості В.*

Рекомендовано проводити консервативну терапію у відділенні інтенсивної терапії або реанімаційно-анестезіологічному відділенні. *Рівень доказовості В.*

Пацієнтам з порушеннями свідомості рекомендовано проведення інтубації трахеї і підключення до апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ). *Рівень доказовості В.*

Коментар. Пріоритетне завдання — стабілізація стану пацієнта. Якщо є потреба (бульбарні, псевдобульбарні розлади, перспектива тривалої ШВЛ) — слід розглянути питання про виконання ранньої трахеостомії.

Рекомендовано надавати особливу увагу регулярному контролю пульсу, артеріального тиску, динамічному (не рідше чотирьох

разів на добу) оцінюванню стану пацієнта за шкалою коми Глазго (ШКГ), а також неврологічного дефіциту. *Рівень доказовості В.*

Рекомендовано до виключення аневризми з кровотоку з метою зниження ризику повторного крововиливу зниження артеріального тиску до систолічного не вище як 160 мм рт. ст. *Рівень доказовості В.*

Коментар. В деяких випадках хворі потребують проведення тривалої керованої гіпотензії; засобом вибору для цього методу лікування є нітропрусид натрію, який вводять через інфузомат при безперервному моніторингу артеріального тиску.

Рекомендовано з метою профілактики підвищення АТ і внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) не допускати кашлю, напруження при дефекації, обмежувати рухову активність пацієнта, усувати психомоторне збудження. *Рівень доказовості В.*

Пацієнтам, які приймали антикоагулянти перед ГІ, слід негайно припинити їх введення. *Рівень доказовості В.*

При прийманні варфарину слід ввести концентрат протромбінового комплексу з вітаміном К 10 мг. *Рівень доказовості В.*

Рекомендовано харчування пацієнтів здійснювати за допомогою назо(оро)-гастрального зонда, більш переважно — парентеральне харчування. *Рівень доказовості В.)*

Рекомендовано знеболювання проводити препаратами з меншим седативним ефектом з метою адекватного контролю за рівнем свідомості. *Рівень доказовості В.*

Рекомендована катетеризація сечового міхура для контролю водного балансу. *Рівень доказовості В.*

6.2 Хірургічне лікування

Хірургічне лікування спрямоване на усунення компресії і дислокації мозку, а також оклюзійної гідроцефалії, що приводить до достовірного зниження летальності, а у частини хворих, у яких консервативне лікування неефективне, і до зменшення неврологічного дефіциту вже в гострому періоді захворювання *Рівень доказовості С.*

Хірургічне втручання не рекомендується при стабільному стані та якщо немає симптомів дислокації. *Рівень доказовості В.*

Відносним протипоказанням до операції є важка соматична патологія (цукровий діабет, нирково-печінкова, серцево-судинна і легенева патологія в стадії суб- і декомпенсації, коагулопатії, сепсис), некерована артеріальна гіпертензія (АГ) — систолічний тиск (САТ) понад 200 мм рт. ст.

Чинниками ризику несприятливого результату при хірургічному лікуванні є: зниження рівня свідомості до сопуру і нижче; об'єм

внутрішньомозкової гематоми понад 50 см³; масивний вентрикулярний крововилив; поперечна дислокація 10 мм і більше; деформація цистерн стовбура мозку; рецидив крововиливу.

Доцільно хірургічне видалення гіпертензивних гематом таламуса об'ємом понад 10 см³ і стовбура, що супроводжуються грубим неврологічним дефіцитом.

Вибір методу хірургічного лікування

Хірургічне втручання проводять відразу після обстеження і визначення типу гематоми. При компенсованому стані пацієнта, нормальному рівні свідомості або зниженні не глибше оглушення, якщо немає ознак наростання компресії мозку, але є високий артеріальний тиск (САТ — понад 200 мм рт. ст.), щоб уникнути труднощів з інтраопераційним гемостазом і післяопераційного рецидиву гематоми, операцію доцільно відкласти до зниження і стабілізації артеріального тиску.

У певних випадках протягом першої доби гематома може і далі формуватися і схильна до рецидивів, тому деякі нейрохірурги пропонують не проводити хірургічні втручання протягом 6—24 годин від початку захворювання.

6.3 Вторинна профілактика геморагічного інсульту

1. Усі пацієнти, які перенесли інсульт, повинні отримати освітню інформацію стосовно небезпеки розвитку повторного інсульту, ознак та симптомів початку захворювання та потрібних дій.

2. Основну роль у вторинній профілактиці інсульту відіграє корекція чинників ризику, які має пацієнт. *Рівень доказовості В.*

3. Медикаментозна профілактика та корекція виявлених чинників ризику, яка була розпочата відразу після судинної події, може знизити частоту розвитку повторного інсульту, інвалідизацію та смертність.

4. Якщо після нейрохірургічної операції аневризма або АВМ повністю виключені з кровоплину, потрібне проведення повторних або додаткових втручань для усунення ризику геморагічного інсульту.

6.4 Немедикаментозні методи профілактики повторного інсульту

Виявлення та корекція чинників ризику розвитку повторного інсульту.

Усі чинники ризику цереброваскулярних захворювань треба коригувати агресивно як фармакологічними, так і нефармакологічними заходами, для отримання оптимального контролю.

Куріння. Пацієнтам зі згубною звичкою куріння слід рекомендувати повну відмову від неї. *Рівень доказовості С.*

Корекція гіперхолестеринемії. Приймання статинів не впливає на профілактику внутрішньомозкового крововиливу. *Рівень доказовості С.*

Контроль маси тіла

1. Пацієнтам з надлишковою масою тіла слід дотримуватись здорового харчування, обмежити енергетичну цінність їжі, підвищити рівень фізичної активності.

2. Усім пацієнтам треба контролювати індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії, підтримувати ІМТ в межах 18,5—24,9 кг/м², окружність талії — менш ніж 88 см у жінок, менш ніж 102 см у чоловіків.

Фізична активність. Для осіб, які перенесли інсульт і мають обмеження в пересуванні, безпечні фізичні навантаження визначають в індивідуальній програмі реабілітації.

Лікування синдрому апное під час сну. Для корекції синдрому апное під час сну пацієнта треба скерувати до спеціалізованого центру.

Модифікація способу життя з метою запобігання негативному впливу психоемоційних чинників, надмірного виявлення як негативних, так і позитивних емоцій. Змінення ставлення до стресорів, робота з психологом.

Нормалізація діяльності шлунково-кишкового тракту, запобігання та лікування запорів.

6.5 Медикаментозні методи профілактики повторного інсульту

Контроль рівня глюкози треба проводити за допомогою дієти та антидіабетичних засобів. Цільовий рівень гліколізованого гемоглобіну не повинен перевищувати 6,5 %.

Контроль артеріального тиску

Рекомендований рівень АТ — не вище ніж 140/80 мм рт. ст., а у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (ЦД) — не вище ніж 130/80 мм рт. ст.

Якщо є показання — практично всім пацієнтам з геморагічним інсультом до виписки з лікарні слід призначити антигіпертензивні засоби. Під час вибору антигіпертензивних засобів треба керуватися Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Призначення статинів. Пацієнтам, які мають високий та дуже високий ризик серцево-судинних захворювань та порушення обміну холестерину (загальний холестерин понад 5,0 ммоль/л

та ХС ЛПНЩ понад 3,0 ммоль/л), що не піддається немедикаментозній корекції, можна призначати статини за індивідуальним режимом для фармакологічної корекції гіперхолестеринемії.

6.6 Хірургічні методи профілактики повторного інсульту

1. На консультацію до судинного нейрохірурга обов'язково повинні бути скеровані пацієнти, які мали в анамнезі геморагічний інсульт.

2. Під час амбулаторного обстеження лікарі загальної практики — сімейні лікарі або лікарі-неврологи можуть спостерігати симптоми чи виявляти з анамнезу дані, які можуть бути клінічним проявом цереброваскулярного захворювання, що загрожує розвитком геморагічного інсульту. У разі виявлення цих ознак доцільна консультація лікаря-нейрохірурга з визначенням показань для проведення додаткових інструментальних досліджень (неінвазивні: МРТ, МРТ-ангіографія, КТ-ангіографія; інвазивне: цифрова субтракційна церебральна ангіографія).

3. У разі виявлення при КТ/МРТ, КТ/МРТ-ангіографічному дослідженні змін, що мають ознаки аневризми, АВМ або каверноми, пацієнт обов'язково повинен бути проконсультований нейрохірургом.

Найчастіше можуть спостерігатись такі симптоми:

- Напад сильного головного болю в анамнезі, що за виразністю не можна порівняти з ніякими іншими і який супроводжувався нудотою і блювотою, фоно- або фотофобією, болем у шийно-потиличній ділянці, можливо короткочасною втратою свідомості — клінічний прояв субарахноїдального крововиливу (САК);

- Транзиторні або стійкі окорухові порушення (артеріальні аневризми паракліноїдної локалізації, кавернозного синуса, вертебробазиллярного басейну).

- Пульсуючі шуми у голові (церебральні АВМ, дуральні АВМ).

- Епілептиформний синдром (АВМ, кавернома).

Усі пацієнти, яким проведено оперативне лікування з приводу геморагічного інсульту, потребують постійного спостереження у лікаря-невролога і подальшого постійного медикаментозного контролю чинників ризику інсульту (АГ, ЦД, гіперхолестеринемія та ін.).

Після хірургічного лікування артеріальних аневризм або АВМ головного мозку лікар-нейрохірург визначає терміни і вид інструментальних діагностичних заходів для контролю за ймовірним рецидивом захворювання або для проведення повторних операцій при неповному виключенні з кровообігу джерела геморагії.

7. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

Немає жодних жорстких правил щодо того, коли закінчиться процес відновлення у кожного конкретного пацієнта.

Прогноз ступеня відновлення пацієнтів після ГІ ґрунтується на оцінюванні віку, розмірів і локалізації ВМК, рівня свідомості при надходженні до лікарні та попередніх когнітивних порушень, які були до розвитку захворювання.

На швидкість відновлення впливають настрій, мотивація та соціальна підтримка пацієнта.

Половина всіх хворих із ВМК, які вижили, залишаються залежними у своїй повсякденній діяльності, інвалідами.

8. Тривалість лікування

Відновлення пацієнтів після перенесеного геморагічного інсульту часто відбувається досить швидко, у перші кілька тижнів, але в деяких випадках процеси відновлення можуть тривати протягом багатьох місяців.

9. Критерії якості лікування

Критерії оцінки якості медичної допомоги

| Критерії якості | Оцінка виконання |
|---|------------------|
| Виконано огляд лікарем-нейрохірургом з оцінкою стану за шкалою коми Глазго | Так / Ні |
| Виконана інтубація трахеї і штучна вентиляція легенів (при стані за шкалою коми Глазго 9 балів і нижче) | Так / Ні |
| Виконано нейромоніторинг, моніторинг дихання, кровообігу, оксигенації крові (при стані за шкалою коми Глазго 8 балів і нижче) | Так / Ні |
| Виконано комп'ютерну томографію головного мозку або магнітно-резонансну томографію головного мозку | Так / Ні |
| Виконано церебральну ангіографію при субкортикальній і мозочковій локалізації гематоми, наявності супутнього базального субарахноїдального крововиливу, пацієнтам віком до 45 років | Так / Ні |
| Виконано контрольну комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну комп'ютерну томографію після хірургічного втручання (при хірургічному втручанні) | Так / Ні |
| Немає пролежнів | Так / Ні |
| Немає гнійно-септичних ускладнень | Так / Ні |

10. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Усім пацієнтам з інсультом, яких виписують зі стаціонару, треба надати індивідуальні рекомендації з питань профілактики розвитку повторного інсульту та реабілітації.

Після виписки пацієнти мають перебувати під постійним спостереженням лікаря загальної практики — сімейного лікаря за місцем проживання і далі виконувати настанови МДК та перебувати під диспансерним спостереженням лікаря-невролога.

Після хірургічного лікування хворий перебуває під спостереженням лікаря-нейрохірурга для контролю ефективності виключення джерела геморагічного інсульту, визначення термінів для проведення повторних операцій при неповному виключенні судинних уражень з кровоплину, а також для контролю за розвитком ліквородинамічних порушень для їх своєчасної корекції.

Треба:

1. Оцінити ступінь незалежності пацієнта в повсякденному житті за модифікованою шкалою Ренкіна (Додаток 6).
2. Під час виписки надати йому індивідуальний план (програму) заходів вторинної профілактики та корекції чинників ризику.
3. Дати рекомендації щодо реабілітаційних заходів для виконання на вторинному амбулаторному рівні медичної допомоги.
4. Залучити пацієнта та осіб, які його доглядають, до участі в програмах немедикаментозної корекції чинників ризику розвитку інсульту.

11. Реабілітація

Реабілітацію пацієнтів, що перенесли ГІ, треба розпочати якомога раніше, але лише після виключення потреби нейрохірургічного втручання, або після того, як внаслідок виконаної нейрохірургічної операції було усунуто джерело внутрішньочерепного крововиливу.

Відносні протипоказання до мобілізації пацієнта з ГІ: нестабільний стан серцевої діяльності або функції інших органів; систолічний тиск менш ніж 110 мм рт. ст. або більш як 220 мм рт. ст.; сатурація кисню менш як 92 %; частота серцевих скорочень (ЧСС) в спокої менш ніж 40 або понад 110 уд./хв; температура тіла понад 38,5° С.

Реабілітацію пацієнтів після інсульту проводять фахівці мультидисциплінарної команди, яка має складатися з лікаря-невролога, медсестри, лікаря з лікувальної фізкультури, фахівця з фізичної реабілітації (кінезотерапевта, ерготерапевта), логопеда, психолога.

Мультидисциплінарна команда повинна розробити всебічний індивідуальний реабілітаційний план з урахуванням тяжкості інсульту та потреб і завдань пацієнта, використовуючи стандартизовані, валідні шкали для оцінки функціонального статусу і післяінсультних порушень.

З огляду на переконливі докази переваг добре організованої мультидисциплінарної стаціонарної допомоги, спрямованої на поліпшення виживання, відновлення і повернення додому, пацієнтів з геморагічним інсультом треба реабілітувати в умовах інсультного центру якомога раніше.

Стаціонарні реабілітаційні програми варто і далі проводити на амбулаторному рівні та впроваджувати в домашні програми реабілітації.

Ключова частина реабілітації складається з просвітницької роботи для пацієнтів та осіб, що за ними доглядають, щодо вторинної профілактики інсульту та засобів досягнення мети реабілітації.

12. Санаторне лікування

Відновному санаторному лікуванню підлягають хворі, у яких є відповідні медичні показання для відновного лікування, які досягли певного рівня фізичної активності, можуть себе обслуговувати і не мають медичних протипоказань.

Санаторно-курортні послуги надають пацієнтам:

— з наслідками внутрішньомозкового крововиливу (геморагічний інсульт) — не раніше як через 4—6 місяців при можливості самообслуговування і самостійного пересування, без зниження інтелекту, афазії та потреби оперативного втручання;

— з наслідками субарахноїдального, субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу — не раніше як через 4—6 місяців при можливості самообслуговування і самостійного пересування, без зниження інтелекту, афазії;

— після операцій на магістральних артеріях шиї та голови, або екстра-/інтракраніальних анастомозів без залишкових післяопераційних ускладнень, або з осередковою органічною неврологічною симптоматикою, яка регресувала повністю або частково протягом двох тижнів, — не раніше як через 6 тижнів після операції.

Протипоказання для санаторного лікування:

— важкі соматичні захворювання (серцево-судинна недостатність ІА, ІІ Б стадій);

— нестабільна гемодинаміка;

— стабільна стенокардія напруги і спокою функціональних класів ІІІ, ІV;

- ниркова недостатність;
- активна форма ревматизму;
- важкі порушення серцевого ритму;
- бульбарні і псевдобульбарні паралічі;
- гіперкінетичні, вестибулярно-мозочкові і гіперсомнічні синдроми;
- прогресування перебігу гіпертонічної хвороби з кризами;
- сенсорна афазія;
- інші загальні протипоказання у пацієнта (інфаркт міокарда в гострій стадії, епілептичні випадки у пацієнта тощо).

13. Етапи надання медичної допомоги

13.1 Надання екстреної медичної допомоги

Лікувальна тактика (див. п. 6.1).

При судомному синдромі:

- діазепам внутрішньовенно, у разі потреби повторного введення — внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно;
- магнію сульфат (для комплексної терапії при судомному синдромі) вводити внутрішньовенно повільно болюсно або крапельно у розчині 0,9 % натрію хлориду.

Термінове транспортування пацієнта до визначеного ЗОЗ вторинної медичної допомоги.

13.2 Вторинна (спеціалізована) медична допомога

1. Збирання анамнезу

Лікар, який оглядає хворого, повинен точно визначити час початку захворювання. Якщо очевидців розвитку симптомів інсульту немає, початком його розвитку слід вважати той час, коли пацієнта востаннє бачили у звичайному стані — без симптомів інсульту.

Визначити скарги (якщо дозволяє стан пацієнта) та клінічний перебіг симптомів захворювання.

Виявлення судинних чинників ризику інсульту, як-от: АГ, порушення ритму серця, захворювання серця, ЦД, інфаркт міокарда, судомні напади або ГПМК в минулому.

Збирання медикаментозного анамнезу. Перелік ліків, які приймає пацієнт (пероральні антикоагулянти, антиагреганти, нестероїдні протизапальні засоби, антигіпертензивні засоби, статини тощо) та є або немає алергії на лікарські засоби.

Збирання інформації про перенесені травми, хірургічні втручання та шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем, вживання наркотиків).

2. Фізикальне обстеження

Провести вимірювання: АТ на обох руках, ЧСС, температури тіла, частоти дихання, маси тіла, зросту, окружність талії.

3. Огляд органів і систем

Під час огляду слід надати особливу увагу стану: голови та шиї (ознаки травми), язика (прикуси), ніг (набряки), кольору шкіри (жовтяниця, синці, петехії, ціаноз), а також аускультатії серця та сонних артерій (аритмії, шуми), пальпації пульсу на артеріях стоп.

4. Неврологічне обстеження

Особливості проведення неврологічного обстеження у хворого з *внутрішньомозковим кроволивом*:

Визначення ступеня порушення свідомості проводять за ШКГ (Додаток 2).

Визначення тяжкості інсульту, порушення ковтання (Додатки 1—5).

Особливості проведення неврологічного обстеження *при субарахноїдальному кроволиві* внаслідок розриву церебральних аневризм:

Визначення ступеня порушення свідомості проводять за ШКГ (Додаток 2).

Оцінення стану тяжкості хворого здійснюють за шкалою Ханта і Хесса (Додаток 4), що дає змогу визначити подальшу тактику лікування хворого: I—III ст. — хірургічне лікування, IV, V ст. — інтенсивна терапія з метою стабілізації стану хворого і підготовки до хірургічного лікування.

Повторні оцінки стану тяжкості хворого проводять за шкалою Ханта і Хесса через 3 та 6 годин від моменту прибуття пацієнта до відділення, далі — щоденно.

Проведення тесту на виявлення порушення ковтання (Додаток 5). *Рівень доказовості С.*

Діагностика

1. Нейровізуалізацію головного мозку виконують всім пацієнтам з ГПМК у першочерговому терміновому порядку.

Невідкладна нейровізуалізація (КТ або МРТ) є важливим чинником для визначення тактики лікування пацієнта з ГПМК та дає змогу визначити тип інсульту у гострому періоді захворювання. Безконтрастна спіральна комп'ютерна томографія є методом вибору для термінової нейровізуалізації.

Сучасні засоби нейровізуалізації (КТ- або МР-ангіографія) дають змогу неінвазивно виконати оцінку стану судин головного мозку.

Цифрова субтракційна ангіографія залишається золотим стандартом в діагностиці патології судин головного мозку і виконується при підозрі на церебральну судинну патологію, якщо результати КТ- або МР-ангіографії — непереконаливі або негативні, а також якщо є потреба вибору певного способу нейрохірургічного лікування (мікрохірургічного або ендоваскулярного).

Нейровізуалізаційні обстеження пацієнтів з ГПМК мають пріоритет перед плановими обстеженнями, тому що час має вирішальне значення для ефективного лікування.

2. Лабораторні та інструментальні обстеження проводять всім пацієнтам з ГПМК в першочерговому терміновому порядку з метою підтвердження діагнозу інсульту і визначення його типу; встановлення причини інтракраніальної геморагії для вибору адекватної лікувальної тактики, призначення відповідної терапії, запобігання ймовірним ускладненням, а також проведення заходів диференційованої вторинної профілактики інсульту.

3. Диференціальну діагностику проводять з урахуванням клінічних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, консультацій потрібних спеціалістів.

Лікування

Базисна терапія — див. п. 6.1; хірургічне лікування — п. 6.2.

13.3 Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Хірургічні втручання при ГП виконують у нейрохірургічних відділеннях, оснащених відповідним сучасним діагностичним устаткуванням (аксіальна комп'ютерна томографія або МРТ, цифрова субтракційна церебральна ангіографія, транскраніальна доплерографія), обладнанням для проведення мікрохірургічних операцій (операційний мікроскоп для нейрохірургічних втручань, мікрохірургічний інструментарій, ангіограф з конфігурацією для нейроінтервенційних втручань) і потрібними витратними виробами медичного призначення (кліпси, спіралі, катетерні системи, клейові композиції для емболізації та ін.).

Першочергове значення у досягненні позитивних результатів при хірургічному або ендоваскулярному лікуванні (лікування церебральних аневризм, АВМ) має достатній рівень відповідної теоретичної і практичної підготовки спеціалістів.

Своєчасне проведення хірургічного виключення аневризм і АВМ з кровообігу дає змогу запобігти повторним інтракраніальним геморагіям і проводити активну інфузійну терапію, спрямовану на запобігання артеріальному спазму і його наслідкам.

Протипоказання для переведення пацієнтів в нейрохірургічне відділення:

1. Тяжкість стану за ШКГ понад 5 балів (Додаток 2).
2. Супутня хронічна соматична патологія з грубими порушенням вітальних функцій.
3. Термінальний стан хворого.

Види ургентних нейрохірургічних втручань при геморагічному інсульті

Видалення інсульт-гематом супра- та субтенторіальної локалізації — якщо є дислокаційно-компресійний синдром і ліквородинамічні порушення:

— якщо немає патології судин головного мозку як етіологічного чинника (аневризма, АВМ, кавернома), — видалення гематоми півкуль головного мозку і мозочка;

— якщо є патологія судин головного мозку як етіологічний чинник (аневризма, АВМ, кавернома), хірургічне лікування передбачає видалення гематоми і ліквідацію причин геморагії (кліпування або ендovasкулярна емболізація аневризми, видалення АВМ або каверноми).

Зовнішнє дренирування шлуночкової системи при розвитку ліквородинамічних порушень:

— інтравентрикулярний або паренхіматозно-вентрикулярний крововилив, за показаннями — вентрикулярний фібриноліз;

— крововилив у стовбурові структури і мозочок;

— гостра арезорбтивна гідроцефалія після САК.

Виключення артеріальних аневризм в гострому періоді САК:

— мікрохірургічне (реконструктивне або деконструктивне);

— ендovasкулярне (реконструктивне або деконструктивне);

— комбіновані види лікування.

Планове видалення інсульт-гематом, якщо є патологія судин головного мозку (АВМ, кавернома) і ліквідація причин геморагії (видалення АВМ або каверноми):

— компенсований дислокаційний синдром і контрольована інтракраніальна гіпертензія.

Виключення АВМ (після крововиливів, при яких не показане ургентне втручання):

— мікрохірургічне;

— ендovasкулярне (суперселективна емболізація);

— радіохірургічне опромінення;

— комбіновані види лікування.

Хірургічне лікування ускладнень геморагічного інсульту (артеріальний вазоспазм, оклюзійна або арезорбтивна гідроцефалія).

При розвитку симптомного сегментарного вазоспазму, резистентного до специфічних заходів інтенсивної терапії, — ендovasкулярна операція балонної ангіопластики; при дифузній формі вазоспазму за подібних умов — селективне інтраартеріальне введення вазодилататорів (фармангіопластика).

Якщо є прогресування гідроцефалії (оклюзійної або арезорбтивної), резистентної до медикаментозної терапії та повторного виведення спинномозкової рідини, потрібно проведення клапанної лікворощунтуючої операції.

Збирання анамнезу, збирання анамнезу життя, фізикальне обстеження, огляд органів і систем, неврологічне обстеження та діагностика — див. п. 13.2 Вторинна (спеціалізована) медична допомога.

Лікування

Базисна терапія (див. п. 6.1):

Диференційована терапія

1. Контроль порушень коагуляційних властивостей крові.

2. Корекція гемостазу у пацієнтів, які приймали антикоагулянти та антитромбоцитарні лікарські засоби і мають підвищене міжнародне нормалізоване відношення (INR) — їх відміна, з наступним введенням препаратів вітаміну К внутрішньовенно, концентрату протромбінового комплексу, свіжозамороженої плазми.

2.1. Лежачим хворим з 1—4-го дня призначати низькомолекулярний гепарин профілактичними дозами або нефракціонований — низькими дозами (5000 ОД підшкірно кожні 8—12 годин) за умови зупинки внутрішньомозкової кровотечі, що підтверджується відсутністю збільшення розмірів гематоми за даними КТ/МРТ-динаміки.

2.2. Пацієнтам з високим ризиком тромбоемболії (фібриляція передсердь постійної чи персистентної форми в осіб старших за 60 років, із супутніми ЦД, АГ, серцевою недостатністю) відновити приймання варфарину з 7—14-го дня — якщо немає діагностованого джерела кровотечі (аневризма, АВМ).

2.3. Для профілактики венозної тромбоемболії та тромбозу глибоких вен — носіння еластичних панчіх у комплексі з переміжною пневматичною компресією.

3. Для корекції внутрішньочерепної гіпертензії проводять:

— моніторинг ВЧТ;

— адекватну респіраторну підтримку;

— введення гіпертонічних сольових розчинів, осмодіуретиків;

4. Профілактика та лікування вторинного артеріального вазоспазму в разі аневризмального субарахноїдального крововиливу.

Інтенсивна терапія пацієнтів з геморагічним інсультом

1. Основним спрямуванням інтенсивної терапії є підтримка порушених функцій органів і систем, а також заміщення їхніх втрачених функцій.

2. Найбільш ефективною є інтенсивна терапія, за допомогою якої досягають необхідної мети з використанням мінімальної кількості медикаментозних та інших засобів.

3. При підозрі на підвищення ВЧТ діагностичні зусилля повинні бути спрямовані на встановлення його причини (неврологічне обстеження, КТ, МРТ) і на уточнення його ступеня.

4. Якщо немає об'ємного внутрішньочерепного процесу або гідроцефалії, які потребують невідкладного нейрохірургічного втручання, зниження ВЧТ проводять медикаментозними методами.

5. Проведення інтенсивної терапії у пацієнтів, які перебувають у коматозному стані.

Діагностика внутрішньочерепної гіпертензії (якщо змога — інвазивний моніторинг ВЧТ).

Корекція внутрішньочерепної гіпертензії:

Розташування головного кінця ліжка під кутом 15—30°, помірна гіпервентиляція, використання внутрішньовенних анестетиків.

Призначення манітолу, сорбітолу, гіпертонічного розчину натрію хлориду, якщо немає гіпернатріємії (Na^+ не вище ніж 145—148 ммоль/л).

Виведення ліквору через вентрикулярний дренаж.

Показання для моніторингу внутрішньочерепного тиску:

— пацієнти з ВМК, у яких оцінка тяжкості стану за ШКГ менш ніж 8 балів.

— пацієнти з ознаками внутрішньочерепної гіпертензії (ВМК з ознаками дислокації, набряку головного мозку, ліквородинамічними порушеннями), у яких неможливо оцінити неврологічний стан внаслідок проведення глибокої седації та нервово-м'язової блокади.

Методи вимірювання ВЧТ: вентрикулярний, паренхіматозний, субдуральний або епідуральний датчики.

Діагностика вазоспазму при САК:

— поява нової та/або поглиблення неврологічної симптоматики (з 4—6-ї доби від початку захворювання).

— поява вогнищ ішемії в головному мозку при нейровізуалізації, зниження регіонального мозкового крововиливу за даними перфузійних режимів КТ або МРТ.

— прискорення лінійної швидкості кровоплину у мозкових артеріях за даними транскраніальної доплерографії.

— ознаки спазмування мозкових артерій за даними цифрової субтракційної ангіографії.

Лікування вазоспазму при САК:

— забезпечення нормоволемії;

— застосування німодипіну ентерально під контролем АТ;

— проведення аналгоседації (пропофол, фентаніл, дексмететомідин під контролем АТ) у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ;

— контрольована АГ (якщо дозволяє стан серцевої функції і АТ відповідає нормальним величинам);

— нейрохірургічні ендovasкулярні методики застосовують для лікування вазоспазму у разі появи відповідної неврологічної симптоматики за неефективності специфічних інфузійних лікувальних заходів у комплексі інтенсивної терапії;

— ендovasкулярні операції балонної ангіопластики застосовують при сегментарному вазоспазмі, а селективне інтраартеріальне введення вазодилаторів (фармангіопластика) виконують при дифузній формі вазоспазму.

Особливості анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні:

1. Введення в наркоз із застосуванням анестетиків з коротким періодом напіввиведення: тіопентал натрію, пропофол, дексмететомідин (якщо немає артеріальної гіпотензії), оксибутират натрію (якщо є артеріальна гіпотензія) у пацієнтів з неглибоким порушенням свідомості (за ШКГ > 8 балів) до операції.

2. Введення в наркоз — індукцію «швидкої послідовності» використовують у пацієнтів не натще (після прийняття їжі):

— анестетики (один з перелічених): тіопентал, пропофол;

— анальгетики: фентаніл (не менше аніж за три хвилини до інтубації, якщо є АГ).

3. Проведення міорелаксації:

— недеполяризуючими релаксантами (рокуронію бромід);

— прекураризації (для запобігання підвищенню ВЧТ) у разі застосування депольаризуючих міорелаксантів (суксаметоній).

Підтримання анестезії:

— анестетики: тіопентал, пропофол; інгаляційні — севофлуран;

— анальгетики: фентаніл.

Підтримання міорелаксації:

— піпекуронію бромід або інший недеполяризуючий релаксант.

Контроль та корекція параметрів гемодинаміки:

Корекція підвищеного рівня АТ:

— адекватна анестезія та аналгезія;

— зниження АТ.

Якщо САТ — понад 200 мм рт. ст. або середній рівень АТ більш ніж 150 мм рт. ст., слід розглядати активне зниження АТ з безперервною внутрішньовенною інфузією з частим моніторингом АТ кожні 5 хвилин.

Якщо САТ — понад 180 мм рт. ст. або середній рівень АТ більш ніж 130 мм рт. ст. та є ймовірність підвищеного ВЧТ, слід розглядати моніторинг ВЧТ та зниження АТ з використанням періодичного або безперервного внутрішньовенного введення при збереженні церебрального перфузійного тиску не менш як 60 мм рт. ст.

Якщо САТ більш як 180 мм рт. ст. або середній рівень АТ становить більш ніж 130 мм рт. ст. і немає підвищення ВЧТ, слід розглядати доцільність помірного зниження АТ (наприклад, середній рівень АТ — 110 мм рт. ст. або цільового АТ — 160/90 мм рт. ст.) з використанням перервної або безперервної внутрішньовенної інфузії для контролю АТ з проведенням клінічної оцінки стану пацієнта кожні 15 хвилин.

Для зниження АТ застосовують внутрішньовенне введення урапидилу, есмололу, еналаприлу.

Контроль ЧСС, центрального венозного тиску (ЦВТ).

Проведення інвазивного моніторингу АТ.

Гемодинамічна та вентиляційна підтримка у периопераційному періоді

1. Проведення катетеризації центральної вени, а якщо є масивна кровотеча — ще й периферичної вени до або під час інтубації трахеї.

2. Завчасне приготування розчину вазопресору.

3. Забезпечення помірної гіпервентиляції чи нормовентиляції ($PaCO_2 = 30\text{—}35$ мм рт. ст.).

4. Під час проведення агресивної корекції артеріальної гіпотензії (якщо САТ — менш ніж 120 мм рт. ст. або середній рівень АТ менш ніж 70 мм рт. ст.) бажано у хворих в критичному стані проводити інвазивний контроль артеріального і венозного тиску:

— здійснення інфузійної терапії (розчини натрію хлориду якщо немає гіпернатріємії, розчини колоїдів 10—20 % альбуміну, розчини гідроксиетильованого крохмалю) під контролем ЦВТ (ЦВТ < 60 мм вод. ст.);

— призначення вазопресорів: допамін, фенілефрин, норепінефрин (норадреналін).

5. Призначення для корекції підвищеного АТ α -адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, внутрішньовенних інгібіторів АПФ (диференційований підхід до корекції АТ).

Підтримання респіраторної функції

Показання для ШВЛ у пацієнтів з геморагічним інсультом:

— апное;
— тяжкі порушення ритму дихання (брадипное, Чейна — Стокса, Біота, гаспінг);

— стійка задишка більш як 30 вдихів/хв;

— гіпоксемія (ціаноз, $PaO_2/FiO_2 < 250$);

— гіперкапнія ($PaCO_2 > 50$ мм рт. ст.).

Проведення ШВЛ у протективному режимі ($Vt = 6—7$ мл/кг, позитивний тиск в кінці видиху).

Трахеостомія, якщо не прогнозується переведення пацієнта на спонтанне дихання, протягом найближчих 3—4 днів.

Моніторинг показників респіраторної функції легень у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ:

— контроль PaO_2 та $PaCO_2$;

— аускультация легень;

— призначення рентгенографії легень не рідше ніж один раз на три доби протягом першого тижня, далі — за показаннями;

— капнографія (тиск вуглекислого газу в кінці спокійного видиху 35—45 мм рт. ст.).

Підтримання PaO_2 — не менше як 100 мм рт. ст. чи SpO_2 не менше як 98 % (використання позитивного тиску в кінці видиху, в разі потреби — використання підвищеного FiO_2):

Гіпервентиляція протипоказана у пацієнтів з ВМК, ускладненим розвитком вазоспазму та судомних нападів.

Застосування аналгоседації для адаптації до ШВЛ (якщо є потреба).

Підтримання нормоволемії (контроль за добовим балансом рідини, ЦВТ, неінвазивні та малоінвазивні методи контролю центральної гемодинаміки).

Підтримання нормоглікемії (у хворих на ЦД доцільно підтримувати невелику гіперглікемію). Особливо слід уникати гіпоглікемії (рівень глюкози крові — менш ніж 2,5 ммоль/л).

Повноцінне якісне харчування (частіше — через назогастральний зонд) — 3000—3500 ккал/добу.

Хірургічне лікування пацієнтів з геморагічним інсультом (див. п. 6.2)

Першочергове значення у досягненні позитивних результатів при хірургічному або ендovasкулярному лікуванні цієї патології має достатній рівень відповідної теоретичної і практичної підготовки спеціалістів.

Своєчасне проведення хірургічного виключення аневризм і АВМ з кровообігу дає можливість запобігти повторній інтракраніальній геморагії і проводити активну інфузійну терапію, спрямовану на запобігання артеріальному спазму і його наслідкам.

Протипоказання для переведення пацієнтів в нейрохірургічне відділення:

1. Тяжкість стану за ШКГ > 5 балів.
2. Супутня хронічна соматична патологія з грубими порушеннями вітальних функцій.
3. Термінальний стан хворого.

Профілактика розвитку повторного інсульту (див. пп. 6.3—6.5)

Рекомендації щодо виписки:

Планування виписки та надання індивідуальної програми реабілітації та профілактики повторного інсульту позитивно впливає на результати лікування та ефективність подальшої реабілітації пацієнта.

1. Усім пацієнтам з інсультом, яких виписують зі стаціонару, повинні бути надані індивідуальні рекомендації з питань профілактики розвитку повторного інсульту та реабілітації.

2. Після виписки пацієнти повинні перебувати під постійним спостереженням сімейного лікаря за місцем проживання, і далі виконувати настанови МДК та перебувати під диспансерним спостереженням лікаря-невролога.

3. Після хірургічного лікування хворий перебуває під спостереженням лікаря-нейрохірурга для контролю ефективності виключення джерела геморагічного інсульту, визначення термінів для проведення повторних операцій при неповному виключенні судинних уражень з кровоплину, а також для контролю за розвитком ліквородинамічних порушень для їх своєчасної корекції.

Треба:

Оцінити ступінь незалежності пацієнта в повсякденному житті за модифікованою шкалою Ренкіна (Додаток 6).

При виписці надати йому індивідуальний план (програму) заходів вторинної профілактики та корекції чинників ризику.

Надати рекомендації щодо реабілітаційних заходів для виконання на вторинному амбулаторному рівні медичної допомоги.

Медична реабілітація

1. Відновлення стану здоров'я пацієнтів після перенесених ВМК часто відбувається досить швидко (в перші кілька тижнів), але в деяких випадках процеси відновлення можуть тривати протягом багатьох місяців. Немає ніяких жорстких правил щодо того, коли закінчиться процес відновлення у кожного конкретного пацієнта.

2. Під час прогнозування ступеня відновлення стану здоров'я пацієнтів після ВМК варто зважати на вік, об'єм та місце розташування ВМК, рівень свідомості при госпіталізації та попередніх когнітивних порушеннях, що були до епізоду ВМК.

3. На швидкість відновлення впливають настрої, мотивація та соціальна підтримка хворого.

4. Половина всіх осіб з ВМК, які вижили, залишаються залежними у своїй повсякденній діяльності інвалідами (оцінка пацієнта за індексом Бартел, *див.* Додаток 7).

5. З огляду на переконливі докази переваг добре організованої мультидисциплінарної стаціонарної допомоги у поліпшенні виживання, відновлення і повернення додому, пацієнтів з ВМК треба реабілітувати в умовах інсультного центру.

6. Стаціонарні реабілітаційні програми треба і далі проводити на амбулаторному рівні та в домашніх програмах реабілітації.

7. Ключова частина реабілітації повинна містити інформацію для пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, щодо вторинної профілактики інсульту та засобів досягнення мети реабілітації.

8. Реабілітацію пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт, треба розпочати якомога раніше, але лише після того, як буде виключено потребу нейрохірургічного втручання або після того, як внаслідок виконаної нейрохірургічної операції було усунуто джерело внутрішньочерепного крововиливу.

Відносні протипоказання до мобілізації пацієнта з геморагічним інсультом:

— нестабільний стан серцевої діяльності або функції інших органів;

— САТ < 110 або > 220 мм рт. ст.;

— сатурація кисню менш ніж 92 %;

- ЧСС в спокої менш ніж 40 або > 110 уд./хв;
- температура тіла більш ніж $38,5^{\circ}$ С.

9. Реабілітацію пацієнтів після інсульту проводять фахівці МДК, яка має складатися з лікаря-невролога, медсестри, лікаря з лікувальної фізкультури, фахівця з фізичної реабілітації (кінезотерапевта, ерготерапевта), логопеда, психолога, та члени його родини або особи, які доглядають за ним.

10. МДК повинна розробити всебічний індивідуальний реабілітаційний план з урахуванням тяжкості інсульту та потреб і завдань пацієнта, використовуючи стандартизовані, валідні шкали для оцінки функціонального статусу і післяінсультних порушень.

**Шкала FAST (Face — Arm — Speech — Time)
(Обличчя — Рука — Мовлення — Час)
для догоспітальної діагностики інсульту**

УВАГА! На виконання тесту відводиться до 7 хвилин!

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| 1. Порушення мовлення | <input type="checkbox"/> так | Виявити ознаки порушення мовлення, що виникли вперше (спитати про настання таких порушень вперше у оточення або родичів, відзначити нерозбірливість мовлення, труднощі в розумінні мови пацієнтом, виконанні простих команд та називанні знайомих предметів чи повторенні речення) |
| | <input type="checkbox"/> ні | |
| 2. Парез мимічної мускулатури | <input type="checkbox"/> так | Виявити асиметрію обличчя, яка виникла вперше, в спокої та при виконанні команди посміхнутися чи показати вищирені зуби |
| | <input type="checkbox"/> ні | |
| Уражений бік обличчя | <input type="checkbox"/> лівий <input type="checkbox"/> правий | Відмітьте бік ураження (де виражений парез мускулатури) |
| 3 Слабкість у руці | <input type="checkbox"/> так | Підніміть обидві руки пацієнта до кута 90°, якщо пацієнт сидить, і на 45°, якщо він лежить. Утримуйте їх 5 секунд в такому стані, а потім одночасно відпустіть. Відмітьте «так» у випадку, якщо одна із двох рук опустилася |
| | <input type="checkbox"/> ні | |
| Уражена рука | <input type="checkbox"/> ліва | Відмітьте бік ураження — той, де рука опустилася швидше |
| | <input type="checkbox"/> права | |

Висновок:

Шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS)

| Активність | | Бали |
|----------------------------|--|------|
| Відкривання очей | | |
| Відсутнє | Навіть при натисканні на верхній край орбіти | 1 |
| У відповідь на біль | Біль при натисканні на грудину, кінцівку, верхній край орбіти | 2 |
| У відповідь на мову | Неспецифічна відповідь, необов'язково на команду | 3 |
| Спонтанне | Очі відкриті, але хворий необов'язково у свідомості | 4 |
| Рухова відповідь* | | |
| Відсутня | На будь-який біль; кінцівки залишаються атонічними | 1 |
| Розгинальна відповідь | Приведення плеча, внутрішня ротація плеча та передпліччя | 2 |
| Згинальна відповідь | Реакція відсмикування або припущення про геміплегічну позу | 3 |
| Відсмикування | Відсмикування руки як спроба уникнути болювого подразнення, відведення плеча | 4 |
| Локалізація болю | Рух рукою, спрямований на усунення тиснення на грудину або верхній край орбіти | 5 |
| Виконання команд | Виконання простих команд | 6 |
| Мовна відповідь** | | |
| Відсутня | Відсутність будь-якої вербалізації | 1 |
| Нечленороздільна відповідь | Стогін, нечленороздільні звуки | 2 |
| Недоречна відповідь | Відповідь зрозуміла, але недоречна, відсутність зв'язаних речень | 3 |
| Сплутаність мовлення | Підтримує розмову, але відповідь сплутана, дезорієнтована | 4 |
| Орієнтована відповідь | Підтримує розмову, адекватна відповідь | 5 |
| Всього (3—15) | | |

* — Слід мати на увазі, що реалізації рухових реакцій може заважати наявність плегії або парезу з одного чи обох боків. ** — За відсутності мови, при мовній нісенітниці або невиконанні інструкцій при явно достатньому рівні притомності слід мати на увазі ймовірність афатичних порушень.

Відповідність рівня свідомості та сумарної оцінки за шкалою коми Глазго

| Рівні свідомості | ШКГ (у балах) |
|------------------|---------------|
| Ясна свідомість | 15 |
| Оглушення | 13—14 |
| Сопор | 9—12 |
| Кома | 4—8 |
| Смерть мозку | 3 |

Оцінка стану пацієнта за алгоритмом *ABCDE*

A — прохідність дихальних шляхів (*Airway*)

1. Визначте симптоми непрохідності дихальних шляхів: виникнення парадоксального дихання та участь у диханні додаткових дихальних м'язів. Центральний ціаноз є пізнім симптомом непрохідності дихальних шляхів; у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, порушення свідомості часто спричиняє порушення прохідності дихальних шляхів (западання язика, м'якого піднебіння).
2. Кисень у високій концентрації: за допомогою маски з резервуаром; переконайтесь, що подача кисню достатня (> 10 л/хв).

B — дихання (*Breathing*)

Під час оцінки дихання важливо визначити та лікувати стани, які є безпосередньою загрозою для життя — тяжкий напад астми, набряк легень, напружений пневмоторакс, гемоторакс.

1. Визначте симптоми, які можуть свідчити про порушення дихання: надмірна пітливість, центральний ціаноз, робота додаткових м'язів або черевний тип дихання.
2. Визначте частоту дихання — в нормі 12—20 вдихів/хв.
3. Оцініть спосіб дихання, глибину вдихів та перевірте, чи рухи грудної клітки симетричні.
4. Зверніть увагу на надмірне наповнення шийних вен (наприклад при тяжкій астмі або напруженому пневмотораксі), наявність та прохідність плеврального дренажу та ін.
5. Проведіть аускультацию та перкусію легень.
6. Визначте розташування трахеї. Її зміщення може свідчити про напружений пневмоторакс, фіброз легень або рідину у плевральній порожнині.

C — кровообіг (*Circulation*)

1. Охарактеризуйте колір шкіри на відкритих ділянках (кисті): синя, рожева, бліда або мармурова.
2. Визначте температуру кінцівок: холодні чи теплі.
3. Оцініть капілярне наповнення — в нормі до 2 с. Збільшене капілярне наповнення може вказувати на знижену периферичну перфузію.
4. Оцініть наповнення вен — можуть бути помірно наповнені або запалі при гіповолемії.
5. Визначте ЧСС. Знайдіть периферичний пульс та пульс на великій артерії, оцініть його наявність, частоту, якість, регулярність та симетричність.

6. Виміряйте АТ.
7. Вислухайте тони серця.
8. Зверніть увагу на інші симптоми, які б свідчили про зниження викиду серця, як-от порушення свідомості, олігурія (об'єм сечі менш ніж 0,5 мл/кг/год).

D — порушення стану свідомості (*Disability*)

До частих причин порушень стану свідомості належать тяжка гіпоксія, гіперкапнія, ішемія мозку або застосування заспокійливих ліків чи анальгетиків.

1. Оцініть зіниці (діаметр, симетричність та реакцію на світло).
2. Швидко визначте стан свідомості пацієнта за шкалою AVPU: *Alert* (орієнтується), *Vocal* (реагує на голос), *Pain* (реагує на біль), *Unresponsive* (не реагує на жодні подразники). Можна застосувати також шкалу коми Глазго (Glasgow Coma Scale).
3. Визначте рівень глюкози, щоб виключити гіпоглікемію. Якщо рівень глюкози менш ніж 3 ммоль/л, забезпечте внутрішньовенно 50 мл 20 % розчину глюкози.

E — додаткова інформація (*Exposure*)

1. Зберіть докладний анамнез пацієнта зі слів його рідних, друзів.
2. Ознайомтесь із документацією хворого: перевірте показники життєвих параметрів та їх зміни у динаміці; з'ясуйте, які ліки йому призначені і які він приймав.

**Шкала Ханта — Хесса для оцінки стану пацієнта
із субарахноїдальним крововиливом**

| Градація, ступінь | Критерії тяжкості стану |
|----------------------|--|
| I | Безсимптомний перебіг захворювання або наявний лише головний біль, або ригідність м'язів шиї |
| II | Помірний або виражений головний біль, ригідність м'язів шиї, немає вогнищевих неврологічних симптомів, проте спостерігається параліч черепного нерва |
| III | Сонливість або сплутаність свідомості, є слабо виражені вогнищеві неврологічні симптоми |
| IV | Сопор; середній або тяжкий геміпарез; можливі початкові ознаки децеребраційної ригідності, вегетативні порушення |
| V | Кома |

Подальша тактика лікування: I—III ступені — хірургічне лікування; IV—V ступені — інтенсивна терапія з метою стабілізації стану пацієнта і підготовки до хірургічного лікування.

Скринінг на порушення ковтання

«__» _____ 20__ р. _____ год _____ хв

ПІБ _____ Вік _____ років.

№ історії хвороби _____

Попереднє оцінювання (тільки хворі, які реагують; оцінювати в стані сидячи)

Рівень свідомості: __ясна __оглушення __сопор __кома

Стиснення губ __нормальне __неповне

Голос __нормальний __слабкий/хриплий __«вологий» __відсутній

Довільний кашель __нормальний __слабкий __відсутній

Етапи оцінювання

Якщо на будь-якому з етапів (1; 2 чи 3) складається враження, що ковтання є небезпечним, оцінювання треба припинити та перейти до етапу 5.

Етап 1. У стані сидячи дайте хворому тричі по 1 чайній ложці води та пальпуйте рухи щитоподібного хряща

Рухи щитоподібного хряща при ковтанні

*Спроба 1**Спроба 2**Спроба 3*

__Нормальні

__Нормальні

__Нормальні

__Сповільнені

__Сповільнені

__Сповільнені

__Відсутні

__Відсутні

__Відсутні

Кашель під час або після ковтання (більше ніж один раз)

__Немає + €

__Немає + €

__Немає + €

«Вологий» або змінений голос після ковтання ложки води

__Немає + €

__Немає + €

__Немає + €

Повільне витікання води з рота

__Немає + €

__Немає + €

__Немає + €

Якщо є хоча б один результат +, → СТОП (нічого через рот), замовити консультацію логопеда для оцінювання ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, перейти до етапу 2.

Етап 2. Якщо ковтання на стадії 1 виявилось безпечним, попросіть пацієнта випити близько 50 мл води зі склянки

Кашель під час або після ковтання (більше ніж один раз)

*Спроба 1**Спроба 2**Спроба 3*

__Немає + €

__Немає + €

__Немає + €

«Вологий» або змінений голос після ковтання води

__Немає + €

__Немає + €

__Немає + €

Повільне витікання води з рота

Немає + Є Немає + Є Немає + Є

Якщо є хоча б один результат +, → СТОП (нічого через рот), повторити етап 2 через 24 години. Якщо ковтання виявилось безпечним, перейти до етапу 3.

Етап 3. Спостерігати за хворим, який їсть йогурт або сирний десерт

Їжа падає з рота Ні + Так

Накопичення/залишки їжі в роті Ні + Так

Кашляє/давиться Ні + Так

Хворий повідомив про труднощі з ковтанням Ні + Так

Ковтання вільне та безпечне Так Ні, утруднене

Якщо є хоча б один результат +, → СТОП (нічого через рот), замовити консультацію логопеда для оцінювання ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, перейти до етапу 4.

Етап 4. Спостерігати за хворим, який їсть овочеве або картопляне пюре

Їжа падає з рота Ні + Так

Накопичення/залишки їжі в роті Ні + Так

Кашляє/давиться Ні + Так

Хворий повідомив про труднощі з ковтанням Ні + Так

Ковтання вільне та безпечне Так Ні, утруднене

Якщо є хоча б один результат +, → СТОП (нічого через рот), замовити консультацію логопеда для оцінювання ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, призначити м'яку дієту.

Етап 5. Спостерігати за хворим у процесі м'якої дієти

Їжа падає з рота Ні + Так

Накопичення/залишки їжі в роті Ні + Так

Кашляє/давиться Ні + Так

Хворий повідомив про труднощі з ковтанням Ні + Так

Висновок

Ковтання вільне та безпечне Так Ні, утруднене

Якщо є хоча б один результат +, → СТОП (нічого через рот), замовити консультацію логопеда для оцінювання ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, погодити з логопедом призначення звичайного харчування.

Скринінг проводив (прізвище, ініціали) _____

**Модифікована шкала Ренкіна
(Modified Rankin Scale, mRS)**

| Оцінка, бали | Опис |
|-----------------|--|
| 0 | Немає залишкових симптомів |
| 1 | Немає суттєвої функціональної неспроможності, здатний до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності |
| 2 | Легке порушення функціональної спроможності; нездатність до колишньої активності, але збережена здатність до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги |
| 3 | Помірне порушення функціональної спроможності, потребує деякої сторонньої допомоги, збережена здатність ходити без сторонньої допомоги |
| 4 | Помірно тяжке порушення функціональної спроможності; нездатність ходити без сторонньої допомоги і самостійно задовольняти фізіологічні потреби |
| 5 | Важка функціональна неспроможність; «прикутість» до ліжка, нетримання сечі та калу; потреба в постійному догляді |

**Індекс активності у повсякденному житті
(шкала Бартел)**

Приймання їжі

0 балів — повністю залежить від допомоги оточення (необхідне годування зі сторонньою допомогою).

5 — частково потребує допомоги, наприклад при розрізанні продуктів, намащуванні масла на хліб тощо, при цьому приймає їжу самостійно.

10 — не потребує допомоги (здатний їсти будь-яку нормальну їжу, не тільки м'яку; самостійно користується всіма потрібними столовими приборами; їжу готують і сервірують інші особи, але продукти не розрізають).

Приймання ванни

0 — залежний від оточення.

5 — незалежний від оточення: приймає ванну (входить і виходить з неї, миється) без сторонньої допомоги або миється під душем, не потребуючи нагляду чи допомоги.

Персональна гігієна

(чищення зубів, маніпуляція із зубними протезами, розчісування, гоління, вмивання)

0 — потребує допомоги при виконанні процедури особистої гігієни.

5 — незалежний від оточення при вмиванні, розчісуванні, чищенні зубів, голінні.

Одягання

0 — залежний від оточення.

5 — частково потребує допомоги (наприклад, при застібанні гудзиків), але більше половини дій виконує самостійно, деякі види одягу може вдягати повністю самостійно, витрачаючи на це потрібну кількість часу.

10 — не потребує допомоги, зокрема при застібанні гудзиків, зав'язуванні шнурівок тощо; може вибирати і одягати будь-який одяг.

Контроль дефекації

0 — нетримання калу (або потребує застосування клізми, яку ставить інша особа).

5 — випадкові інциденти нетримання калу (не частіше як один раз на тиждень) або потрібна допомога при використанні клізми, свічок.

10 — повний контроль дефекації, якщо є потреба — може використовувати клізму або свічки, не потребує допомоги.

Контроль сечовипускання

0 — нетримання сечі або використовується катетер, впоратися з яким хворий самостійно не може.

5 — випадкові інциденти нетримання сечі (максимум один раз за 24 год).

10 — повний контроль сечовипускання (зокрема й випадки катетеризації сечового міхура, коли хворий самостійно застосовує катетер).

Користування туалетом

(переміщення в туалеті, роздягання, очищення шкірних покривів, вдягання, вихід із туалету)

0 — повністю залежний від допомоги оточення.

5 — потребує деякої допомоги, проте частину дій, зокрема персональні гігієнічні процедури, може виконувати самостійно.

10 — не потребує допомоги (при переміщеннях, вдяганні та роздяганні, виконанні гігієнічних процедур).

Переміщення (з ліжка на крісло і назад)

0 — переміщення неможливе, не здатний сидіти (утримувати рівновагу), для вставання з ліжка потрібна допомога двох осіб.

5 — при вставанні з ліжка потрібна значна фізична допомога (одної сильної/обізнаної особи або двох звичайних людей); може самостійно сидіти в ліжку.

10 — при вставанні з ліжка потрібна незначна допомога (одної особи) або потрібний догляд, вербальна допомога.

15 — незалежний від оточення (не потребує допомоги).

Здатність до пересування по рівній площині

(переміщення в межах дому/палати і поза домом; можуть використовуватись допоміжні засоби)

0 — не здатний до переміщення або долає менше ніж 45 м.

5 — здатний до незалежного пересування в інвалідному візку на відстань більше ніж 45 м, зокрема оминати кути і користуватись дверима та самостійно повертати за ріг дому.

10 — може ходити з допомогою одної особи або двох осіб (фізична підтримка або нагляд і вербальна підтримка); проходить більше ніж 45 м.

15 — не залежний від оточення (але може використовувати допоміжні засоби, наприклад, паличку), долає самостійно більше ніж 45 м.

Подолання сходів

0 — не здатний підніматись сходами навіть з підтримкою.

5 — потрібна фізична підтримка (наприклад, щоб піднести речі); нагляд або вербальна підтримка.

10 — незалежний.

Оцінка пацієнта за індексом Бартел

| Вид діяльності | Оцінка до початку лікування та реабілітації | Оцінка при виписці на домашню програму реабілітації |
|--|---|---|
| Приймання їжі | | |
| Приймання ванни | | |
| Персональна гігієна | | |
| Одягання | | |
| Контроль дефекації | | |
| Контроль сечовипускання | | |
| Користування туалетом | | |
| Переміщення (з ліжка на крісло і назад) | | |
| Здатність до пересування по рівній площині | | |
| Подолання сходів | | |

Оцінку проводив (ПІБ) _____

Інструкції

1. Під час оцінювання за шкалою слід реєструвати те, що хворий дійсно робить, а не те, що він міг би зробити.

2. Основною метою використання шкали є встановлення ступеня незалежності від будь-якої допомоги, фізичної або вербальної, хоча б навіть і мінімальної, і з будь-якої причини.

3. Під потребою в нагляді слід розуміти, що хворого не можна вважати незалежним.

4. Здатність пацієнта до тієї чи тієї активності слід оцінювати за найбільш достовірними даними. Зазвичай джерелом інформації є опитування хворого, його рідних або друзів, медперсоналу, також важливі результати безпосереднього спостереження і здоровий глузд, однак потреби в цілеспрямованому дослідженні функції немає.

5. Зазвичай важлива оцінка здатності хворого в попередні 24—48 годин, але буває доцільною й оцінка за більш тривалий період.

6. Середні категорії оцінок означають, що участь хворого в здійсненні оцінюваної активності перевищує 50 %.

7. Допускається застосування додаткових заходів для досягнення незалежності.

Сумарна оцінка:

45—50 балів — відповідає тяжкій інвалідності і залежності від сторонньої допомоги;

50—75 балів — свідчить про помірну інвалідність;

75—100 балів — відповідає мінімальному обмеженню або відновленню втрачених неврологічних функцій. Водночас навіть максимальна оцінка не свідчить, що хворий може проживати самостійно — стан здоров'я все-таки може перешкоджати приготуванню їжі, регулярному відвідуванню магазину для придбання продуктів і под.

Список використаної літератури

1. Внутримозговые кровоизлияния в результате разрыва артериальных аневризм средней мозговой артерии / Э. З. Аббасзаде, О. А. Цимейко, В. В. Мороз [и др.] // Український медичний альманах. 2011. Т. 14, № 2. С. 7—10. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2011_14_2_3.
2. Гарга А. Й., Дубров С. О., Гавриленко О. О. Лікування гострого порушення мозкового кровообігу у відділенні інтенсивної терапії : (огляд клінічних рекомендацій та настанов) // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2019. № 1. С. 37—52. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(86\).2019.159556](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(86).2019.159556).
3. Зозуля А. І., Кіт І. В. Геморагічний інсульт: етіологія, патогенез, клініка, лікування (огляд літератури) // Ліки України. 2013. № 8 (174). С. 4—9. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_8_2.
4. Крылов В. В., Дашьян В. Г., Годков И. М. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Москва : Бином, 2014. 96 с.
5. Нетравматичний субарахноїдальний крововилив: клінічні симптоми — предиктори раннього виходу пацієнтів / Є. І. Цьома, В. І. Смоланка, Ю. Ю. Чомяк, Т. О. Студеняк // ScienceRise. Medical science. 2017. № 1. С. 53—57. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/texcsrm_2017_1_13.
6. Перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку (когортне ретроспективне дослідження) / Т. О. Студеняк, В. І. Смоланка, А. В. Смоланка // ScienceRise. Medical science. 2019. № 4. С. 24—29. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/texcsrm_2019_4_6.
7. Судомний напад у дебюті як ізольований предиктор незадовільного результату після спонтанного субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу / Є. І. Цьома, Т. О. Студеняк, В. І. Смоланка [та і?].н.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4. С. 47—54. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_4_9.
8. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 275.
9. Хірургічне лікування субтенторіальних каверном головного мозку / В. І. Смоланка, М. Є. Поліщук, О. М. Возняк [та ін.] // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2015. Т. 19, № 2—3. С. 5—9. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujmekh_2015_19_2-3_3
10. Цимейко О. А. Лечение субарахноидально-паренхиматозного кровоизлияния, возникшего вследствие разрыва аневризмы средней мозговой артерии / О. А. Цимейко, Р. П. Новиков // Український нейрохірургічний журнал. 2014. № 2. С. 68—71. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2014_2_13.
11. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data / Moullaali T. J., Wang X., Martin R. H. [et al.] // Lancet Neurol. 2019; 18(9): 857—864. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30196-6.
12. Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020 / Ashkan Shoamanesh

Co-Chair, M. Patrice Lindsay, Lana A. Castellucci [et al.] // *Stroke*. 2021. 16(3): 321—341. DOI: 10.1177/1747493020968424.

13. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Hemphill J. C., Greenberg S. M., Anderson C. S. [et al.] // *Stroke*. 2015; 46(7): 2032—2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.

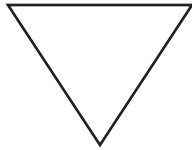
14. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / Hemphill J. C., Greenberg S. M., Anderson C. S. [et al.] // *Stroke*. 2015; 46(7): 2032—2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.

15. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage / Qureshi A. I., Palesch Y. Y., Barsan W. G. [et al.] // *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 1033–1043. DOI: 10.1056/NEJMoa1603460.

16. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage / Anderson C. S., Heeley E., Huang Y. [et al.] for the INTERACT2 Investigators // *N Engl J Med*. 2013; 368: 2355—2365. DOI: 10.1056/NEJMoa1214609.

17. Zhu H., Wang Z., Shi W. Keyhole endoscopic hematoma evacuation in patients // *Turkish Neurosurgery*. 2012. Vol. 22. P. 294—299.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги хворим
на ішемічний інсульт



Укладачі:

Мищенко Владислав Миколайович, доктор медичних наук, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету (ХНУ) імені В. Н. Каразіна, м. Харків

Волошин Петро Власович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Мищенко Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ імені В. Н. Каразіна, головний науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Бокатуєва Вікторія Василівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Здесенко Ірина Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Бовт Юлія Вікторівна, кандидати медичних наук, провідний науковий співробітник відділу медицина сну ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Харіна Катерина Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Дмитрієва Олена Вікторівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Кожевнікова Вікторія Анатоліївна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Рецензенти:

Муратова Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук, директор Університетської клініки Одеського національного медичного університету, заслужений лікар України, м. Одеса

Паєнок Анжеліка Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри невропатології і нейрохірургії Національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Прокопів Марія Мирославівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, заслужений лікар України, м. Київ

Перелік скорочень

| | |
|-----------|---|
| АТ — | артеріальний тиск |
| АЧТЧ — | активований частковий тромбластиновий час |
| в/в — | внутрішньовенне |
| ГПМК — | гостре порушення мозкового кровотоку |
| ЗОЗ — | заклад охорони здоров'я |
| КЕА — | каротидна ендартерктомія |
| КТ — | комп'ютерна томографія |
| МІ — | мозковий інсульт |
| МРТ — | магнітно-резонансна томографія |
| ТІА — | транзиторна ішемічна атака |
| Ха — | фактор згортання крові |
| хв — | хвилина |
| ADL — | Activities of daily living (оцінка активності у повсякденному житті) |
| ARAT — | Action Research Arm Test (тест рухомої активності руки) |
| ASPECTS — | Alberta Stroke Program Early CT score (шкала для оцінки початкових змін на КТ при інсульті) |
| BBS — | Berg balance scale (шкала балансу Берга) |
| BODS — | Vogelstein Dysphagia Scores (Богенхаузенська шкала оцінки дисфагії) |
| CIMT — | Constraint-Induced Movement Therapy (лікування рухом, індукованим обмеження) |
| COPM — | Canadian Occupational Performance Measure (Канадська шкала продуктивності праці) |
| FAC — | Functional Ambulation Categories |
| GCP — | рекомендація належної клінічної практики |
| INR — | International Normalized Ratio (міжнародне нормалізоване відношення — стандарт визначення протромбінового індексу) |
| MAS — | Modified Ashworth Scale (модифікована шкала спастичності Ашворта) |
| MI — | Motricity Index (індекс Мотрісайті) |
| MRC — | Medical Research Council (шкала медичної дослідної ради) |
| mTICI — | modified treatment in cerebral infarction (модифікована шкала відновлення перфузії при ішемічному інсульті) |
| NIHSS — | National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжкості інсульту інституту здоров'я США) |
| RNL — | Reintegration to Normal Living (Опитувальник для оцінювання реінтеграції у нормальне життя) |
| SINGER — | Scores of Independence for Neurologic and Geriatric Rehabilitation (незалежний індекс неврологічної та гериатричної реабілітації) |
| TST — | TheraSling Therapy (різновид реабілітаційної терапії для пацієнтів з інсультом з метою поліпшення нервової функції) |
| TUG — | Timed Up and Go («Встань і йди») |

Вступ

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на ішемічний інсульт розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини. Викладено особливості діагностики та лікування, а також особливості реабілітації пацієнтів з ішемічним інсультом в Україні з позиції забезпечення послідовності етапів медичної допомоги. Протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Ішемічний інсульт», з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 602 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2014 року № 34».

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

3. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / William J. Powers, Alejandro A. Rabinstein, [et al.] // Stroke. 2019; 50: e344–e418.

4. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018 / J. M. Boulanger, M. P. Lindsay, G. Gutbitz [et al.]// International Journal of Stroke. 2018, Vol. 13(9). P. 949–984.

5. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management / National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 May.

6. Heart & Stroke. Quality of stroke care in Canada technical report 2017 (internal document); data based on heart & stroke analysis of CIHI NACRS, DAD and NRS, 2003—2016, 2017.

7. Austrian Guideline of Neurorehabilitation after stroke Reference: Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier — Update, Neurologisch, 2018, Supplement 3/2018.

8. Upper Extremity Motor Rehabilitation interventions, EBRSR Chapter 10. Canadian Partnerscip for Stroke Recovery. URL: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/chapter%2010_version%2019.pdf.

9. Hemiplegic Upper Extremity Rehabilitation. In: Stroke Rehabilitation Clinician Handbook. 2020.

10. Executive Summary. Evidence-based review of stroke rehabilitation (EBRSR). 19th Edition / R. Teasell, J. Iruthayarajah, M. Saikaley, M. Longval. 103 p.

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації, у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) має бути наявний локальний протокол медичної допомоги з клінічним маршрутом пацієнта, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу (локальний рівень).

1. Паспортна частина

1.1. **Діагноз:** Ішемічний інсульт

1.2. **Код МКХ-10:** I63.0 — I63.90

1.3. **Категорія пацієнтів:** хворі на ішемічний інсульт

1.4. **Протокол призначений** для лікарів-неврологів, лікарів-нейрореаніматологів, лікарів-кардіологів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-реабілітологів, лікарів з променевої діагностики, лікарів з функціональної діагностики, лікарів-нейрохірургів, лікарів-хірургів судинних.

1.5. **Мета протоколу:** організація надання медичної допомоги пацієнтам з ішемічним інсультом, забезпечення максимально можливої якості життя для пацієнтів, які страждають на ішемічний інсульт.

Таблиця 1. Характеристика класу рекомендацій та рівня доказів

| Рекомендації ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) клас та рівень доказів | |
|---|---|
| Клас рекомендацій | Рівень доказів |
| Клас I Рекомендується/показаний до застосування | A Висока якість доказів |
| Клас IIa Доцільно застосовувати | B-R (рандомізовані дослідження) Помірна якість доказів |
| Клас IIb Можливо розглянути до застосування | B-NR (нерандомізовані дослідження) Помірна якість доказів |
| Клас III Можливо розглянути до застосування за певних обставин | C-LO Дані обмежені |
| Клас III Не рекомендовані до застосування | Рівень C-EO Спільна думка експертів, що ґрунтується на клінічному досвіді |

2. Загальна частина

Мозковий інсульт (МІ) — це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, які тривають 24 години і більше або призводять до смерті, коли немає інших (не судинних) причин.

Чинником ризику розвитку МІ є артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, хвороби серця (фібриляція передсердь), куріння, зловживання алкоголем та інші.

Особливості процесу надання медичної допомоги

МІ належить до невідкладних станів і потребує надання екстреної медичної допомоги та термінової госпіталізації у заклади охорони здоров'я, які надають спеціалізовану медичну допомогу.

Лікування пацієнтів повинно відбуватися у спеціалізованих інсультних відділеннях. Це зменшує летальність на 20 % та інвалідність на 30 %, а також витрати, пов'язані з доглядом за пацієнтом на всіх етапах надання медичної допомоги.

Надання медичної допомоги на засадах доказової медицини знижує смертність та подальшу інвалідизацію у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК): МІ, транзиторною ішемічною атакою (ТІА).

Реабілітація пацієнтів з МІ починається з перших дів перебування пацієнта в інсультному відділенні.

Ефективність надання реабілітаційної допомоги забезпечують фахівці мультидисциплінарної команди.

3. Догоспітальний етап медичної допомоги

1. Керівникам структурних підрозділів системи охорони здоров'я разом з медичними працівниками рекомендується розробляти і впроваджувати програми санітарної освіти з питань МІ. Програми мають бути актуальними і забезпечувати максимальне охоплення різних груп населення, з урахуванням етнічних, вікових, статевих та інших відмінностей. (I; B-R)

2. Пацієнтам, які виявили у себе ознаки інсульту, або особам, які опинилися поруч, наполегливо рекомендується якомога швидше сповістити службу екстреної медичної допомоги, а диспетчерам цієї служби — забезпечити пріоритетність і швидкість доставки цих пацієнтів до клініки. (I; B-NR)

3. Підвищенню якості лікування в клініці сприяють розроблення освітніх програм з МІ для лікарів, медичного персоналу і бригад служби екстреної медичної допомоги. (I; B-NR)

Екстрена оцінка і допомога при інсульті

1. Працівникам служби екстреної медичної допомоги при підозрі на інсульт рекомендується використовувати шкалу FAST (*Face — Arm — Speech — Time*, тобто Обличчя — Рука — Мовлення — Час). (I; B-NR)

2. Оскільки початкове лікарське втручання при інсульті проводить бригада екстреної медичної допомоги, конче потрібно впровадити відповідні протоколи лікування. (I; B-NR)

3. Персоналу служби екстреної медичної допомоги рекомендується надавати лікарні, що приймає, догоспітальне повідомлення про те, що потенційний пацієнт з інсультом вже в дорозі. Таким способом відповідні ресурси можуть бути мобілізовані до його прибуття. (I; B-NR)

Система екстреної медичної допомоги при інсульті

Керівникам служби екстреної медичної допомоги в координації з місцевими, регіональними і державними установами за консультативної підтримки експертів охорони здоров'я рекомендується розробити алгоритми та протоколи медичного сортування для швидкого виявлення та оцінки пацієнтів з явним інсультом або підозрою на нього. (I; B-NR)

Пацієнтів з позитивними результатами скринінгу і/або ймовірним МІ рекомендується якомога швидше транспортувати до клінік, персонал яких має досвід внутрішньовенного застосування альтеплази. (I; B-NR)

Рекомендується, щоб сертифікацію спеціалізованих центрів з лікування інсульту здійснював незалежний зовнішній орган або органи місцевого управління охорони здоров'я. Медичні центри мають бути зацікавлені в сертифікації. (I; B-NR)

4. Командна взаємодія в клініці

1. Екстрену оцінку пацієнтів при підозрі на МІ рекомендується проводити, дотримуючись відповідного клінічного протоколу. (I; B-NR)

2. Рекомендується встановити цільову величину часу «від дверей до голки» для внутрішньовенного застосування альтеплази на рівні 60 хвилин для 50 % і більше пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. (I; B-NR)

3. Доцільно ще більш скоротити цільову величину часу «від дверей до голки» до 45 хвилин для 50 % і більше пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. (IIb; C-EO)

4. До складу спеціалізованої команди з лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом рекомендовано долучати лікарів, медичних сестер, персонал лабораторій і рентгенологічних відділень. Пацієнтів з МІ треба ретельно оцінити, включно з неврологічним дослідженням. (I; B-NR)

5. Для безпечного збільшення кількості пацієнтів, яким можливо проведення системного фібринолізу, рекомендовано розробляти заходи, які містять освітні програми з неврології для персоналу приймального відділення та мультидисциплінарних інсультних бригад. (I; A)

Телемедицина

1. Для місцевості, де немає власних можливостей для екстреної оцінки результатів нейровізуалізації та своєчасної інтерпретації, дані пацієнтів з ймовірним гострим МІ рекомендується передавати засобами телемедицини. (I; A)

2. Експертна оцінка даних телемедицини може бути ефективною для прийняття швидкого рішення про можливість призначення внутрішньовенного введення альтеплази. (IIa; B-R)

3. Доцільно використовувати систему телемедицини під час розгляду питання про міжлікарняне транспортування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом для виконання механічної тромбектомії. (IIb; B-NR)

Організація й інтегрована взаємодія

1. Усім клінікам, які надають спеціалізовану допомогу пацієнтам при МІ, рекомендується розробляти, приймати і дотримуватися відповідних норм законодавства, єдиних протоколів лікування, які відображають поточні рекомендації національних і міжнародних професійних організацій. (I; C-EO)

2. Для виконання механічної тромбектомії рекомендується, щоб пацієнт перебував в спеціалізованому інсультному центрі, що має можливість проведення екстреної церебральної ангиографії, якщо в його складі є кваліфіковані нейроінтервенційні фахівці і мультидисциплінарна команда. (I; C-EO)

3. Установам пропонується визначити критерії акредитації фахівців, що виконують безпечні і своєчасні процедури внутрішньо-артеріальної реваскуляризації. (I; C-EO)

4. Рекомендовано розроблення та затвердження маршруту транспортування пацієнтів в лікарні та за її межами під час лікування. (I; C-EO)

5. Рекомендовано створити та поповнювати бази даних хворих на МІ для оцінки якості лікування. (I; B-NR)

7. Органам охорони здоров'я слід організувати мультидисциплінарні комітети з поліпшення якості для моніторингу критеріїв якості лікування. (I; B-NR)

Для екстреного оцінювання інсульту рекомендується використовувати шкалу оцінки тяжкості інсульту — NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), наведену в Додатку 1. (I; B-NR)

Візуалізаційні методи дослідження головного мозку

1. Усім пацієнтам з підозрою на гострий інсульт при надходженні до стаціонару треба виконати нейровізуалізаційне дослідження. Здебільшого неконтрастна комп'ютерна томографія (КТ) може забезпечити потрібну інформацію для прийняття рішень щодо тактики ведення при гострому МІ. (I; B-NR)

2. Рекомендовано виконання нейровізуалізаційного обстеження протягом 20 хвилин після надходження в стаціонар не менше ніж у 50 % пацієнтів, які можуть бути кандидатами на проведення системного фібринолізу та/або механічної тромбекстракції. (I; B-NR)

3. Ознаку гіперденсивності середніх мозкових артерій за даними нативної КТ не слід використовувати як критерій виключення для проведення системного фібринолізу у пацієнтів, яким показано таке лікування. (III: не рекомендується; B-R)

4. Рутинне проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виключення церебральних мікрокрововиливів після внутрішньовенного (в/в) введення альтеплази не рекомендується. (III: не рекомендується; B-NR)

5. Використання критеріїв візуалізації для відбору пацієнтів на проведення системного фібринолізу, якщо є МІ пробудження або при невизначеному часу від появи симптомів — не рекомендується. (III: не рекомендується; B-NR)

6. Мультимодальна КТ і МРТ, зокрема і перфузійні дослідження, не повинні перешкоджати негайному внутрішньовенному введенню альтеплази. (III: шкідливо; B-NR)

7. Пацієнтам, які відповідають критеріям призначення ендovasкулярної терапії, рекомендується проводити неінвазивне інтракраніальне дослідження судин, але воно не повинно перешкоджати негайному внутрішньовенному введенню альтеплази. (I; A)

8. У пацієнтів з підозрою на оклюзію великої внутрішньочерепної артерії і які відповідають критеріям ендovasкулярного втручання, доцільно виконання КТ-ангіографії ще до отримання результатів концентрації креатиніну в сироватці крові, коли немає в анамнезі ниркової недостатності. (IIa; B-NR)

9. У пацієнтів, які є потенційними претендентами для виконання тромбектомії, доцільно виконання візуалізації екстракраніальних відділів сонної артерії і хребтових артерій. (IIa; C-EO)

10. З метою відбору пацієнтів для механічної тромбектомії в період менш як 6 годин від початку захворювання, додаткові методи візуалізації, крім КТ, КТ-ангіографії або МРТ, МР-ангіографії — не рекомендується. (III: не рекомендується; B-R)

11. У окремих пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалістю 6—24 години з ознаками оклюзії великої артерії в басейні

кровопостачання сонної артерії рекомендовано проведення перфузійних КТ, дифузійно-зваженої МРТ або МРТ винятково з допоміжною метою, для відбору пацієнтів для виконання механічної тромбектомії. (I; A)

12. Доцільна оцінка даних про стан колатерального кровотоку для визначення показань для виконання механічної тромбектомії. (IIb; C-LD).

Інші види діагностики

1. У всіх пацієнтів тільки оцінка рівня глюкози в крові повинна передувати початку проведення системної фібринолітичної терапії. (I; B-R)

2. Проведення електрокардіографічного дослідження рекомендується пацієнтам з гострим МІ, але воно не повинно затримувати початок проведення системного фібринолізу. (I; B-NR)

3. Оцінка рівня тропоніну рекомендується пацієнтам з гострим МІ, але вона не повинна затримувати початок проведення системного фібринолізу. (I; B-NR)

4. Якщо є показання (ознаки гострої легеневої і кардіальної патології або захворювання легеневих судин) — проведення рентгенограм органів грудної клітини є доцільним, але воно не повинно затримувати проведення системного фібринолізу. (IIb; B-NR).

5. Основна підтримувальна й інтенсивна терапія

Дихальні шляхи, дихання й оксигенація

1. Підтримка прохідності дихальних шляхів і штучна вентиляція легень рекомендується пацієнтам з гострим інсультом, у яких є порушення рівня свідомості або бульбарна дисфункція, що супроводжуються порушенням прохідності дихальних шляхів. (I; C-EO)

2. Додаткова оксигенація потрібна для підтримки сатурації не менш як 94 %. (I; C-LD)

3. Додаткова оксигенація не рекомендується пацієнтам з гострим МІ, які не страждають на гіпоксію. (III: не рекомендується; B-R)

4. Гіпербарична оксигенація не рекомендується для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, крім випадків, коли причиною інсульту є повітряна емболія. (III: не рекомендується; B-NR).

Артеріальний тиск

1. Гіпотонія і гіповолемія мають бути скориговані для підтримки системної перфузії, потрібної для забезпечення життєдіяльності органів. (I; C-EO)

2. У пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ), які є кандидатами для проведення системного фібринолізу, рекомендовано поступове зниження артеріального тиску до рівня

$AT_{\text{сiст}} < 185$ мм рт. ст., $AT_{\text{дiаст}} < 110$ мм рт. ст. до початку в/в введення фібринолітика. (I; B-NR)

3. У пацієнтів, яким заплановано ендоваскулярне втручання, та не було проведено системного фібринолізу, бажано підтримувати АТ на рівні не вище як 185/110 мм рт. ст. перед процедурою. (IIa; B-R)

4. Корисність медикаментозно індукованої гіпертензії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не встановлена. (IIb; C-LD)

5. Рекомендації щодо досягнення цільового рівня артеріального тиску для проведення внутрішньовенної тромболітичної терапії із застосуванням альтеплази наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Варіанти лікування при артеріальній гіпертензії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, що потребує реперфузійної терапії

Рекомендації IIb, C-EO

Пацієнтам, які відповідають критеріям придатності для реперфузійної терапії, але виключеним при рівні артеріального тиску понад 185/110 мм рт. ст.:

Лабеталол 10—20 мг внутрішньовенно протягом 1—2 хвилини; повторно один раз; *або*

Урапідил в/в болюсно 2—10 мл (10—15 мг). У разі недосягнення цільового АТ повторити введення препарату через 5 хвилини в дозі 2—10 мл (10—15 мг) до досягнення цільового АТ. Не перевищувати максимальну добову дозу препарату (100 мг)

Можуть бути розглянуті інші терапевтичні агенти, як-от еналаприлат

При неможливості підтримки артеріального тиску на рівні не вище ніж 185/110 мм рт. ст. внутрішньовенне введення альтеплази не призначають

Корекцію рівня артеріального тиску під час і після внутрішньовенного введення альтеплази або іншого виду реперфузійної терапії проводять для підтримки цільової величини не вище як 180/105 мм рт. ст.

Рекомендується вимірювати рівень артеріального тиску кожні 15 хвилини протягом 2 годин з початку внутрішньовенного введення альтеплази, потім — кожні 30 хвилини протягом 6 годин, а потім — кожну годину протягом 6 годин

При рівні артеріального тиску: систолічного 180—230 мм рт. ст. або діастолічного 105—120 мм рт. ст.:

Лабеталол 10 мг внутрішньовенно, що вводять безперервно, струминно зі швидкістю 2—8 мг/хвилину; *або*

Урапідил в/в болюсно 2—10 мл (10—15 мг). У разі недосягнення цільового АТ повторити введення препарату через 5 хвилини в дозі 2—10 мл (10—15 мг) до досягнення цільового АТ. Не перевищувати максимальну добову дозу препарату (100 мг)

Якщо рівень артеріального тиску не піддається контролю, або діастолічний артеріальний тиск більше ніж 140 мм рт. ст., рекомендується розглянути можливість внутрішньовенного введення нітропрусиду натрію

6. Раннє лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом може бути потрібним, якщо є супутні захворювання (гостра коронарна подія, гостра серцева недостатність, аневризма аорти, посттромболітичний симптоматичний внутрішньомозковий крововилив або прееклампсія/еклампсія). Зниження рівня артеріального тиску на 15 % вважається безпечним. (I; C-EO).

Температура тіла

Треба визначити причину гіпертермії (температура понад 38° C) і лікувати з використанням антипіретиків. (I; C-EO)

Перевагу індукованої гіпотермії для лікування пацієнтів з ішемічним інсультом не встановлено. (IIb; B-R).

Глюкоза крові

Рекомендована корекція гіпоглікемії при рівні глюкози крові менш ніж 60 мг/дл (3,3 ммоль/л). (I; C-LD).

Постійна гіперглікемія протягом перших 24-х годин після розвитку гострого ішемічного інсульту асоціюється з гіршими результатами, ніж нормоглікемія. Отже, доцільно підтримувати рівень глюкози в крові в діапазоні від 140 до 180 мг/дл (7,7—10,0 ммоль/л), не допускати розвитку гіперглікемії. Якщо є гіпоглікемія — її швидко коригувати. (IIa; C-LD).

Внутрішньовенне введення альтеплази

Внутрішньовенне введення альтеплази рекомендовано для відібраних лікарем-неврологом пацієнтів відповідно до критеріїв (табл. 3).

Таблиця 3. Критерії призначення внутрішньовенного введення альтеплази (клас рекомендації; рівень доказовості)

| Критерії | Показання до застосування (I) |
|--|---|
| Протягом трьох годин після появи симптомів ішемічного інсульту | Внутрішньовенне введення альтеплази (0,9 мг/кг маси тіла, максимальна доза — 90 мг протягом 60 хвилин з початковим об'ємом від 10 % загальної дози, що вводять струминно протягом хвилини) рекомендовано для відібраних відповідно до критеріїв пацієнтів протягом трьох годин після появи симптомів ішемічного інсульту, або раніше, або в початковому стані. (I; A) |
| Вік | 3 18 років. (I; A) |
| Клінічний стан | При симптомах важкого інсульту рекомендується внутрішньовенне введення альтеплази протягом трьох годин від початку їх розвитку, але при цьому є високий ризик геморагічної трансформації. (I; A) |

| Критерії | Показання до застосування (I) |
|---|--|
| Клінічний стан | Для функціонально неспроможних пацієнтів з помірними симптомами інсульту внутрішньовенне введення альтеплази призначають так само — протягом трьох годин з початку їх появи. (I; B-R) |
| Між 3 та 4,5 годинами з моменту розвитку інсульту | Внутрішньовенне введення альтеплази (0,9 мг/кг, максимальна доза 90 мг протягом 60 хвилин з початковим об'ємом 10 % від загальної дози, що вводять струминно протягом хвилини) рекомендовано для окремих пацієнтів протягом 3—4,5 год з моменту розвитку інсульту (якщо час його настання добре відомий). (I; B-R) |
| Вік Цукровий діабет Тяжкість інсульту Передінсультний стан Пероральна антикоагулянтна терапія Візуалізація | Внутрішньовенне введення альтеплази в часовому вікні від 3 до 4,5 годин рекомендовано всім пацієнтам не старше за 80 років, без цукрового діабету, що передре інсульту, з оцінкою за шкалою NIHSS ≤ 25 балів, які не приймають жодних пероральних антикоагулянтів, коли немає ознак ішемічного ураження, що охоплює більше третини території басейну середньої мозкової артерії. (I; B-R) |
| Екстреність | У межах зазначених часових рамок тромболітична терапія має бути виконана якомога раніше. (I; A) |
| Артеріальний тиск | Внутрішньовенне введення альтеплази рекомендовано пацієнтам, у яких рівень артеріального тиску може бути безпечно знижений до менш ніж 185/110 мм рт. ст. за допомогою антигіпертензивних засобів, для чого треба оцінити стабільність артеріального тиску пацієнта до початку проведення тромболітичної терапії. (I; B-NR) |
| Рівень глюкози в крові | Внутрішньовенне введення альтеплази рекомендовано пацієнтам з вихідним рівнем глюкози в крові більш ніж 50 мг/дл. (I; A) |
| Комп'ютерна томографія | Внутрішньовенне введення альтеплази рекомендовано при виявленні ранніх ознак ішемічних уражень на не-контрастній КТ. (I; A) |
| Попередня анти-тромбоцитарна терапія | Внутрішньовенне введення альтеплази рекомендується пацієнтам, які застосовували один або декілька анти-тромбоцитарних препаратів до інсульту (наприклад, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель), якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу. (I; B-NR) |
| Термінальна ниркова недостатність | Пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності і гемодіалізом при нормальному активованому частковому тромбoplastиновому часі (АЧТЧ) в/в введення альтеплази є рекомендованим. (I; C-LD) Однак, у пацієнтів зі збільшеним АЧТЧ може бути підвищений ризик розвитку геморагічних ускладнень. (I; C-LD) |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|--|--|
| Розширене 3—4,5-годинне вікно | У пацієнтів віком понад 80 років застосування альтеплази при гострому МІ в часовому вікні від 3 до 4,5 годин настільки ж безпечно й ефективно, як і у пацієнтів молодшого віку. (IIa; B-NR) |
| | Для пацієнтів, які приймають варфарин, при INR $\leq 1,7$ в часовому вікні 3—4,5 годин перебігу гострого МІ внутрішньовенне введення альтеплази є безпечним і може бути результативним. (IIb; B-NR) |
| | При гострому МІ в 3—4,5-годинному вікні для пацієнтів з перенесеним інсультом і цукровим діабетом внутрішньовенне введення альтеплази може мати таку ж ефективність, як і лікування, розпочате у вікні 0—3 години, тому його призначення є доцільним. (IIb; B-NR) |
| Ступінь тяжкості в часовому вікні від 0 до 3 годин | Протягом трьох годин від початку появи перших ознак може бути розглянуто можливість лікування пацієнтів з легкими (що не приводять до втрати функціональної спроможності) симптомами МІ. Однак пов'язані з цим ризики слід зіставляти з можливими перевагами. (IIb; C-LD) |
| Ступінь тяжкості в часовому вікні від 3 до 4,5 годин | Для інших категорій пацієнтів при середньої тяжкості МІ в часовому вікні 3—4,5 години внутрішньовенне введення альтеплази може мати таку ж ефективність, як і лікування, розпочате у вікні 0—3 години, тому його призначення доцільно. (IIb; B-NR) |
| | Переваги внутрішньовенного введення альтеплази в часовому вікні 3—4,5 годин від початку дуже тяжких симптомів ішемічного інсульту (NIHSS > 25) залишаються нез'ясованими. (IIb; C-LD) |
| Попередня неіє- здатність | <p>Попередня неієздатність, ймовірно, не підвищує ризику внутрішньомозкового крововиливу після в/в введення альтеплази, але може бути пов'язаною з меншими неврологічними поліпшеннями і вищою смертністю. Тромболітична терапія з використанням альтеплази для пацієнтів з гострим інсультом і попередньої неієздатністю (оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна ≥ 2) може бути доцільною, але під час прийняття рішення про її призначення потрібно зважати на супутні чинники, зокрема і якість життя, соціальну підтримку, місце проживання, потребу в сторонній допомозі, побачення сім'ї та цілі лікування. (IIb; B-NR)</p> <p>Пацієнтам з деменцією при МІ введення альтеплази може бути доцільним. Індивідуальні обставини, як-от очікувана тривалість життя і преморбідний рівень функціонування, в таких випадках допомагають оцінити клінічну користь від тромболітичної терапії. (IIb; B-NR)</p> |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|---------------------------|--|
| Ранні поліпшення | Призначення внутрішньовенного введення альтеплази найдоцільніше для пацієнтів з МІ помірного або тяжкого ступеня, динаміка симптомів яких виявляє ранні поліпшення, але самі пацієнти при цьому залишаються ослабленими і функціонально неспроможними за результатами тестування. (IIa; A) |
| Напад на початку інсульту | Внутрішньовенне введення альтеплази є доцільним у пацієнтів з нападом на початку гострого МІ, якщо дані свідчать про те, що залишкові порушення є вторинними стосовно інсульту і не є післянападним розладом. (IIa; C-LD) |
| Рівень глюкози в крові | Лікування із застосуванням внутрішньовенного введення альтеплази у пацієнтів з гострим МІ при вихідному рівні глюкози менш ніж 50 або понад 400 мг/дл, який згодом нормалізується, а також у разі відповідності критеріям призначення, може бути доцільним. (IIb; C-LD) |
| Коагулопатія | Безпеку і ефективність внутрішньовенного введення альтеплази пацієнтам з МІ при потенційній ймовірності або наявності в анамнезі геморагічного діатезу або коагулопатії не визначено. Тому можливість застосування альтеплази треба розглядати окремо в кожному конкретному випадку. (IIb; C-EO) |
| | Внутрішньовенне введення альтеплази може бути доцільним пацієнтам, які застосовували варфарин, якщо вони мають $INR \leq 1,7$ та/або тромбіновий час менш ніж 15 с (IIb; B-NR) |
| Спинномозкова пункція | Внутрішньовенне введення альтеплази при гострому МІ розглядають навіть у тих випадках, коли пацієнтам протягом останніх 7 днів було виконано люмбальну спинномозкову пункцію. (IIb; C-EO) |
| Пункція артерії | Безпека й ефективність внутрішньовенного введення альтеплази при гострому ішемічному інсульті у пацієнтів, яким було виконано пункцію артерії в недоступній для місцевої компресії зоні протягом 7 попередніх днів, залишаються невизначеними. (IIb; C-LD) |
| Нещодавня велика травма | Розглядаючи питання застосування альтеплази у пацієнтів, які нещодавно (протягом 14 попередніх днів) зазнали велику травму (крім голови), треба зважити всі ризики, що пов'язані з можливою кровотечею, асоційованою з травмою і потенційною інвалідністю внаслідок ішемічного інсульту. (IIb; C-LD) |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|---|---|
| Нещодавнє велике хірургічне втручання | Застосування альтеплази у ретельно відібраних пацієнтів з ішемічним інсультом, які перенесли великі хірургічні втручання в попередні 14 днів, може бути доцільним, але потенційна ймовірність кровотечі в місці оперативного втручання потребує зваженого зіставлення з очікуваними перевагами завдяки зниженню неврологічного дефіциту внаслідок тромболітичної терапії. (IIb; C-LD) |
| Шлунково-кишкова і уrogenітальна кровотеча | Дані досліджень свідчать про низький ризик кровотечі внаслідок внутрішньовенного застосування альтеплази у пацієнтів з шлунково-кишковою і уrogenітальною кровотечею в анамнезі. Призначення альтеплази цим пацієнтам може бути доцільним. (IIb; C-LD) |
| Менструація | Внутрішньовенне застосування альтеплази під час менструації при гострому ішемічному інсульті є припустимим, якщо в анамнезі немає історії менорагії. Слід попереджати пацієнок, що застосування альтеплази може збільшити період менструального циклу. (IIa; C-EO) |
| | Слід розглянути можливість в/в застосування альтеплази у пацієнтів з недавньою менорагією без клінічно значущої анемії або гіпотонії, оскільки потенційні переваги цього лікування при гострому ішемічному інсульті переважають ризик серйозної кровотечі. (IIb; C-LD) |
| | При недавній або активній вагінальній кровотечі, що призводить до клінічно значущої анемії, до прийняття рішення про застосування альтеплази треба провести екстрену консультацію з гінекологом. (IIa; C-EO) |
| Диссекція екстракраніальних хребтових артерій | Внутрішньовенне введення альтеплази при гострому ішемічному інсульті, асоційоване з диссекцією екстракраніальних хребтових артерій, протягом 4,5 годин від початку інсульту є обґрунтованим. (IIa; C-LD) |
| Диссекція інтракраніальних артерій | Доцільність внутрішньовенного введення альтеплази при гострому МІ, асоційованому з диссекцією інтракраніальних артерій, а також ризик крововиливу за цієї умови залишаються нез'ясованими, невизначеними і недостатньо обґрунтованими. (IIb; C-LD) |
| Нерозірвана інтракраніальна аневризма | При гострому МІ пацієнтам з виявленими невеликими (< 10 мм) нерозірваними незахищеними інтракраніальними аневризмами доцільно і, найімовірніше, рекомендується призначати в/в введення альтеплази. (IIa; C-LD) |
| | Доцільність та ймовірні ризики в/в введення альтеплази при гострому ішемічному інсульті пацієнтам з гігантськими нерозірваними незахищеними інтракраніальними аневризмами не встановлено. (IIb; C-LD) |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|---|---|
| Інтракраніальні судинні мальформації | <p>Доцільність та можливі ризики внутрішньовенного введення альтеплази при гострому МІ пацієнтам з нелікованими і нерозірваними інтракраніальними судинними мальформаціями не встановлено. (IIb; C-LD)</p> <p>З огляду на підвищений ризик внутрішньочерепного крововиливу у цих пацієнтів, питання в/в введення альтеплази можна розглядати при тяжкому неврологічному дефіциті, високій морбідності і смертності, що перевершують очікуваний ризик тромболітичної терапії. (IIb; C-LD)</p> |
| Церебральні мікрокровотечі | <p>Пацієнтам, які відповідають іншим критеріям призначення альтеплази, з невеликою кількістю попередньо виявлених при МРТ-дослідженні мікрокровотеч, в/в введення альтеплази є доцільним. (IIa; B-NR)</p> <p>У пацієнтів, які відповідають іншим критеріям призначення альтеплази, з великою кількістю (> 10) попередньо виявлених при МРТ-дослідженні мікрокровотеч, в/в введення альтеплази може бути пов'язане з ризиком інтракраніальних крововиливів, а переваги лікування є невизначеними. Тромболітичне лікування у цих пацієнтів може бути доцільним при потенційній наявності істотної терапевтичної переваги. (IIb; B-NR)</p> |
| Екстрааксіальне внутрішньочерепне злоякісне новоутворення | Лікування із застосуванням альтеплази при гострому ішемічному інсульті у пацієнтів з екстрааксіальним внутрішньочерепним злоякісним новоутворенням здебільшого є рекомендованим. (IIa; C-EO) |
| Гострий інфаркт міокарду | Пацієнтам з гострим ішемічним інсультом в поєднанні з інфарктом міокарду доцільно призначати в/в введення альтеплази з подальшою коронарною ангіопластикою і стентуванням (за показаннями). (IIa; C-EO) |
| Нещодавно перенесений інфаркт міокарду | <p>При гострому ішемічному інсульті у пацієнтів з нещодавно перенесеним (протягом попередніх трьох місяців) інфарктом міокарду доцільно призначати внутрішньовенне введення альтеплази, за винятком випадків інфаркту міокарду з підйомом сегмента ST. (IIa; C-LD)</p> <p>При гострому ішемічному інсульті у пацієнтів з нещодавно перенесеним (протягом попередніх 3 місяців) інфарктом міокарду з підйомом сегмента ST, що визначається в басейні правої або низхідної коронарної артерії, доцільно призначати в/в введення альтеплази. (IIa; C-LD)</p> <p>При гострому ішемічному інсульті у пацієнтів з нещодавно перенесеним (протягом попередніх 3 місяців) переднім інфарктом міокарду з підйомом сегмента ST доцільно призначати в/в введення альтеплази. (IIa; C-LD)</p> |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|---------------------------------|--|
| Інші серцеві захворювання | При великому гострому ішемічному інсульті, який може призвести до тяжкої функціональної неспроможності в поєднанні з гострим перикардитом, доцільно призначати внутрішньовенне введення альтеплази. (IIb; C-EO) У цієї ситуації рекомендована екстрена консультація кардіолога. (IIb; C-EO) |
| | Для пацієнтів з гострим перикардитом при ішемічному інсульті середньої тяжкості, який може призвести до помірної втрати функціональної спроможності, доцільність застосування альтеплази не визначено. (IIb; C-EO) |
| | При великому гострому ішемічному інсульті, який може призвести до важкої функціональної неспроможності, в поєднанні з виявленим тромбозом лівого передсердя або лівого шлуночка серця, застосування альтеплази є доцільним. (IIb; C-LD) |
| | Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом середньої тяжкості, який може призвести до помірної втрати функціональної спроможності, і виявленим тромбозом лівого передсердя або лівого шлуночка серця, доцільність застосування альтеплази не визначено. (IIb; C-LD) |
| | Доцільно призначати лікування із застосуванням альтеплази для пацієнтів з міксомою серця і великим гострим ішемічним інсультом, який може призвести до тяжкої втрати функціональної спроможності. (IIb; C-LD) |
| | Доцільно призначати лікування із застосуванням альтеплази для пацієнтів з папілярною фіброеластою та великим гострим ішемічним інсультом, який може призвести до тяжкої втрати функціональної спроможності. (IIb; C-LD) |
| Системні злоякісні захворювання | Призначення альтеплази при ускладненнях гострого ішемічного інсульту в результаті церебральних або серцевих ангіографічних процедур виконують відповідно до звичайних критеріїв. (IIa; A) |
| | Безпеку і ефективність застосування альтеплази у пацієнтів з активними онкозахворюваннями не визначено. (IIb; C-LD) Переваги тромболітичної терапії, якщо є системне злоякісне захворювання, розглядають при очікуваній тривалості життя більш ніж 6 місяців і коли немає інших протипоказань, як-от коагулопатії, нещодавно перенесене хірургічне втручання або системна кровотеча. |

| Критерії | Додаткові рекомендації до застосування альтеплази при гострому МІ (II) |
|---|---|
| Вагітність | Питання застосування альтеплази в період вагітності можна розглядати за умови, якщо очікувані переваги лікування при ішемічному інсульті середнього або помірного ступеня тяжкості перевищують очікуване підвищення ризику розвитку маткової кровотечі. (IIb; C-LD) |
| | Безпеку і ефективність в/в введення альтеплази в ранньому післяпологовому періоді (< 14 днів після пологів) достовірно не визначено. (IIb; C-LD) |
| Захворювання органів зору | Застосування альтеплази при гострому ішемічному інсульті у пацієнтів з діабетичною геморагічною ретинопатією або іншими геморагічними офтальмологічними станами є доцільним, проте треба зіставляти потенційне підвищення ризику втрати зору з очікуваними перевагами зниження неврологічного дефіциту. (IIa; B-NR) |
| Серпоподібно-клітинна анемія | При серпоподібно-клітинній анемії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом внутрішньовенне введення альтеплази має клінічну перевагу. (IIa; B-NR) |
| Неконтрольоване застосування різних засобів | Неконтрольоване застосування різних фармакологічних засобів (зокрема заборонених) може бути чинником, що сприяє розвитку інсульту. Внутрішньовенне введення альтеплази в таких випадках є рекомендованим, якщо немає інших протипоказань. (IIa; C-LD) |
| Імітація інсульту | На рівні популяції ризик розвитку симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу, що імітує ішемічний інсульт, є досить низьким. Тому призначення альтеплази перед виконанням додаткової діагностики зберігає пріоритетне значення. (IIa; B-NR) |
| Критерії | Протипоказання (III) |
| Час початку | Внутрішньовенне введення альтеплази не рекомендується при ішемічному інсульті, якщо не з'ясований час настання симптомів або відомо, що вони настали більше ніж 3 або 4,5 годин тому. (III: не рекомендується; B-NR) |
| | Якщо час розвитку інсульту до пробудження становить більше ніж 3 або 4,5 годин, введення альтеплази не рекомендується. (III: не рекомендується; B-NR) |
| Комп'ютерна томографія | Не слід вводити альтеплазу пацієнтам, у яких за результатами комп'ютерної томографії виявлено гострий внутрішньочерепний крововилив. (III: небезпечно; C-EO) |
| Ішемічний інсульт перенесений протягом останніх 3 місяців | Застосування альтеплази у пацієнтів з повторним гострим МІ протягом останніх трьох місяців може мати негативні наслідки. (III: небезпечно; B-NR) |

| Критерії | Протипоказання (III) |
|--|---|
| Тяжка травма голови протягом останніх 3 місяців | Внутрішньовенне введення альтеплази не рекомендується пацієнтам з гострим МІ, які зазнали тяжкої травми голови протягом останніх трьох місяців через високий ризик геморагічних ускладнень. (III: небезпечно; C-EO) |
| Внутрішньочерепні/інтраспінальні хірургічні втручання протягом останніх 3 міс. | Для пацієнтів з гострим МІ і внутрішньочерепними/інтраспінальними хірургічними втручаннями протягом останніх трьох місяців в/в альтеплази є потенційно небезпечним. (III: небезпечно; C-EO) |
| Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі | Внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі становить потенційну небезпеку. (III: шкідливо; C-EO) |
| Субарахноїдальний крововилив | Пацієнтам з ознаками, що найбільш відповідають симптомам субарахноїдального крововиливу, внутрішньовенне введення альтеплази є протипоказаним. (III: небезпечно; C-EO) |
| Рак або кровоточивість шлунково-кишкового тракту за 21 день до інсульту | Для пацієнтів з виявленим злоякісним новоутворенням або кровотечею в шлунково-кишковому тракті за 21-денний період перед МІ внутрішньовенне введення альтеплази є потенційно небезпечним. (III: небезпечно; C-EO) |
| Коагулопатія | Застосування альтеплази у пацієнтів з гострим МІ не рекомендовано при рівні тромбоцитів менш ніж 100 000/мм ³ , величині INR > 1,7; АЧТЧ > 40 с, а протромбіновому часі більш ніж 15 с. (III: небезпечно; C-EO). |
| Низькомолекулярний гепарин | Не слід вводити альтеплазу пацієнтам, які отримували низькомолекулярний гепарин протягом попередніх 24 годин до розвитку МІ. (III: небезпечно; B-NR) |
| Інгібітори тромбіну і фактору згортання Ха | Можливість призначення в/в альтеплази під час використання інгібіторів тромбіну або прямого фактору згортання Ха достовірно не встановлено, але це може завдати шкоди пацієнтам. (III: небезпечно; C-EO) |
| Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa | Антитромбоцитарні агенти, які є інгібіторами рецептора глікопротеїну IIb/IIIa одночасно з альтеплазою вводити не рекомендовано. (III: небезпечно; B-R) |
| Інфекційний ендокардит | Не слід починати внутрішньовенне введення альтеплази при гострому МІ у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, оскільки це пов'язано з ризиком внутрішньочерепного крововиливу. (III: шкідливо; C-LD) |
| Розрив аневризми аорти | При гострому МІ для пацієнтів, які (імовірно) мають розрив аневризми аорти, внутрішньовенне введення альтеплази є потенційно небезпечним та не рекомендованим. (III: небезпечно; C-EO) |
| Внутрішньочерепне новоутворення | Внутрішньовенне введення альтеплази при гострому МІ пацієнтам з внутрішньочерепним новоутворенням є потенційно небезпечним. (III: небезпечно; C-EO) |

Під час прийняття рішення про проведення системного фібринолізу слід обговорити і зважити потенційні ризики і очікувані переваги. (I, C-EO)

У пацієнтів, яким показано проведення фібринолітичної терапії, перевага терапії залежить від часу, тому лікування треба починати настільки швидко, наскільки це можливо. (I; A)

Клініцистам треба бути готовими до виникнення побічних проявів фібринолітичної терапії, зокрема кровотечі і ангіоневротичного набряку, що може спричинити часткову обструкцію дихальних шляхів. (I; B-NR). У разі виникнення сильного головного болю, гострої артеріальної гіпертензії, нудоти, блювоти або погіршення неврологічних симптомів рекомендується припинити введення альтеплази і провести екстрене комп'ютерно-томографічне дослідження голови.

Побічні прояви фібринолітичної терапії

Симптоматична внутрішньочерепна кровотеча протягом 24 годин внутрішньовенного введення альтеплази при гострому ішемічному інсульті. (IIb, C-EO):

1. Припинити введення альтеплази.
2. Виконати розгорнутий аналіз крові, визначити INR, АЧТЧ, рівень фібриногену, групу і сумісність крові.
3. Невідкладно виконати комп'ютерно-томографічне дослідження голови без контрастного внутрішньовенного посилення.
4. Призначити внутрішньовенне інфузійне введення кріопреципітату (зокрема і фактор згортання крові VIII): 10 ОД протягом 10—30 хвилин; призначають при рівні фібриногену менш ніж 200 мг/дл.
5. Призначити внутрішньовенне інфузійне введення транексамової кислоти в кількості 1000 мг протягом 10 хвилин або ϵ -амінокапронової кислоти 4—5 г протягом години з подальшим введенням 1 г доти, поки кровотеча не буде зупинена.
6. Провести консультування у гематолога і нейрохірурга.
7. Підтримувальна терапія має забезпечувати контроль артеріального, внутрішньочерепного, церебрального перфузійного тиску, температури тіла і рівня глюкози в крові.

Оролінгвальна ангіоEDEMA (IIb; C-EO):

1. Треба підтримувати функціональність дихальних шляхів:
 - 1) Якщо набряк є обмеженим передньою частиною язика та губами, то немає потреби в інтубації.
 - 2) Про високий ризик потреби в інтубації свідчить набряк гортані, піднебіння, порожнини рота або ротоглотки, що швидко (протягом 30 хвилин) прогресує.

3) Для пацієнтів у свідомості фіброоптична інтубація є оптимальним варіантом. Назотрахеальна інтубація може бути потрібною, але при цьому підвищується ризик носової кровотечі після внутрішньовенного введення альтеплази.

2. Припинити внутрішньовенне введення альтеплази і відмінити приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

3. Призначити метилпреднізолон (125 мг).

4. Призначити дифенгідрамін (50 мг).

5. Призначити ранітидин (50 мг) або фамотидин (20 мг) внутрішньовенно.

6. При подальшому збільшенні ангіоедеми призначають адреналін (0,1 %) 0,3 мл підшкірно.

7. Призначити ікатибант, селективний антагоніст B2-рецепторів брадикініну, 3 мл (30 мг) підшкірно в ділянку живота; додаткову ін'єкцію (30 мг) може бути виконано з інтервалом у 6 годин, але не більше трьох ін'єкцій протягом 24 годин; плазмовий інгібітор C1-естерази (20 МО/кг) успішно застосовують при спадковій і ангіотензинперетворювальній ферментзалежній ангіоедемі.

8. Проводити підтримувальну терапію.

Інші тромболітики і сонотромболізіс

1. Переваги внутрішньовенного введення дефіброгенезуючих і фібринолітичних агентів, окрім альтеплази і тенектеплази, не доведено, і тому їх використання поза клінічними випробуваннями не рекомендується. (III; не рекомендується; B-R)

2. Оскільки немає доказів переваги або рівноцінності ефекту внутрішньовенного струминного введення 0,4 мг/кг тенектеплази порівняно з альтеплазою, цей варіант можна розглядати як альтернативний для пацієнтів з невеликими неврологічними порушеннями без істотної внутрішньочерепної оклюзії. (IIb; B-R)

3. Використання сонотромболізісу як ад'ювантної терапії з проведенням внутрішньовенного тромболізісу не рекомендується. (III; не рекомендується; B-R)

4. Якщо є протипоказання до застосування альтеплази, може бути розглянуто питання про проведення внутрішньоартеріального тромболізісу у ретельно відібраних пацієнтів, починаючи протягом 6 годин після початку інсульту, проте наслідки є невідомими. (IIb; C-EO).

Механічна тромбектомія

1. Пацієнтам, які відповідають критеріям застосування альтеплази, рекомендується проводити її введення, навіть якщо розглядається питання про виконання механічної тромбектомії. (I; A)

2. У процесі розгляду питання про виконання механічної тромбектомії пацієнти, які отримували альтеплазу, не потребують оцінки клінічної відповіді на її введення. (III; шкода; B-R)

3. Механічна тромбектомія з використанням стент-ретривера є показаною пацієнтам, які відповідають усім нижчезазначеним критеріям: 1) оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна від 0 до 1; 2) патологічна оклюзія внутрішньої сонної артерії або M1-сегмента середньої мозкової артерії; 3) вік ≥ 18 років; 4) величина оцінки за шкалою NIHSS ≥ 6 ; 5) результат комп'ютерно-томографічної оцінки ASPECTS ≥ 6 ; 6) лікування може бути розпочато (пункція стегнової артерії) протягом 6 годин від початку симптомів. (I; A)

4. Механічна тромбектомія з використанням стент-ретривера також може бути застосованою для пацієнтів з патологічною оклюзією M2- або M3-сегмента середньої мозкової артерії за умови, що вони відповідають іншим критеріям, але переваги цього підходу не визначено. (IIb; B-R)

5. Механічна тромбектомія з використанням стент-ретривера також може бути застосованою для пацієнтів з патологічною оклюзією передніх мозкових, хребетних, базилярної або задніх мозкових артерій за умови, що вони відповідають іншим критеріям, але переваги цього підходу не визначено. (IIb; C-EO)

6. Механічна тромбектомія з використанням стент-ретривера також може бути доцільною для пацієнтів із величиною передінсультної оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна > 1 , результатом комп'ютерно-томографічної оцінки ASPECTS < 6 або величиною оцінки за шкалою NIHSS < 6 і патологічною оклюзією внутрішньої сонної артерії або проксимального M1-сегмента середньої мозкової артерії за умови, що вони відповідають іншим критеріям, але переваги цього підходу не визначено. (IIb; B-R)

7. Для відібраних пацієнтів з гострим ішемічним інсультом протягом 6—16 годин з останнього відомого моменту до настання симптомів, при оклюзії великої судини басейну сонної артерії за умови, що вони відповідають іншим критеріям, рекомендується проводити механічну тромбектомію. (I; A)

8. Технічним завданням механічної тромбектомії відповідно до модифікованої шкали відновлення перфузії при ішемічному інсульті (mTICI) є досягнення 2b/3 результату ангіографічного дослідження для максимізації сприятливого клінічного результату. (Ib; B-R)

9. Механічну тромбектомію рекомендується проводити за допомогою стент-ретриверів. (I; A)

10. Допускається використання інших, окрім стент-ретриверів, пристроїв, але вибір останніх є пріоритетним. (IIb; B-R)

11. Використання спрямного катетера для проксимального балона або великого катетера з периферичним доступом є більш прийнятним, ніж одного провідникового шийного катетера в поєднанні зі стент-ретриверами. (IIa; C-LD)

12. Використання допоміжних засобів, зокрема і внутрішньоартеріальний тромболізис, може бути доцільним для досягнення mTICI 2b/3 ангіографічного результату. (IIb; C-LD)

13. Ендоваскулярна терапія при тандемній оклюзії (як екстракраніальних, так і внутрішньочерепних артерій під час тромбектомії) є доцільною. (IIb; B-R)

14. При виборі методу анестезії під час ендоваскулярної терапії доцільно керуватися результатами індивідуальної оцінки ризику, технічними та іншими характеристиками процедури. (IIa; B-R)

15. Під час механічної тромбектомії доцільно підтримувати артеріальний тиск на рівні менш ніж 180/105 мм рт. ст. і утримувати його ще 24 години. (IIa; B-R)

16. При механічній тромбектомії з успішною реперфузією доцільно підтримувати артеріальний тиск на рівні менш ніж 180/105 мм рт. ст. (IIb; B-R).

Антитромбоцитарна терапія

1. При гострому ішемічному інсульті призначення ацетилсаліцилової кислоти рекомендується протягом 24—48 годин з його початку. Для пацієнтів, які отримували альтеплазу внутрішньовенно, призначення ацетилсаліцилової кислоти зазвичай відкладають до 24 годин, але рішення про його застосування може бути розглянуто, з огляду на супутні обставини, що визначають істотну вигоду. Однак такий варіант є джерелом істотного ризику. (I; A)

2. Не рекомендується розглядати застосування ацетилсаліцилової кислоти як альтернативне лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, якщо вони відповідають критеріям внутрішньовенного введення альтеплази або виконання механічної тромбектомії. (III: не рекомендується; B-R)

3. Для визначення ефективності застосування тирофібану і ептіфібатиду потрібні подальші дослідження. (IIb; B-R)

4. Застосування антагоністів глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів при гострому ішемічному інсульті є потенційно небезпечним і не рекомендовано. (III: небезпечно; B-R)

5. У пацієнтів з малим інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія (аспірин і клопідогрель) протягом 21 дня, розпочата не пізніше 24-х годин, може бути корисна для ранньої вторинної профілактики інсульту в період до 90 днів після розвитку симптомів (IIa; B-R)

6. Не рекомендується застосовувати тикагрелор (додатково до ацетилсаліцилової кислоти) під час інтенсивної терапії при малому інсульті. (III: не рекомендується; *B-R*).

Антикоагулянти

1. Під час лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом екстрена антикоагуляційна терапія з метою запобігання ранньому рецидивуванню інсульту, зупинення погіршення неврологічних симптомів або поліпшення результатів після лікування — не рекомендується. (III: не рекомендується; *A*)

2. Клінічна користь термінової антикоагуляції у пацієнтів з важким іпсилатеральним стенозом внутрішньої сонної артерії, який призвів до ішемічного інсульту, не встановлена. (*IIb; B-NR*)

3. Безпеку і користь короткочасної антикоагулянтної терапії при неоклюзійному, екстракраніальному внутрішньопросвітному тромбозі у пацієнтів з інсультом не визначено. (*IIb; C-LD*)

4. На сьогодні можливість застосування аргатробану, дабігатрану або інших інгібіторів тромбіну як лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом потребує подальших клінічних досліджень. (*IIb; B-R*)

5. Безпеку і користь застосування інгібіторів фактору згортання Ха при ішемічному інсульті не визначено, потрібні подальші дослідження. (*IIb; C-LD*).

Гемодилуція, вазодилататори і гемодинамічна аугментація

1. Під час лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не рекомендується гемодилуція через гіперволемію. (III: не рекомендується; *A*)

2. Призначення введення альбуміну в високих дозах під час лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не рекомендується. (III: не рекомендується; *A*)

3. Призначення судинорозширювальних засобів, як-от пентоксифілін, під час лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не рекомендується. (III: не рекомендується; *A*)

4. Нині обладнання для аугментації мозкового кровотоку під час лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом може бути використано винятково в рамках клінічних досліджень. (*IIb; B-R*).

Інші види терапії

Нині немає фармакологічних або нефармакологічних методів лікування з передбачуваною нейропротективною дією, які продемонстрували б ефективність у поліпшенні результатів після ішемічного інсульту, і, отже, не рекомендуються. (III: не рекомендується; *A*)

Профілактичне застосування антибіотиків при ішемічному інсульті не рекомендується. (III: не рекомендується; *B-R*)

Сьогодні не встановлена клінічна користь і ефективність екстреної або термінової КЕА (каротидна ендартеректомія) при клінічних показаннях і візуалізаційних ознаках невеликого вогнища інфаркту з великою територією (пенумбра) скомпрометованого мозкового кровотоку внаслідок критичного стенозу або оклюзії внутрішньої сонної артерії, або в разі розвитку гострого неврологічного дефіциту після КЕА, при якому підозрюється гострий тромбоз в місці операції. (IIb; *B-NR*)

Для пацієнтів з нестабільним неврологічним статусом (наприклад, при інсульті) ефективність невідкладної або екстреної КЕА не встановлено. (IIb; *B-NR*)

Застосування траскраніальної короткохвильової інфрачервоної лазерної терапії під час лікування гострого ішемічного інсульту не рекомендується. (III: не рекомендується; *B-R*).

Заходи контролю стану пацієнтів та догляду

Дисфагія

1. Перед годуванням доцільно ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком аспірації. (IIa; *C-LD*)

2. Рекомендується, щоб скринінг дисфагії проводив логопед. (IIa; *C-LD*)

3. Інструментальна оцінка при високій ймовірності аспірації є доцільною для перевірки — є вона або немає і уточнення фізіологічних причин дисфагії під час вибору лікувального підходу. (IIa; *B-NR*)

4. Вибір методу інструментальної оцінки функції ковтання (оптоволоконна ендоскопія, відеофлюороскопія і под.) залежить тільки від доступності та іншого в індивідуальній ситуації. (IIb; *C-LD*).

Харчування

1. Ентеральне харчування при гострому ішемічному інсульті слід починати протягом перших 7 днів. (I; *B-R*)

2. При дисфагії на ранніх стадіях інсульту (протягом перших 7 днів) для годування доцільно встановлювати назогастральні трубки, а у пацієнтів з очікуваною тривалою дисфагією (понад 2—3 тижні) — черезшкірні гастростоми. (IIa; *C-EO*)

3. Введення до раціону харчових добавок є доцільним при високому ризику недоїдання. (IIa; *B-R*)

4. Для зниження ризику розвитку пневмонії після інсульту доцільно ввести протокол гігієни порожнини рота. (IIb; *B-NR*).

Профілактика тромбозу глибоких вен

1. У знерухомлених пацієнтів для зниження ризику тромбозу глибоких вен, якщо немає протипоказань, рекомендується застосовувати переривчасту пневмокомпресію додатково до стандартної терапії (ацетилсаліцилова кислота і гідратація). (I; B-R)

2. Переваги профілактичного підшкірного введення гепарину (нефракціонованого або низькомолекулярного) у знерухомлених пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не визначено. (IIb; A)

3. Під час проведення антикоагуляції переваги профілактичного застосування нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину не встановлено. (IIb; B-R)

4. При ішемічному інсульті не слід застосовувати еластичні компресійні панчохи. (III: шкідливо; B-R).

Контроль стану депресії

1. Призначення ретельного дослідження для виявлення постінсультної депресії рекомендовано, але оптимальні терміни не визначено. (I; B-NR)

2. Якщо немає протипоказань — при постінсультній депресії призначають антидепресанти і проводять контроль ефективності лікування. (I; B-R).

Інші заходи з догляду за пацієнтом

Розміщення постійних катетерів сечового міхура пов'язано з ризиком розвитку інфекцій сечовивідних шляхів. (III: шкідливо; C-LD)

У період госпіталізації рекомендується регулярно проводити огляд шкірних покривів з об'єктивною оцінкою ризику, наприклад, за шкалою Брайдена. (I; C-LD)

Рекомендується звести до мінімуму або усунути тertia шкіри, зменшити тиск на її поверхню, забезпечивши при цьому відповідну опору, уникати надмірного зволоження і сухості, підтримувати достатній рівень живлення шкіри. Також рекомендується регулярне оброблення, високий рівень гігієни і використання спеціальних матраців і подушок для інвалідних колясок і сидінь до відновлення мобільності пацієнтів. (I; C-LD)

Якщо буде потреба, пацієнтам і членам їх сімей доцільно залучити ресурси паліативної допомоги. Опікунам може знадобитися допомога в прийнятті пацієнт-орієнтованого рішення під час розгляду обсягу лікарських втручань або обмежень в догляді з урахуванням прогнозу захворювання. (IIa; C-EO).

6. Реабілітація

Терапевтична оцінка

Рекомендується усім пацієнтам з інсультом надавати формальну оцінку активності їхнього повсякденного життя і дій з самообслуговування, комунікаційних здібностей та функціональної мобільності (бажано протягом 48 годин) та проводити аналіз специфічних функціональних обмежень кожного пацієнта на різних рівнях за Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF, WHO, 2018). У таблиці 4 наведено приклади стандартизованих інструментів оцінки постінсультних пацієнтів у період реабілітації за функціональними рівнями ICF.

Таблиця 4. Стандартизовані інструменти для оцінювання стану постінсультних пацієнтів у період реабілітації

| Будова тіла / функції | Активність | Залучення |
|--|--|--|
| Ковтання | Шкала ADL | |
| Шкала оцінки функції ковтання (GUSS) | Індекс Бартел Незалежний індекс неврологічної та геріатричної реабілітації (SINGER) | |
| Сила м'язів: Індекс Мотрі-сайті (MI), Шкала медичної дослідної ради (MRC), динамометр | Ковтання: Богенхаузенська шкала оцінки дисфагії (BODS) | Діяльність: Канадська шкала продуктивності праці (COPM) |
| М'язовий тонус: Модифікована шкала спастичності Ашворта (MAS), шкала Тард'є, кутометр | Тулуб: Тест на утримання верхньої частини тіла (ТСТ) Баланс: тест на рівновагу (шкала балансу Берга, BBS) | Якість життя: Неспецифічний опитувальник для оцінювання якості життя пацієнта (SF-36) |
| Мобільність: гоніометрія | Здатність рухатися: Категорії здатності цілеспрямовано рухатися (FAC), 10-метровий тест (максимальна ходьба), тест вставання зі стільця та ходьби з підрахунком часу («Встань і йди» — Timed Up and Go, TUG) | Реінтеграція у домашніх умовах: Опитувальник для оцінювання реінтеграції у нормальне життя (RNL) |
| Психічні функції: Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA) | Функції руки/зап'ястку: Тест «коробка та кубики», тест із дев'ятьма отворами та стрижнями, тест рухомої активності руки (ARAT) | |

Результати оцінки повинні бути враховані під час планування обсягу подальшого догляду. (I; B-NR).

Фаза невідкладного лікування та мобілізації

Рекомендується, щоб ранній період реабілітації пацієнтів з інсультом здійснювала мультидисциплінарна команда фахівців. (I; A)

Занадто рання мобілізація пацієнтів (24 години) з початку інсульту може знизити ймовірність успішного результату через три місяці. (III: шкідливо; B-R).

Фаза тренувань та реабілітації

Є чимало терапевтичних заходів, які були оцінені для широкого спектра симптомомкомплексів та можуть використовуватися індивідуально для кожного пацієнта залежно від фізичних, емоційних, моторних та когнітивних здібностей.

Таблиця 5. Терапевтичні заходи для застосування в період реабілітації пацієнтів, що перенесли інсульт

| Терапевтичні заходи | Класи та рівні доказовості |
|--|----------------------------|
| Верхні кінцівки | |
| Тренування, орієнтоване на зап'ясток/руку | I, A |
| Активні та пасивні вправи для кінцівок (рання фаза) | III, C |
| Лікування рухом, індукованим обмеженням (СИМТ) | I, A |
| Ментальний тренінг, оцінка рухових навичок | II, B |
| Дзеркальна терапія | II, B |
| Функціональна електростимуляція, стимуляційна електроміографія | I, A |
| Повторювана транскраніальна магнітна стимуляція або транскраніальна мікрополяризація | II, B |
| Силові тренування, якщо збережені моторні функції | II, B |
| Двобічне тренування рук у тяжких пацієнтів | III, C |
| Акустичний аналіз ритмічних структур | III, C |
| Роботизована терапія | II, A |
| Віртуальна реальність як допоміжний метод | I, B |
| Груповий тренінг | III, C |
| Плечовий біль | |
| Превентивні методи: стратегії сумісного захисту, позиціонування, електрична стимуляція | II, B |
| Знеболювання: легка мобілізація та розтягування | II, B |

| Терапевтичні заходи | Класи та рівні доказовості |
|--|----------------------------|
| Баланс | |
| Тренування, орієнтоване на баланс (активне/пасивне) | I, A |
| Мультисенсорне тренування балансу | II, A |
| Тренування балансу із застосуванням платформи для аналізу тиску та з візуальним контролем | II, A |
| Груповий тренінг | II, B |
| Вправи на біговій доріжці з обважнювачами | II, B |
| Вправи для попередження падінь | II, B |
| Гімнастика тайцзицюань, гідротерапія, домашнє тренування | III, C |
| Ходьба | |
| Тренування, орієнтоване на ходьбу | I, A |
| Вправи на біговій доріжці з/без обважнювачів | I, A |
| Роботизована терапія для поліпшення ходьби, якщо змога, із застосуванням функціональної електростимуляції у лежачих хворих | II, B |
| Ритмічна акустична стимуляція | II, C |
| Силові тренування для пацієнтів із легким, помірним ступенем тяжкості стану | II, B |
| Функціональна електростимуляція, в разі потреби — з біологічним зворотним зв'язком | II, B |
| Віртуальна реальність як допоміжний метод | II, B |
| Ментальний тренінг, оцінка рухових навичок, груповий тренінг | II, B |
| Додаткова допомога: гомілкоступові ортези, допоміжні засоби для ходьби | II, B |
| Активність у повсякденному житті | |
| Цілеспрямоване тренування | I, A |
| Адаптація до особистого середовища, допоміжні заходи | III, GCP |
| Стратегічний, психологічний тренінг, вправи з використанням зовнішніх стимулів | III, GCP |
| Сімейне консультування та навчання, програми самопомоги | II, B |
| Серцево-судинна витривалість | |
| Пацієнти зі стабільним станом, які не мають протипоказань: тренування на серцево-судинну витривалість (тричі на тиждень), можливо з клінічним моніторингом | II, B |

| Терапевтичні заходи | Класи та рівні доказовості |
|---|----------------------------|
| Спастичність | |
| Позиціонування, активне чи пасивне тренування мобільності, розтягування | III, C |
| Засоби фіксації (в індивідуальних випадках) | III, C |
| Ботулінічний токсин при симптоматичних ознаках фокальної спастичності згідно з міжнародними керівництвами | IA |
| Дисфагія | |
| Рання оцінка можливості ковтання, у разі виявлених порушень — ретельна оцінка функції ковтання | II, B |
| Адаптація та контроль харчування | II, B |
| Відновна або компенсаторна терапія порушень ковтання | II, B |
| Консультації пацієнтів та їхніх родичів | II, B |
| Ігнорування | |
| Експлоративна психотерапія | II, B |
| Тренінг вібраціями та електростимуляцією | II, B |
| Афазія | |
| Комунікативний тренінг | II, B |
| Тренінг, якщо є специфічні розлади | II, B |
| Невербальна компенсація | GCP |
| Апраксія | |
| Робота з жестами | GCP |
| Тренування активності у повсякденному житті | GCP |

Примітка: GCP — рекомендація належної клінічної практики

Рекомендується, щоб оцінку залишкового дефіциту у пацієнтів, які перенесли гострий інсульт, виконував клініцист, який має досвід реабілітації у відповідній ситуації. (I; C-LD)

Рекомендується, щоб пацієнти, які перенесли інсульт, проходили реабілітацію такої інтенсивності і на такому рівні, які є сумірними з очікуваною вигодою і переносимістю. (I; B-NR).

Фармакотерапія

Ефективність флуоксетину або інших селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну для поліпшення рухової відповіді достовірно не встановлено. (IIb; C-LD)

Застосування церебролізину в/в 30 мл/добу якомога швидше (від 24—72 годин після інсульту) і якщо добре переноситься — протягом 21 дня додатково до реабілітації. (Ib; B-NR).

7. Лікування при тяжких ускладненнях

Набряк мозочка і головного мозку

1. Вентрикулостомія є рекомендованою при обструктивній гідроцефалії після інфаркту головного мозку. Потреба виконання попутної або подальшої декомпресійної краніотомії залежить від розміру інфаркту, неврологічного стану, ступеня компресії мозку та ефективності лікування. (I; C-LD)

2. Декомпресійна субокципітальна краніотомія з розкриттям твердої мозкової оболонки є рекомендованою при інфаркті мозочка, який призводить до погіршення неврологічних симптомів, незважаючи на максимальний медикаментозний вплив. Якщо є показання і у випадку, якщо це не пов'язано з додатковим ризиком, лікування при обструктивній гідроцефалії рекомендується проводити одночасно з вентрикулостомією. (I; B-NR)

3. Рекомендується інформувати членів сім'ї пацієнта з інфарктом мозочка про ймовірність позитивного результату завдяки субокципітальній краніотомії, що дасть змогу полегшити прийняття рішення про її виконання. (IIb; C-LD)

4. Пацієнти з великим супратенторіальним інфарктом є схильними до високого ризику ускладнень, як-от набряк мозку і підвищений внутрішньочерепний тиск. Тому обговорення варіантів лікування і можливих результатів з пацієнтами або їхніми опікунами рекомендується проводити оперативно. У прийнятті консенсусних рішень з приводу прогнозу захворювання і обмежень у виборі втручань рекомендовано пацієнт-орієнтований підхід. (I; C-EO)

5. У перші дні після інсульту у пацієнтів з обширним інфарктом мозку треба проводити лікування, спрямоване на зниження ризику набряку, і здійснювати ретельний моніторинг ознак неврологічного погіршення. При високому ризику злякисного набряку мозку слід розглянути доцільність швидкого переведення цих пацієнтів в нейрохірургічну клініку. (I; C-LD)

6. Пацієнтам віком понад 60 років з однобічним інфарктом басейну середньої мозкової артерії при погіршенні неврологічної симптоматики протягом 48 годин, незважаючи на медикаментозну терапію, рекомендується виконати декомпресійну краніотомію з розкриттям твердої мозкової оболонки, оскільки це дає змогу знизити смертність майже на 50 % і поліпшити результати подальшої реабілітації. (IIa; A)

7. Як критерій відбору пацієнтів для виконання декомпресійної краніотомії на сьогодні рекомендується розглядати синдром зниження рівня свідомості, зумовленого набряком мозку. (IIa; A)

8. Осмотична терапія у пацієнтів з постінфарктним набряком мозку є рекомендованою у разі погіршення клінічної картини. (IIa; C-LD)

9. Короткочасна м'яка гіпервентиляція (цільовий рівень $PaCO_2 = 30\text{—}34$ мм рт. ст.) у пацієнтів з гострим важким неврологічним порушенням внаслідок набряку мозку є рекомендованою як перехідна терапія. (IIa; C-EO)

10. При ішемічному набряку головного мозку або мозочка не рекомендується застосування гіпотермії або похідних барбітурової кислоти. (III: не рекомендується; B-R)

11. Через відсутність доказів ефективності та підвищення потенційного ризику інфекційних ускладнень не рекомендується застосовувати кортикостероїди (зазвичай призначають у високих дозах) під час лікування пацієнтів з набряком головного мозку і підвищеним внутрішньочерепним тиском при ішемічному інсульті. (III: шкода; A).

Судомний синдром

При рекурентних судомах після інсульту рекомендоване лікування є таким самим, як при судомах, зумовлених іншими неврологічними причинами, а протисудомні засоби рекомендується підбирати індивідуально. (I; C-LD)

Профілактичне застосування протисудомних засобів не рекомендується. (III: не рекомендується; BR).

8. Профілактика вторинних наслідків інсульту

Візуалізація мозку

1. Стандартне використання магнітно-резонансної томографії для всіх пацієнтів з гострим ішемічним інсультом є економічно недоцільним і не рекомендується для початкової діагностики або планування лікування. (III: не рекомендується; B-NR)

2. Магнітно-резонансна томографія може бути корисна в окремих випадках для отримання додаткової інформації, проте її вплив на результати не визначено. (IIb; C-EO).

Візуалізація судин

1. Для пацієнтів без втрати функціональної спроможності (оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна 0—2) з гострим ішемічним інсультом в басейні сонної артерії, при якому показано виконання каротидної ендартеректомії або стентування, неінвазивна візуалізація шийних судин має бути виконана протягом 24 годин з моменту надходження до клініки. (I; B-NR)

2. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом не рекомендується планувати профілактичне лікування за результатами стандартної комп'ютерно-томографічної ангіографії і магнітно-резонансної ангіографії, що проводять з метою виявлення стенозу або оклюзії внутрішньочерепних артерій. (III: не рекомендується; A)

3. Для окремих пацієнтів з гострим ішемічним інсультом планування профілактичного лікування за результатами стандартної комп'ютерно-томографічної ангіографії і магнітно-резонансної ангіографії може бути корисним, але його ефективність не визначено. (IIb; C-EO).

Дослідження функції серця

1. Моніторинг функції серця може виявити фібриляцію й інші серйозні аритмії, що потребують екстрених втручань. Рекомендується виконувати моніторинг серцевої діяльності, принаймні протягом перших 24 годин з моменту надходження пацієнта до клініки. (I; B-NR)

2. Клінічну вигоду тривалого моніторування функції серця після гострого ішемічного інсульту не визначено. (IIb; B-R)

3. Для окремих пацієнтів тривале моніторування функції серця після гострого ішемічного інсульту може бути корисним для отримання додаткової інформації при плануванні подальшого профілактичного лікування, однак його вплив на результати не визначено. (IIb; C-EO)

4. Стандартна ехокардіографія для всіх пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в процесі планування подальшого профілактичного лікування є недоцільною і не рекомендується. (III: не рекомендується; B-NR)

5. Стандартна ехокардіографія може бути доцільною для окремих пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в процесі планування подальшого профілактичного лікування. (IIb; B-R).

Рівень холестерину

1. Для пацієнтів, які не перебувають на інтенсивній статинотерапії, при ішемічному інсульті, що може мати атеросклеротичне походження, регулярне визначення рівня холестерину не рекомендується. (III: не рекомендується; B-R)

2. Вимірювання рівня холестерину в крові у пацієнтів з ішемічним інсультом, що може мати атеросклеротичне походження, за умови, що вони дотримуються оптимального режиму статинотерапії, може бути корисним при призначенні інгібіторів пропротеїнконвертази 9-го субтилізину-кексинового типу з метою зниження смертності від інфаркту міокарду, інсульту і серцево-судинних захворювань. (IIb; B-R).

Інші методи оцінки для профілактики вторинних наслідків інсульту

1. Стандартний скринінг на гіпергомоцистеїнемію при нещодавно перенесеному ішемічному інсульті не застосовують. (III: не рекомендується; *C-EO*)

2. Стандартний скринінг на наявність антифосфоліпідних анти-тіл у пацієнтів з ішемічним інсультом не рекомендується, якщо немає інших проявів антифосфоліпідного синдрому і є альтернативне пояснення ішемічної події, як-от атеросклероз, каротидний стеноз або фібриляція передсердь. (III: не рекомендується; *C-LO*)

3. Не рекомендується проводити скринінг обструктивного апное уві сні для пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт. (III: не рекомендується; *B-R*).

Антитромботична терапія

1. Для пацієнтів з некардіоеMBOLІЧНИМ гострим ішемічним інсультом рекомендується застосовувати антитромбоцитарні засоби замість пероральної антикоагулянтної терапії з метою зниження ризику повторного інсульту й інших серцево-судинних подій. (I; A)

2. Для пацієнтів з некардіоеMBOLІЧНИМ гострим ішемічним інсультом додаткові переваги від збільшення дози прийнятої ацетилсаліцилової кислоти або вибір на користь іншого антитромбоцитарного засобу не встановлено. (IIb; *B-R*)

3. Для пацієнтів з некардіоеMBOLІЧНИМ гострим ішемічним інсультом перехід від антитромбоцитарної терапії до застосування варфарину з метою профілактики вторинного інсульту є клінічно невігідним. (III: не рекомендується; *B-R*)

4. Вибір антитромбоцитарного засобу при ранній профілактиці вторинних наслідків у пацієнтів з некардіоеMBOLІЧНИМ гострим ішемічним інсультом має бути оптимізованим з урахуванням індивідуального ризику, вартості, переносимості, відносної ефективності та інших клінічних характеристик. (I; *C-EO*)

5. Для пацієнтів з ішемічним інсультом, фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця застосування додаткових антитромбоцитарних засобів разом з пероральними антикоагулянтами з метою зниження ризику ішемічних серцево-судинних та цереброваскулярних подій не має певної клінічної користі. Нестабільна стенокардія та стентування коронарної артерії є особливими обставинами, при яких може бути призначено подвійну антитромбоцитарну/пероральну антикоагулянтну терапію. (IIb; *C-LO*)

6. Для більшості пацієнтів з гострим ішемічним інсультом після коригування фібриляції передсердь доцільним є призначити

пероральну антикоагулянтну терапію протягом 4—14 днів після появи неврологічних симптомів. (IIa; B-NR)

7. Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та геморагічною трансформацією питання про початок або відновлення антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії розглядають залежно від конкретного клінічного перебігу та провідних симптомів. (IIb; B-NR)

8. Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і диссекцією сонних або хребетних артерій при встановлених повторюваних церебральних ішемічних подіях, що не піддаються лікуванню, користь стентування не визначено. (IIb; C-LD).

Статинотерапія

1. Призначення статинів пацієнтам з гострим ішемічним інсультом, які в минулому приймали статини, є доцільним. (IIa; B-R)

2. Статинотерапію високої інтенсивності рекомендовано пацієнтам молодшим за 75 років, якщо є атеросклеротична серцево-судинна патологія, як терапію першої лінії. (I; A)

3. Якщо є протипоказання до застосування високоінтенсивної статинотерапії, якщо це припустимо, пацієнтам з атеросклеротичною серцево-судинною патологією призначають статинотерапію середньої інтенсивності. (I; A)

4. Для пацієнтів з атеросклеротичною серцево-судинною патологією віком понад 75 років доцільно перед призначенням статинотерапії оцінити переваги та можливі ризики несприятливих ефектів, взаємодію з іншими засобами та побажання самих пацієнтів. Доцільно і далі застосовувати статинотерапію у пацієнтів з відомою переносимістю. (IIb; C-EO).

Реваскуляризація сонних артерій

Коли реваскуляризація є показаною з метою профілактики вторинних наслідків у пацієнтів з малим інсультом без втрати функціональної спроможності (оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна 0—2), оптимальний час для її виконання — від 48 годин до 7 днів від початку події. (IIa; B-NR).

Припинення куріння

1. Всім пацієнтам-курцям, які перенесли гострий ішемічний інсульт, наполегливо рекомендується кинути курити. (I; C-EO)

2. Припиненню куріння сприяють консультування, замісне застосування продуктів нікотину і лікарські засоби. (I; A)

3. Для пацієнтів-курців з гострим ішемічним інсультом рекомендується почати інтенсивну поведінкову терапію в клініці. (IIa; B-R)

4. Пацієнтам-курцям з гострим ішемічним інсультом може бути призначений вареніклін. (IIb; B-R)

5. Втручання для пацієнтів-курців з гострим ішемічним інсультом можуть містити фармакологічні і поведінкові методи, спрямовані на припинення куріння. (IIb; B-R)

6. Пацієнтам, які перенесли гострий ішемічний інсульт, рекомендується уникати пасивного куріння. (IIa; B-R).

Освіченість з питань інсульту

Рекомендується підвищувати обізнаність пацієнтів з інсультом про їхнє захворювання. Пацієнти повинні бути проінформовані, з можливістю обговорити вплив захворювання на їхнє життя. (I; C-EO).

Індикатори ефективності лікування

- Повна стабілізація життєво важливих функцій (дихання, центральна гемодинаміка, оксигенація, водно-електролітний баланс, вуглеводний обмін).

- Немає неврологічних ускладнень (набряк головного мозку, судомний синдром, гостра оклюзійна гідроцефалія, крововилив в зону інфаркту, дислокація), що підтверджено даними нейровізуалізації (КТ, МРТ).

- Немає соматичних ускладнень (пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоемболії глибоких вен нижніх кінцівок, пролежні, пептичні виразки, інфекції сечовивідних шляхів та ін.)

- Нормалізація лабораторних показників (загальний аналіз крові, сечі, коагулограма).

- Нормалізація біохімічних показників: рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, глюкози крові з досягненням цільових величин.

- Нормалізація артеріального тиску з досягненням цільових величин до 5—7 дня перенесеного інсульту.

- Відновлення кровотоку стенозованої (оклюзованої) судини, яке підтверджене результатами ангиографічних досліджень (церебральна ангиографія) та ультразвуковими методами (ультразвукова доплерографія екстракраніальних судин, транскраніальна доплерографія).

Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування:

- мінімізація неврологічного дефіциту;
- відновлення повсякденної незалежності і, якщо змога, працездатності.

Шкала оцінки тяжкості інсульту NIHSS

| Тест | Критерії оцінки | Кількість балів |
|------|--|--|
| 1A | Рівень свідомості | 0 Реагує швидко 1 Сомноленція 2 Сопор, загальмованість 3 Кома/не реагує |
| 1B | Відповіді на запитання (2) | 0 Правильно відповів на обидва запитання 1 Правильно відповів на одне запитання 2 Не дав жодної правильної відповіді |
| 1C | Виконання команд (2) | 0 Правильне виконання обох команд 1 Правильно виконано одну команду 2 Не виконано правильно |
| 2 | Окорохові реакції (рух очних яблук у горизонтальному напрямку) | 0 Нормальні рухи 1 Частковий параліч 2 Повний параліч |
| 3 | Дослідження полів зору | 0 Норма 1 Часткова геміанопсія 2 Повна геміанопсія 3 Двобічна геміанопсія |
| 4 | Функції лицьового нерва | 0 Норма 1 Помірна слабкість м'язів обличчя 2 Часткова слабкість м'язів обличчя 3 Частковий однобічний параліч |
| 5 | Рухові функції верхніх кінцівок, окремо правої і лівої | 0 Немає дрейфу 1 Дрейф до 10 с утримання 2 Нездатність утримувати кінцівку 3 Неподолання сили тяжіння 4 Немає руху |
| 6 | Рухові функції нижніх кінцівок, окремо правої і лівої | 0 Немає дрейфу 1 Дрейф до 5 с утримання 2 Нездатність утримання до 5 с 3 Неподолання сили тяжіння 4 Немає руху |
| 7 | Координація рухів | 0 Немає атаксії 1 Атаксія однієї кінцівки 2 Атаксія двох кінцівок |
| 8 | Дослідження чутливості | 0 Не втрачена 1 Втрата середнього ступеня тяжкості 2 Тяжка втрата чутливості |

Продовження таблиці

| Тест | Критерії оцінки | Кількість балів |
|------|---------------------------------------|--|
| 9 | Функції мовлення | 0 Норма 1 Помірна афазія 2 Афазія тяжкого ступеня 3 Мутизм або повна афазія |
| 10 | Артикуляція мовлення | 0 Норма 1 Дизартрія середнього ступеня 2 Тяжка дизартрія |
| 11 | Сприйняття: згасання або не-уважність | 0 Порушень немає 1 Втрата однієї сенсорної модальності 2 Втрата більш ніж однієї модальності |

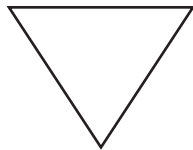
Визначення тяжкості інсульту за балами згідно з NIHSS

| | |
|-------------|----------------------------|
| ≤ 5 балів | Легкий інсульт |
| 6—13 балів | Інсульт середньої тяжкості |
| 14—20 балів | Тяжкий інсульт |
| > 20 балів | Дуже тяжкий інсульт |

Список використаної літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 602 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2014 року № 34».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
3. Austrian Guideline of Neurorehabilitation after stroke Reference: Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier — Update, Neurologisch. 2018. Suppl. 3/2018. URL: https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf.
4. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018 / J.M. Boulanger, M.P. Lindsay, G. Gubitz [et al.] // International Journal of Stroke. 2018. Vol. 13(9). P. 949—984. DOI: 10.1177/1747493018786616 journals.sagepub.com/home/wso.
5. Executive Summary Evidence based review of stroke rehabilitation (EBRSR) 19th Edition / R. Teasell, J. Iruthayarajah, M. Saikaley, M. Longval. 103 p. URL: https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/materials/protocols/EBRSR-Executive-Sum-1-21.pdf.
6. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson, [et al.] on behalf of the American Heart Association Stroke Council // Stroke. 2019. Vol. 50; No. 12: e344–e418. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
7. Heart & Stroke. Quality of stroke care in Canada technical report 2017 (internal document); data based on heart & stroke analysis of CIHI NACRS, DAD and NRS, 2003—2016, 2017.
8. Hemiplegic Upper Extremity Rehabilitation. In: Stroke Rehabilitation Clinician Handbook. 2020. URL: <http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Intro.pdf>.
9. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management / National Guideline Centre (UK). London : National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019 May. PMID: 31211538.
10. Upper Extremity Motor Rehabilitation interventions, EBRSR Chapter 10. Canadian Partnership for Stroke Recovery. URL: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/chapter%2010_version%2019.pdf.

КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги
хворим на епілепсію
(дорослим та дітям



Укладачі:

Танцура Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, науковий керівник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків

Дубенко Андрій Євгенійович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Пилипець Олена Юріївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Третьяков Дмитро Володимирович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Мар'єнко Лідія Борисівна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник Львівського обласного протиепілептичного центру, м. Львів

Костюк Костянтин Романович, доктор медичних наук, керівник відділу функціональної нейрохірургії та неромодуляції ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Харитонов Володимир Ігорович, лікар-психіатр дитячий, лікар-невролог дитячий, завідувач відділення Територіального медичного об'єднання «Психіатрія» у місті Києві, м. Київ

Літовченко Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології і дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, віцепрезидент Української протиепілептичної ліги, м. Харків

Коростій Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, м. Харків

Рецензент:

Stanislav Groppa, President of Moldavian League Against Epilepsy; Vice-rector on research activity, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"; Head of neurology and neurosurgery department, Director of National Center of Epileptology, Academician of Academy of Sciences of Moldova; MD, PhD, Professor (Станіслав Гроппа, Президент Молдовської протиепілептичної ліги, проректор з наукової роботи державного університету медицини та фармації «Николае Тестемітану», завідувач кафедри неврології та нейрохірургії, директор національного центру епілептології, академік Академії наук Молдови, доктор медичних наук, професор)

Перелік скорочень

- АКТГ — адренкортикотропний гормон
- АЛТ — аланінамінотрансфераза
- АСТ — аспаратамінотрансфераза
- ЕЕГ — електроенцефалографія
- ЕКГ — електрокардіографія
- ЗОЗ — заклад охорони здоров'я
- МД — медична допомога
- МКХ-10 — Міжнародна класифікація хвороб, десятий перегляд
- МРТ — магнітно-резонансна томографія
- ПЕП — протиепілептичний препарат
- ЦНС — центральна нервова система
- IgM, IgG — імуноглобуліни
- ILAE — International League Against Epilepsy (Міжнародна протиепілептична ліга)
- NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, Велика Британія)

Розділ 1

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим, хворим на епілепсію

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дорослих (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276);

Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. NICE Guidance. 2012. Last updated: 11 February 2020.

2. Визначення патології (коди) відповідно до МКХ-10

Епілепсія — G40

Локалізована (фокальна, парціальна) ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми з судомними нападами з фокальним початком (G40.0)

Локалізована (фокальна, парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з простими парціальними нападами (G40.1)

Локалізована (фокальна, парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з комплексними парціальними судомними нападами (G40.2)

Генералізована ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми (G40.3)

Інші види генералізованої епілепсії та епілептичних синдромів (G40.4)

Особливі епілептичні синдроми (G40.5)

Напади *grand mal* неуточнені (з малими нападами [*petit mal*] або без них) (G40.6)

Малі напади (*petit mal*) неуточнені без нападів *grand mal* (G40.7)

Інші уточнені форми епілепсії (G40.8)

Епілепсія неуточнена (G40.9)

Когнітивні та мнестичні розлади внаслідок епілепсії (F02.803)

Психотичні розлади внаслідок епілепсії (F05.12; F05.82; F05.92)

Психічні розлади внаслідок ураження або дисфункції головного мозку (епілепсії) (F06.02; F06.12; F06.22; F06.302; F06.322; F06.63; F06.83)

Специфічні розлади особистості та поведінки внаслідок епілепсії (F07.83).

3. Умови надання допомоги (амбулаторної, стаціонарної, показання до госпіталізації)

Починати лікування пацієнтів з епілепсією можна лише коли є впевненість в тому, що напади є епілептичними.

Якщо у пацієнта було два і більше епілептичних напади, треба починати лікування протиепілептичними препаратами (ПЕП).

Якщо у пацієнта виявлена етіологія розвитку епілепсії, встановлений діагноз або симптоматика відповідає діагностичним критеріям, треба вживати заходів, що спрямовані на усунення етіологічного чинника (якщо це можливо) хірургічним або терапевтичним втручанням, яке має бути проведено навіть при ефективному лікуванні ПЕП. Пошук етіологічних чинників епілепсії не варто припиняти після початку лікування за допомогою ПЕП, навіть у разі його успішності.

Розвиток лише одного епілептичного нападу робить неодмінним застосування цього діагностичного стандарту і потребує диференційованого підходу до початку лікування ПЕП (табл. 1).

З огляду на високий ризик виникнення повторного епілептичного нападу, протиепілептичну терапію треба призначати після першого неспровокованого епілептичного нападу, якщо у пацієнта:

— є неврологічний дефіцит;

— на електроенцефалограмі є безсумнівна епілептична активність;

— ризик ймовірного повторного епілептичного нападу є неприйнятним, а користь від лікування перевищує ризики і можливу шкоду після оцінення соціальних, емоційних і особистісних наслідків рецидиву епілептичного нападу і самого лікування;

— за допомогою методів нейровізуалізації виявлено *структурне ураження головного мозку, яке є епілептогенним*;

— є дебют епілепсії з епілептичного статусу.

Лікування епілепсії проводять тільки в спеціалізованих лікарняних закладах: неврологічних, а за показаннями — в психіатричних

Таблиця 1. Препарати вибору залежно від типу епілептичного нападу

| Тип нападу | Перша лінія терапії | Друга лінія терапії | Можливе застосування |
|---|---|---|--|
| Білатеральні тоніко-клонічні (тонічні, клонічні) <i>Генералізовані тоніко-клонічні (тонічні, клонічні)</i> | Вальпроат Ламотриджин Леветирацетам | Карбамазепін Окскарбазепін Фенобарбітал Топірамат Зонісамід | Прегабалін Клоназепам Фенітоїн |
| Міоклонічні | Вальпроат Топірамат Леветирацетам | Клоназепам | Ламотриджин Пірацетам Фенобарбітал |
| Абсанси | Вальпроат | Клоназепам Ламотриджин Топірамат Леветирацетам | Топірамат Бензодіазепіни |
| Фокальні з і без порушення свідомості <i>Парціальні прості і складні</i> | Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Окскарбазепін Леветирацетам | Фенітоїн Прегабалін Габапентін Зонісамід | Фенобарбітал Клоназепам |
| Фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні <i>Вторинно генералізовані</i> | Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Окскарбазепін Леветирацетам | Фенітоїн Прегабалін Габапентін Зонісамід | Фенобарбітал Клоназепам |
| Недиференційовані | Вальпроат Ламотриджин Леветирацетам | Ламотриджин Зонісамід | Клоназепам Фенобарбітал |

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом трьох років. У разі неефективності першого ПЕП як монотерапії призначають інший препарат першої лінії вибору у вигляді монотерапії. Для цього введення другого препарату починають з низької дози, яку повільно збільшують до терапевтичної, і лише потім поступово відмінюють перший неефективний ПЕП. При ефективності терапевтичних доз другого ПЕП його також призначають тривало і безперервно — протягом трьох років. До нього додають препарат першої або другої лінії вибору, можлива комбінація раніше призначених ПЕП або одного з них з будь-яким препаратом першої або другої лінії вибору, з урахуванням їхніх фармакокінетичних

і фармакодинамічних взаємодій. Дози препаратів мають бути не нижче терапевтичних. У разі неефективності терапії двома ПЕП підбирають далі схеми — спочатку з двох, а потім з трьох ПЕП, які ефективні для лікування того чи того типу нападів. Комбінації більше трьох ПЕП вважають неефективними через неможливість оцінити їх взаємодію з неминучим накопиченням побічних дій.

Лікування має бути тривалим, безперервним, адекватним до типу нападів та форми епілепсії і таким, що досягає контролю над нападами, або максимально зменшує їх частоту з мінімальними побічними діями ПЕП. Неефективність терапевтичних заходів є показанням до оцінення можливості хірургічного лікування.

Показання для стаціонарного лікування:

Початок епілептичних нападів, або невизначених пароксизмальних станів, частота й важкість яких є загрозливою для пацієнта.

Істотне почастішання епілептичних нападів або посилення їх важкості.

Розвиток епілептичного статусу.

Розвиток серйозних ускладнень протиепілептичної терапії.

Розвиток психічних та поведінкових розладів.

Стаціонарне лікування хворих на епілепсію необхідно проводити в неврологічних та психіатричних стаціонарах, а якщо є показання — і в нейрохірургічних.

4. Програма діагностики (та додаткові методи, які використовують якщо є атипова, коморбідна та інша симптоматика)

Метою діагностики є встановлення діагнозу «епілепсія», типів епілептичних нападів та форми епілепсії, а також — етіології захворювання, клінічно важливих коморбідних станів.

Діагностику епілепсії проводять тільки в спеціалізованих неврологічних закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). До психіатричних ЗОЗ скеровують тільки пацієнтів, що мають значущі психотичні порушення, в усіх інших випадках лікування епілепсії проводить лікар-невролог із залученням психіатра за медичними показаннями.

Для діагностики та диференціальної діагностики епілептичних та неепілептичних пароксизмальних станів лікуючий невролог/психіатр має використовувати сучасні нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні методи досліджування, а також мати змогу консультувати пацієнта в інших спеціалістів для виключення неепілептичного характеру пароксизмальних порушень та діагностики низки супутніх патологічних станів.

Особливості збирання анамнезу

Обставини виникнення першого (та інших) нападів.

Анамнез життя (по змозі, зокрема і ранній анамнез), зареєстровані в анамнезі пологова травма або інша важка патологія центральної нервової системи (ЦНС) в ранньому дитинстві; пароксизмальні стани в дитячому віці: фебрильні судоми, інші порушення свідомості; чи є в анамнезі втрата або порушення свідомості; немотивовані фобії та психомоторне збудження, особливо уночі, пароксизмальні рухові розлади, транзиторні порушення мовлення, енурез.

Обставини життя і праці (контакт з токсичними чинниками, підвищений ризик травмування та ін.).

Сімейний анамнез (чи є пароксизмальні порушення у рідних).

Поглиблене неврологічне дослідження в динаміці.

ЕЕГ (фоновий запис не менше як 20 хвилин з наступними функціональними пробами — фотостимуляція, фоностимуляція, гіпервентиляція), відео-ЕЕГ-моніторинг, якщо немає змоги отримати достатню кількість даних під час рутинної ЕЕГ.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (не менше ніж 1,5 Тл із застосуванням тонких E — 1 мм безперервних зрізів в коронарній проекції перпендикулярно до осі гіпокампа у режимах T1- і T2-зважені зображення (T1-, T2-weighted images, WI) та режимі із пригніченням сигналу від рідини (FLAIR) або зображення протонної щільності).

ЕКГ-моніторинг при підозрі на кардіогенні пароксизми.

Дослідження плазмоконцентрації ПЕП в крові.

Ультразвукове транскраніальне доплерографічне дослідження слід проводити в каротидному і базилярному басейнах з адекватними функціональними навантаженнями.

Психодіагностичне та нейропсихологічне обстеження.

Лабораторні методи обстеження: загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів глюкози, кальцію, калію і натрію, аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінаміно-трансферази (АЛТ), білірубину, креатиніну, лужної фосфатази, гамма-глутаматтрансферази, білкових фракцій, сечовини, амілази.

Вірусологічне та імунологічне дослідження (за показаннями) — кров, ліквор (імуноферментний аналіз антитіл, імуноглобуліни IgM, IgG, полімеразна ланцюгова реакція — віруси герпесу, Епштейн — Барр, цитомегаловірус, краснуха, кір).

Показники гормонального статусу (після консультації ендокринолога, якщо є потреба), генетичне консультування.

5. Чинники та групи ризику

На сьогодні немає переконливих доказів, які підтверджують ефективність рекомендацій щодо ролі способу життя і профілактики в розвитку і лікуванні епілепсії, але, на думку експертів, до заходів первинної профілактики належать рекомендації щодо способу життя, адекватне лікування та профілактика захворювань та станів, що можуть призвести до розвитку або клінічної маніфестації епілепсії; уникнення чинників, що провокують порушення функцій ЦНС: надлишкове вживання алкоголю та інші інтоксикації, порушення режиму роботи і відпочинку, порушення режиму сну, а також своєчасне й адекватне лікування інших захворювань та травм ЦНС та низки соматичних захворювань.

Групи ризику не виокремлюють.

6. Програма лікування

Основним методом лікування епілепсії є фармакологічне лікування протиепілептичними препаратами — рівень доказовості *A*.

Модифікація способу життя з униканням чинників, що підсилюють епілептогенез, — рівень доказовості *B*.

Психотерапію та психоосвіту можна застосовувати, але — рівень доказовості *C*.

Фармакологічне лікування психіатричних наслідків епілепсії можливе за показаннями — рівень доказовості *B* або *C*.

7. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

Контроль нападів, відсутність психопатології, відсутність неврологічної та психіатричної інвалідизації, соціальна адаптація.

8. Тривалість лікування

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало, в терапевтичних дозах, протягом трьох років. У разі неефективності першого ПЕП як монотерапії призначають інший препарат першої лінії вибору у вигляді монотерапії. Для цього введення другого препарату починають з низької дози, яку повільно збільшують до терапевтичної, і лише потім поступово відмінюють перший неефективний ПЕП. При ефективності терапевтичних доз другого ПЕП його також призначають тривало і безперервно — протягом трьох років.

Питання відміни ПЕП є вкрай складним клінічним завданням, яке можна вирішувати тільки у високоспеціалізованому закладі.

Перед прийняттям рішення про можливу відміну ПЕП треба обстежити хворого з обов'язковим довготривалим ЕЕГ-дослідженням та повторенням МРТ на апараті з максимальними діагностичними можливостями. Оцінюючи ймовірність рецидиву, крім даних ЕЕГ та МРТ, слід брати до уваги кількість ПЕП, що приймає пацієнт, тривалість ремісії, тип нападу та наявність нападів після призначення ПЕП.

Збіг морфологічного та епілептогенного вогнищ ставить під сумнів можливість та доцільність відміни ПЕП у пацієнта. Якщо дорослий пацієнт перебуває у довготривалій ремісії, з ним варто провести відповідну бесіду про ризики зниження дози та можливої відміни ПЕП. Тривалість ремісії має бути не менш як два роки, але питання зниження дози ПЕП для його подальшої відміни доцільно ставити через 3—5 років контролю нападів і тільки якщо немає інших симптомів епілепсії. Слід зазначити, що ані рекомендації ILAE, ані жодні національні рекомендації не містять чітких показань для відміни ПЕП, а також алгоритму такої відміни. Зменшувати дозу та відмінити ПЕП слід під контролем ЕЕГ-дослідження. У разі погіршення показників при ЕЕГ-дослідженні в процесі відміни лікування треба зупинити відміну. З пацієнтом погоджують план, відповідно до якого у разі рецидиву нападів слід відмінити останнє зниження дози та звернутися по медичну допомогу. У разі поновлення нападів вже після відміни ПЕП треба відновити лікування — призначити ті самі дози, які пацієнт приймав до відміни, але слід бути готовим до того, що не в усіх клінічних випадках така терапевтична тактика дасть потрібний результат, тобто може знадобитися подальший підбір схеми терапії ПЕП.

9. Критерії якості лікування

Ефективність лікування епілепсії оцінюють, насамперед, зменшенням частоти нападів у пацієнтів, і метою терапії епілепсії є досягнення контролю нападів за допомогою призначення одного або декількох ПЕП, без розвитку їхніх побічних дій. Якщо немає змоги досягти повного контролю нападів, треба прагнути до максимально можливого скорочення їх частоти. Крім частоти нападів, варто також зважати на динаміку психопатологічних симптомів.

10. Ймовірні побічні реакції та ускладнення

Під час вибору ПЕП першої лінії варто пам'ятати про найчастіші побічні дії, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж епілептичні напади. Призначаючи ПЕП, слід пам'ятати,

що тільки препарати вальпроєвої кислоти і топірамат діють на всі типи нападів, тоді як карбамазепін і фенітоїн можуть спровокувати або зробити частішими абсанси і міоклонічні напади. Ламотриджин може спричинити або ускладнити перебіг міоклонічних нападів. Карбамазепін, фенітоїн, габапентін і прегабалін показали свою ефективність тільки у пацієнтів з парціальними нападами з або без вторинної генералізації.

Призначення фенобарбіталу та клоназепаму може спровокувати розвиток атонічних нападів.

Крім цього всі протиепілептичні препарати мають побічні дії, які треба брати до уваги під час вибору ПЕП в клінічних ситуаціях, коли їхня ефективність — однакова (див. табл. 1).

Найчастішими ускладненнями некомпенсованої епілепсії є епілептичний статус, розвиток психіатричних симптомів різного ступеня важкості та розвиток вторинної фармакорезистентності.

11. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Пацієнти з епілепсією потребують диспансерного спостереження за такими стандартами.

Консультація фахівця, що спостерігає, — один раз на три місяці.

ЕЕГ-обстеження — не рідше як один раз на 6 місяців.

МРТ головного мозку — один раз на 1—3 роки.

Консультація невролога і/або психіатра — один раз на рік, залежно від спеціальності лікаря, що спостерігає пацієнта.

Лабораторна діагностика — один раз на 6—12 місяців: аналіз крові клінічний — гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів; аналіз сечі клінічний; біохімічний аналіз крові — електроліти, білок, сечовина, трансамінази, лужна фосфатаза, креатинін.

Контроль з боку пацієнта або опікуна за частотою нападів, у разі неможливості повної ремісії — ведення щоденника нападів.

Контроль з боку пацієнта або опікуна за регулярністю прийняття ПЕП.

Можливість швидкого звернення по медичну допомогу у разі погіршення стану здоров'я.

12. Реабілітаційні заходи

Санаторне лікування — у разі потреби.

Епілепсія не потребує санаторного лікування, але не є протипоказанням для санаторного лікування супутніх захворювань, які потребують санаторного лікування.

13. Етапність надання медичної допомоги

Дебют хвороби (підозра на епілепсію, первинна діагностика), поновлення нападів після ремісії

Первинна медична допомога (МД): обов'язкові дослідження — збирання анамнезу; клінічне обстеження; вимірювання артеріального тиску; загальний аналіз крові, визначення рівня глюкози в крові; ЕКГ; скерування до лікаря-спеціаліста ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу.

Вторинна МД, амбулаторний етап: обов'язкові дослідження — збирання анамнезу; клінічне неврологічне обстеження; лабораторна діагностика (загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кальцію, АСТ, АЛТ, білірубіну, креатиніну, лужної фосфатази, електролітів, білка, сечовини, амілази, молочної кислоти); скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД; додаткові (за показаннями) — консультації лікарів-спеціалістів — психіатра, офтальмолога, ендокринолога, психолога.

Третинна МД, амбулаторний етап: обов'язкові дослідження — збирання анамнезу; клінічне неврологічне обстеження; лабораторна діагностика — біохімічний аналіз крові з визначенням гамма-глутаматтрансферази, церулоплазміну; ЕЕГ; МРТ; визначення вмісту ПЕП у крові (в разі поновлення нападів після ремісії); додаткові дослідження (за показаннями) — лабораторна діагностика (нейрогенетичні, вірусологічні, імуноферментні дослідження); консультації лікаря-нейрохірурга, лікаря-генетика. *Лікування:* підбір, початок/корекція медикаментозного лікування. Контроль ефективності лікування. Скерування на диспансерне спостереження до лікаря-невролога ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Якщо є показання за результатами обстеження на амбулаторному етапі (істотне почастішання нападів і/або посилення їх важкості, є тяжкі неврологічні і/або соматичні захворювання, вагітність, є в неврологічному статусі симптоматика і/або клінічно важливі психічні порушення, неефективність протиепілептичного лікування, клінічно значущі відхилення в результатах лабораторних досліджень, побічні дії ПЕП, виявлені під час нейровізуалізації патологічні зміни, що можуть потребувати нейрохірургічного втручання, актуальна гостра неврологічна патологія, що могла спричинити напад: енцефаліт, менінгіт, гостра енцефалопатія, черепно-мозкова травма, електролітні порушення, гострий мозковий інсульт, вживання або відміна психотропних речовин та ін.) — ***госпіталізація***.

Третинна МД, стаціонарний етап: тривалий моніторинг артеріального тиску, ЕКГ, ЕЕГ-моніторинг, МРТ-дослідження на апараті

з напругою магнітного поля не менш як 1,5 Тл, ультразвукове транскраніальне доплерографічне дослідження, МРТ в ангиографічному режимі, отоневрологічне обстеження, поглиблене ендокринологічне обстеження, психологічне і психодіагностичне (патопсихологічне, нейропсихологічне) обстеження. *Лікування:* підбір, початок/корекція медикаментозного лікування. Контроль ефективності лікування. Скерування на диспансерне спостереження до лікаря-невролога ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Стан стійкої ремісії

Первинна МД: психоосвітня робота з пацієнтом та його родичами; формування прихильності до лікування.

Вторинна та третинна МД: диспансерне спостереження (чотири рази на рік): клінічна діагностика, обов'язкові методи досліджування (лабораторна діагностика — один раз на 6—12 місяців: аналіз крові клінічний — гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів; аналіз сечі клінічний — білок, глюкоза, мікроскопія; біохімічний аналіз крові — електроліти, білок, сечовина, трансамінази, лужна фосфатаза, креатинін, вміст фолієвої кислоти. ЕЕГ-обстеження — не рідше як один раз на 6 місяців. МРТ головного мозку — один раз на 1—3 роки); консультації спеціалістів (невролога і/або психіатра — один раз на рік, залежно від спеціальності лікаря, що спостерігає пацієнта; консультація нейрохірурга у випадку візуалізації морфологічного вогнища в дебюті епілепсії); спостереження змінення морфологічного вогнища під час проведення динамічного МРТ-дослідження у пацієнтів з довготривалою епілепсією; фармакорезистентність епілепсії; корекція підтримувальної терапії; моніторинг побічних дій лікарських препаратів та профілактика ускладнень фармако-терапії; визначення вмісту ПЕП у крові (у разі неефективності терапії, появи клінічно значущих побічних дій ПЕП, при вагітності та плануванні вагітності — обов'язково; бажано — при переведенні на іншу комерційну форму препарату, істотній зміні маси тіла, переведенні на політерапію, приєднанні коморбідного захворювання); рекомендації щодо режиму та поведінки.

Фармакорезистентна епілепсія

Первинна МД: збирання анамнезу, клінічне обстеження, скерування до лікаря-спеціаліста ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу.

Вторинна МД: амбулаторний етап: збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД.

Третинна МД: збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, ЕЕГ, МРТ, визначення вмісту ПЕП в крові. Консультація нейрохірурга.

Лікування: корекція лікування протиепілептичними препаратами.

Визначення показань до стаціонарного лікування (розвиток епілептичного статусу або серії нападів; істотне почастивання епілептичних нападів або посилення їх важкості; розвиток серйозних ускладнень протиепілептичної терапії; розвиток психотичної симптоматики та психотичного розладу; розвиток «особливих станів свідомості», розвиток та прогресування непсихотичних психічних синдромів — деменції, депресії, тривожного розладу тощо).

Визначення показань до нейрохірургічного лікування — прогресний перебіг захворювання, усе більша частота і тяжкість епілептичних нападів, прогресування психічного розладу; наявне вогнищеве структурне ураження головного мозку різного генезу, яке залучене в епілептогенез.

Ускладнення протиепілептичної терапії

Первинна МД — надання невідкладної допомоги (якщо є потреба), скерування у ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Вторинна МД, амбулаторний етап — оцінювання важкості ускладнень, якщо є потреба — стаціонарне лікування (*див.* вище), оцінювання потреби скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД, для вирішення питання щодо змінення схеми ПЕП в амбулаторних чи стаціонарних умовах.

Третинна МД, амбулаторний етап — корекція схеми ПЕП; *стаціонарний етап* — при симптомах інтоксикації, що тривають далі, — госпіталізація у ЗОЗ, що надає третинну МД.

Епілептичний статус

Первинна МД, вторинна МД, амбулаторний етап: екстрена медична допомога на догоспітальному етапі; екстрена госпіталізація у стаціонар ЗОЗ, що надає вторинну МД (палату інтенсивної терапії) або відділення/палату реанімації.

Вторинна МД, стаціонар (палата інтенсивної терапії або відділення/палата реанімації): ЕЕГ-дослідження, ЕКГ, комплекс обстежень, потрібний для призначення інтенсивної терапії, спільне спостереження невролога та реаніматолога-анестезіолога.

Визначення показань до подальшого лікування у стаціонарі ЗОЗ, що надає третинну МД (розвиток статусу у пацієнта без епілепсії в анамнезі, невстановлена причина статусу, тривалість його більш ніж 60 хвилин, неможливість проведення адекватних реанімаційних заходів, доцільність подальшого нейрохірургічного лікування).

14. Перелік фармакологічних препаратів, які показані для лікування пацієнтів з епілепсією

Протиепілептичні препарати

Кислота вальпроєва 500—3000 мг/добу; карбамазепін 400—2000 мг/добу; фенобарбітал (бензобарбітал) 60—240 мг/добу; фенітоїн 100—700 мг/добу; ламотриджин 100—800 мг/добу; топірамат 100—1000 мг/добу; клоназепам 2—8 мг/добу; габапентин 1200—4800 мг/добу; прегабалін 150—600 мг/добу; леветирацетам 1000—4000 мг/добу; окскарбазепін 300—2400 мг/добу; зонісамід 300 — 500 мг/добу. — **Рівень доказовості — А.**

Препарати для лікування психічних та поведінкових розладів при епілепсії

Антипсихотики — оланзапін 5—25 мг/добу; рисперидон 0,5—6 мг/добу; кветіапін 500—600 мг/добу; амісульприд 50—800 мг/добу. **Рівень доказовості — С.**

Антидепресанти — сертралін 25—100 мг/добу; циталопрам 10—40 мг/добу; пароксетин 10—30 мг/добу; есциталопрам 5—20 мг/добу; венлафаксин 75—225 мг/добу. **Рівень доказовості С.**

Снодійні — зопіклон 3,75—15 мг/добу; золпідем 5—10 мг/добу; залеплон 5—10 мг/добу. **Рівень доказовості — В.**

Препарати для лікування епілептичного статусу

Діазепам до 60 мг/добу; вальпроєва кислота до 4000 мг/добу внутрішньовенно крапельно (струминно — не більше ніж 500 мг одноразово); можливо проведення внутрішньовенного наркозу — тіопентал, натрію оксибутират, пропофол (за винятком кетаміну); можливо використання засобів для інгаляційного наркозу; профілактика й лікування кардіореспіраторних, вегетативних, метаболічних і системних ускладнень. **Рівень доказовості — В.**

Якщо є показання, може бути застосовано загальноприйняту дезінтоксикаційну терапію, десенсибілізацію, противірусну терапію, протинабрякову терапію.

Розділ 2

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям, хворим на епілепсію

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дітей, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276;

Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. NICE Guidance. 2012. Last updated: 11 February 2020.

2. Визначення патології (коди) відповідно до МКХ-10

Епілепсія — G40

Локалізована (фокальна, парціальна) ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми з судомними нападами з фокальним початком (G40.0)

Локалізована (фокальна, парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з простими парціальними нападами (G40.1)

Локалізована (фокальна, парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з комплексними парціальними судомними нападами (G40.2)

Генералізована ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми (G40.3)

Інші види генералізованої епілепсії та епілептичних синдромів (G40.4)

Особливі епілептичні синдроми (G40.5)

Напади *grand mal* неуточнені (з малими нападами [*petit mal*] або без них) (G40.6)

Малі напади (*petit mal*) неуточнені без нападів *grand mal* (G40.7)

Інші уточнені форми епілепсії (G40.8)

Епілепсія неуточнена (G40.9)

Когнітивні та мнестичні розлади внаслідок епілепсії (F02.803)

Психотичні розлади внаслідок епілепсії (F05.12, F05.82, F05.92)

Психічні розлади внаслідок ураження або дисфункції головного мозку (епілепсії) (F06.02, F06.12, F06.22, F06.302, F06.322, F06.63, F06.83)

Специфічні розлади особистості та поведінки внаслідок епілепсії (F07.83).

3. Умови надання допомоги (амбулаторної, стаціонарної, показання до госпіталізації)

Починати лікування пацієнтів з епілепсією можна тільки коли є впевненість в тому, що напади є епілептичними.

Якщо у пацієнта було два і більше епілептичних нападів, треба починати лікування протиепілептичними препаратами (ПЕП).

Якщо у пацієнта виявлена етіологія розвитку епілепсії, встановлений діагноз або симптоматика відповідає діагностичним критеріям МКХ, треба вживати заходів, що спрямовані на усунення етіологічного чинника (якщо це можливо) хірургічним або терапевтичним втручанням, яке має бути проведено навіть при ефективному лікуванні ПЕП. Пошук етіологічного чинника епілепсії не варто припиняти після початку лікування за допомогою ПЕП, навіть у разі його успішності.

Розвиток лише одного епілептичного нападу робить неодмінним застосування цього діагностичного стандарту і потребує диференційованого підходу до початку лікування ПЕП (табл. 1).

З огляду на високий ризик виникнення повторного епілептичного нападу, протиепілептичну терапію треба призначати після першого неспровокованого епілептичного нападу, якщо у пацієнта:

— є неврологічний дефіцит;

— на електроенцефалограмі є безсумнівна епілептична активність;

— ризик ймовірного повторного епілептичного нападу є неприйнятним, а користь від лікування перевищує ризики і можливу шкоду, після оцінення соціальних, емоційних і особистісних наслідків рецидиву епілептичного нападу і самого лікування;

— за допомогою методів нейровізуалізації виявлено структурне порушення головного мозку, яке є епілептогенним;

— дебют епілепсії з епілептичного статусу.

Лікування епілепсії проводять **тільки в спеціалізованих дитячих лікарняних закладах**: неврологічних, а за показаннями — в психіатричних.

Таблиця 1. Препарати вибору залежно від типу епілептичного нападу

| Тип нападу | Перша лінія терапії | Друга лінія терапії | Можливе застосування |
|---|---|---|----------------------------|
| Білатеральні тоніко-клонічні (тонічні, клонічні) <i>Генералізовані тоніко-клонічні (тонічні, клонічні)</i> | Вальпроат Ламотриджин Леветирацетам | Карбамазепін Окскарбазепін Фенобарбітал Топірамат Зонісамід | Клоназепам Фенітоїн |
| Абсанси | Вальпроат Етосукцимід* | Ламотриджин Леветирацетам Клоназепам | Топірамат |
| Міоклонічні | Вальпроат Леветирацетам | Топірамат | Клоназепам |
| Фокальні з і без порушення свідомості <i>Парціальні прості і складні</i> | Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Окскарбазепін Леветирацетам | Фенітоїн Прегабалін Габапентін Зонісамід | Фенобарбітал Клоназепам |
| Фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні <i>Вторинно генералізовані</i> | Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Окскарбазепін Леветирацетам | Фенітоїн Прегабалін Габапентін Зонісамід | Фенобарбітал Клоназепам |
| Недиференційовані | Вальпроат Ламотриджин Леветирацетам | Ламотриджин Зонісамід | Клоназепам Фенобарбітал |

Примітка. * — Препарат не зареєстрований в Україні, але міжнародними протоколами лікування епілепсії у дітей рекомендований як один з препаратів вибору при цих формах епілепсії і типі нападів. Його можна використовувати у разі фармакорезистентності епілепсії за згоди батьків (офіційних представників) дитини

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом трьох років. У разі неефективності першого ПЕП як монотерапії призначають інший препарат першої лінії вибору у вигляді монотерапії. Для цього введення другого препарату починають з низької дози, яку повільно збільшують до терапевтичної, і тільки потім поступово відмінюють перший неефективний ПЕП. При ефективності терапевтичних доз другого ПЕП його також призначають тривало і безперервно протягом трьох років. Якщо у пацієнта на першій монотерапії частота та тяжкість нападів суттєво знижує якість соціального функціонування, то можна переводити на лікування одночасно двома ПЕП.

У разі неефективності монотерапії другим ПЕП переводити на приймання третього препарату як монотерапії можна тільки при дуже низькій частоті нападів. Зазвичай переводять на терапію двома ПЕП. З перших двох препаратів обирають той, який був ефективнішим і краще переносився хворим. До нього додають препарат першої або другої лінії вибору, можлива комбінація раніше призначених ПЕП, або одного з них, з будь-яким препаратом першої або другої лінії вибору, з урахуванням їхніх фармакокінетичних і фармакодинамічних взаємодій. Дози препаратів мають бути не нижче терапевтичних.

У разі неефективності терапії двома ПЕП підбирають далі схеми — спочатку з двох, а потім з трьох ПЕП, які ефективні для лікування того чи того типу нападів. Комбінації більше трьох ПЕП вважають неефективними через неможливість оцінити їх взаємодію з неминучим накопиченням побічних дій.

Лікування епілепсії повинно бути тривалим, безперервним, адекватним до типу нападів та форми епілепсії і таким, що досягає контролю над нападами, або максимально зменшує їхню частоту з мінімальними побічними діями ПЕП. Неефективність терапевтичних заходів є показанням до оцінки можливості хірургічного лікування.

При формах епілепсій, притаманних дитячому віку, **препаратами вибору є такі:**

Сидром Отахара:

1 лінія: АКТГ* або сінактен Депо*, вігабатрин*, вальпроати, топірамаат;

2 лінія: барбітурати.

Інфантильні спазми:

1 лінія: вігабатрин*, АКТГ* або сінактен-Депо*;

2 лінія: вальпроати, піридоксин.

Синдром Драве:

1 лінія: вальпроати, топірамаат;

2 лінія: клоназепам.

!!! Протипоказані: карбамазепін, ламотриджин.

Синдром Дуза:

1 лінія: вальпроати, клоназепам, топірамаат;

2 лінія: ламотриджин, леветирацетам.

Синдром Леннокса — Гасто:

1 лінія: вальпроати, клоназепам;

2 лінія: ламотриджин, топірамаат.

Синдром Ландау — Клеффнера:

1 лінія: вальпроати, топірамаат;

2 лінія: ламотриджин, леветирацетам.

Синдром псевдо-Леннокса:

1 лінія: вальпроати, леветирацетам;

2 лінія: клоназепам, ламотриджин, топірамат.

Доброякісна епілепсія з центроскроневими піками, синдром Панайотопулоса, синдром Гасто:

1 лінія: вальпроати, карбамазепін, окскарбазепін;

2 лінія: леветирацетам.

Фебрильні судоми:

Прості — для довготривалого лікування ПЕП не призначають; *при підвищенні температури тіла* — жарознижуючі препарати, *при тривалих судомач* (більше ніж 10 хвилин) — бензодіазепіни.

Комплексні (якщо є несприятливі ознаки перебігу) — призначають довготривале лікування за допомогою ПЕП: у дітей раннього віку — барбітурати, в більш старшому віці — вальпроати або леветирацетам. *При підвищенні температури тіла* — тактика така ж, як при простих фебрильних судомач.

Крім типу нападів та форми епілепсії на вибір ПЕП впливають чинники, *пов'язані з препаратом* (дозозалежні побічні дії, ідіосинкратичні побічні реакції, хронічні токсичні реакції, тератогенність, фармакокінетика, форма випуску) та *пов'язані з пацієнтом* — стать, вік, супутні захворювання та їх терапія, розлади ковтання.

Показання для стаціонарного лікування:

Початок епілептичних нападів або невизначених пароксизмальних станів, частота й важкість яких є загрозовою для пацієнта.

Істотне почастішання епілептичних нападів або посилення їх важкості.

Розвиток епілептичного статусу.

Розвиток серйозних ускладнень протиепілептичної терапії.

Розвиток психічних та поведінкових розладів.

Стаціонарне лікування хворих на епілепсію необхідно проводити в дитячих неврологічних та психіатричних стаціонарах, а якщо є показання — і в нейрохірургічних.

4. Програма діагностики (та додаткові методи, які використовують якщо є атипова, коморбідна та інша симптоматика)

Метою діагностики є встановлення діагнозу «епілепсія», типів епілептичних нападів та форми епілепсії, а також — встановлення етіології захворювання, клінічно важливих коморбідних станів. Діагностику епілепсії проводять *тільки в спеціалізованих неврологічних закладах охорони здоров'я. До психіатричних ЗОЗ скеровують тільки пацієнтів, що мають істотні психотичні порушення,*

в усіх інших випадках лікування епілепсії проводить лікар-невролог дитячий із залученням лікаря-психіатра дитячого за медичними показаннями. Для діагностики та диференціальної діагностики епілептичних та неепілептичних пароксизмальних станів лікар-невролог дитячий, що лікує пацієнта, має використовувати сучасні нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні методи досліджування, а також мати змогу консультувати пацієнта в інших спеціалістів для виключення неепілептичного характеру пароксизмальних порушень та діагностики низки супутніх патологічних станів.

Особливості збирання анамнезу. Обставини виникнення першого (та інших) нападів. Анамнез життя: чи є в анамнезі важка патологія вагітності і пологів з уточненням її характеру (загроза переривання вагітності, резус- або імуноконфлікт, захворювання матері (гострі та хронічні) у період вагітності, стимуляція пологової діяльності, тривалість пологів, пологова травма та/або асфіксія в пологах); оцінка дитини за шкалою Апгар; особливості перебігу раннього неонатального періоду; ранній розвиток дитини (відповідність моторного, мовного та психічного розвитку віковим нормам); чи є у дитини в анамнезі певні стани, як-от фебрильні судоми (з вичерпною їх характеристикою), афективно-респіраторні приступи, інші пароксизмальні порушення (пароксизмальні рухові, мовні та поведінкові розлади, порушення сну (сноходіння, сномовлення, нічні жахи), енурез, енкопрез; перенесені інфекційні захворювання (зокрема — оцінка інфекційного індексу); черепно-мозкові травми, навіть так звані «легкі»; наявна у дитини на тепер або в анамнезі соматична патологія. Сімейний анамнез (чи є в родині родичі з епілепсією, іншими пароксизмальними станами, психічними розладами).

Поглиблене неврологічне дослідження в динаміці.

Електроенцефалографія (ЕЕГ) — фоновий запис не менше ніж 20 хвилин з наступними функціональними пробами: проба «закрити очі — відкрити очі», ритмічна фотостимуляція, гіпервентиляція, якщо дитина розуміє та може виконати відповідні інструкції.

При отриманні сумнівних результатів рутинної ЕЕГ можна проводити ЕЕГ після депривації нічного сну, тривалий відеомоніторинг ЕЕГ, зокрема — під час нічного та/або денного сну.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (не менш як 1,5 Тл із застосуванням тонких Е — 1 мм безперервних зрізів в коронарній проекції перпендикулярно до осі гіпокампа у режимах T1- і T2-зважені зображення (T1-, T2-weighted images, WI) та режим із пригніченням сигналу від рідини (FLAIR) або зображення протонної щільності).

ЕКГ-моніторинг при підозрі на кардіогенні пароксизми.

Дослідження плазмоконтрації ПЕП в крові.

За показаннями: ультразвукове транскраніальне доплерографічне дослідження в каротидному і базилярному басейнах з адекватними функціональними навантаженнями МРТ в ангиографічному режимі.

Психодіагностичне та нейропсихологічне обстеження.

Лабораторні методи обстеження: загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням кількості тромбоцитів і часу згортання крові; біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів глюкози, кальцію, калію і натрію, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину, креатиніну, лужної фосфатази, гамма-глутаматтрансферази, білкових фракцій, сечовини, амілази.

Вірусологічне дослідження (за показаннями): на маркери герпесвірусних інфекцій (вірус герпесу людини 1, 2, 6, 7 типів, цитомегаловірус, вірус Епштейн — Барр; віруси кору та краснухи), з використанням методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції, в крові або у лікворі.

Фармакогенетичне дослідження — визначення поліморфізмів генів системи цитохрому Р450, відповідальних за метаболізм ПЕП.

При підозрі на аутоімунний процес — дослідження рівня анти-тіл до відповідних рецепторів.

Генетичне консультування та генетичне дослідження (якщо є показання).

5. Чинники та групи ризику

На сьогодні немає переконливих доказів, які підтверджують ефективність рекомендацій щодо ролі способу життя і профілактики в розвитку і лікуванні епілепсії, але, на думку експертів, до заходів первинної профілактики належать рекомендації щодо способу життя, адекватне лікування та профілактика захворювань та станів, що можуть призвести до розвитку або клінічної маніфестації епілепсії, уникнення чинників, що провокують порушення функцій ЦНС: порушення режиму сну та відпочинку, приймання певних медикаментозних засобів (з проконвульсивною дією), а також своєчасне й адекватне лікування інших захворювань і травм ЦНС та низки соматичних захворювань.

До груп ризику виникнення епілепсії належать діти з тяжкими антенатальними ураженнями ЦНС, особливо — зі структурними патологічними змінами речовини головного мозку; діти, народжені з екстремально низькою масою тіла; діти зі значною затримкою моторного та/або психомовного розвитку; діти, які перенесли нейроінфекцію; діти з хронічними персистентними вірусними інфекціями; діти, які перенесли черепно-мозкову травму; діти, які мають родичів першої лінії споріднення з епілепсіями.

6. Програма лікування

Основним методом лікування епілепсії є фармакологічне лікування протиепілептичними препаратами — рівень доказовості *A*. Модифікація способу життя з униканням чинників, що підсилюють епілептогенез — рівень доказовості *B*, психотерапію та психоосвіту можна застосовувати, але рівень доказовості *C*, фармакологічне лікування психіатричних наслідків епілепсії можливе за показаннями — рівень доказовості *B* або *C*.

Таблиця 2. Рекомендовані дози основних протиепілептичних препаратів у дітей

| ПЕП | Вік можливого початку застосування | Стартова доза | Підтримувальна доза |
|---------------|--|---|---|
| Ацетазоламід | З народження | 5 мг/кг на добу | 10—20 мг/кг на добу |
| Клоназепам | З народження | 0,01—0,03 мг/кг на добу | 0,1—0,2 мг/кг на добу |
| Карбамазепін | З народження | У віці до 12 років: 10 мг/кг на добу | У віці до 6 років: до 20—30 мг/кг на добу, старшим за 6 років — до 25 мг/кг на добу |
| Габапентин | З 6 років — при політерапії. З 12 років — при монотерапії | У віці 6—12 років: 10—15 мг/кг на добу | 25—35 мг/кг на добу |
| Ламотриджин | З 2 років — при політерапії. З 16 років — при монотерапії. При абсансах можна застосовувати як монотерапію з будь-якого віку | У віці 2—12 років: 0,15 мг/кг на добу з вальпроатами; 0,6 мг/кг на добу з ензим-індукуючими ПЕП | У віці 2—12 років: 1—5 мг/кг на добу (до 200 мг на добу) з вальпроатами; 5—15 мг/кг на добу з ензим-індукуючими ПЕП |
| Леветирацетам | З 1 місяця — при політерапії, з 16 років — при монотерапії | 10 мг/кг на добу | 10—60 мг/кг на добу |
| Оскарбазепін | З 1 місяця — при монотерапії | У віці до 12 років 8—10 мг/кг на добу | У віці до 12 років 30—40 мг/кг на добу |
| Фенобарбітал | З народження | 3—6 мг/кг на добу | 3—6 мг/кг на добу |
| Фенітоїн | З 5 років | 5 мг/кг на добу | 4—8 мг/кг на добу |

| ПЕП | Вік можливого початку застосування | Стартова доза | Підтримувальна доза |
|--------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Топірамат | 3 2 років — при монотерапії | У віці до 12 років 0,5—1 мг/кг на добу | У віці до 12 років 5—9 мг/кг на добу |
| Вальпроєва кислота | 3 народження — при монотерапії | 10—15 мг/кг на добу | 20—30 (40) мг/кг на добу |
| Зонісамід | 3 6 років — при політерапії | 1 мг/кг на добу | 6—8 мг/кг на добу |
| Вігабатрин* | 3 народження | 30—40 мг/кг на добу | 50—100 мг/кг на добу |
| Етосукцимід* | 3 2 років | 5—10 мг/кг на добу | 20—40 мг/кг на добу |

Примітка: * — Препарати, які не зареєстровані на тепер в Україні, але є препаратами першої лінії вибору при певних формах епілепсій. Пацієнтам, старшим за 12 років, призначають дози препаратів, рекомендовані для дорослих.

7. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

Контроль нападів, відсутність психопатології, відсутність неврологічної та психіатричної інвалідизації, соціальна адаптація.

8. Тривалість лікування

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом трьох років. У разі неефективності першого ПЕП як монотерапії призначають інший препарат першої лінії вибору у вигляді монотерапії. Для цього введення другого препарату починають з низької дози, яку повільно збільшують до терапевтичної, і тільки потім поступово відмінюють перший неефективний ПЕП. При ефективності терапевтичних доз другого ПЕП його також призначають тривало і безперервно протягом трьох років.

Питання відміни ПЕП є вкрай складним клінічним завданням, яке можна вирішувати тільки у високоспеціалізованому закладі.

Перед прийняттям рішення про можливу відміну ПЕП треба обстежити хворого з обов'язковим довготривалим ЕЕГ-дослідженням та повторенням МРТ на апараті з максимальними діагностичними можливостями. Оцінюючи ймовірність рецидиву, крім даних ЕЕГ та МРТ, слід брати до уваги кількість ПЕП, що приймає пацієнт, тривалість ремісії, тип нападу та наявність нападів після призначення ПЕП.

Збіг морфологічного та епілептогенного вогнищ ставить під сумнів можливість та доцільність відміни ПЕП у пацієнта. Якщо пацієнт перебуває у довготривалій ремісії, з ним (та батьками дитини) варто провести відповідну бесіду про ризики зниження дози та можливої відміни ПЕП. Тривалість ремісії має бути не менш як два роки, але питання зниження дози ПЕП для його подальшої відміни доцільно ставити через 3—5 років контролю нападів і тільки якщо немає інших симптомів епілепсії. Слід зазначити, що ані рекомендації ILAE, ані жодні національні рекомендації не містять чітких показань для відміни ПЕП, а також алгоритму такої відміни. Зменшення дози та відміну ПЕП слід проводити під контролем ЕЕГ-дослідження. У разі погіршення показників за результатами ЕЕГ-дослідження в процесі відміни лікування — треба призупинити відміну. З батьками дитини погоджують план, відповідно до якого у разі рецидиву нападів слід відмінити останнє зниження дози та звернутися по медичну допомогу. У разі поновлення нападів вже після відміни ПЕП треба відновити лікування — призначити ті самі дози, які пацієнт приймав до відміни, але слід бути готовим до того, що не в усіх клінічних випадках така терапевтична тактика дасть потрібний результат, тобто може знадобитися подальший підбір схеми призначення ПЕП.

9. Критерії якості лікування

Ефективність лікування епілепсії оцінюють, насамперед, зменшенням частоти нападів у пацієнтів, і метою терапії епілепсії є досягнення контролю нападів за допомогою призначення одного або декількох ПЕП без розвитку їхніх побічних дій. Якщо немає змоги досягти повного контролю нападів, треба прагнути до максимального можливого скорочення їх частоти. Крім частоти нападів, варто також брати до уваги динаміку психопатологічних симптомів.

10. Ймовірні побічні реакції та ускладнення

При виборі ПЕП першої лінії треба пам'ятати про найчастіші побічні дії, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж епілептичні напади. Призначаючи ПЕП, варто пам'ятати, що тільки препарати вальпроєвої кислоти і топірамат діють на всі типи нападів, тоді як карбамазепін і фенітоїн можуть спровокувати або зробити частішими абсанси і міоклонічні напади. Ламотриджин може спричинити або ускладнити перебіг міоклонічних нападів. Карбамазепін, фенітоїн, габапентин і прегабалін показали свою ефективність лише у пацієнтів з парціальними нападами з або без вторинної генералізації.

Призначення фенобарбіталу та клоназепаму може спровокувати розвиток атонічних нападів. Крім цього, всі протиепілептичні препарати мають побічні дії, які слід брати до уваги під час вибору ПЕП в клінічних ситуаціях, коли їхня ефективність однакова (див. табл. 1).

Найчастішими ускладненнями некомпенсованої епілепсії є епілептичний статус, розвиток психіатричних симптомів різного ступеня важкості та розвиток вторинної фармакорезистентності.

11. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Пацієнти з епілепсією потребують диспансерного спостереження за такими стандартами.

Консультація фахівця, що спостерігає, — один раз на три місяці.
ЕЕГ-обстеження — не рідше ніж один раз на 6 місяців.

МРТ головного мозку — один раз на 1—3 роки.

Консультація невролога і/або психіатра — один раз на рік залежно від спеціальності лікаря, що спостерігає пацієнта.

Лабораторна діагностика — один раз на 6—12 місяців, а для дітей на початку лікування — частота один раз на 2—3 місяці: аналіз крові клінічний — гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів; аналіз сечі клінічний; біохімічний аналіз крові — електроліти, білок, сечовина, трансамінази, лужна фосфатаза, креатинін.

Контроль з боку батьків (або опікуна) та пацієнта за частотою нападів, у разі неможливості повної ремісії — ведення щоденника нападів.

Контроль з боку батьків (або опікуна) та пацієнта за регулярністю приймання ПЕП.

Можливість швидкого звернення по медичну допомогу у разі погіршення стану здоров'я.

12. Реабілітаційні заходи

Розроблення індивідуальних рекомендацій для батьків та інших членів родин щодо виховання та навчання дітей на ґрунті психодіагностичного та нейропсихологічного обстеження з їх корекцією в процесі динамічного спостереження.

Санаторне лікування — у разі потреби.

Епілепсія не потребує санаторного лікування. Санаторне лікування супутніх розладів можливо після консультації лікаря-невролога дитячого, який спостерігає пацієнта, та отримання його дозволу.

13. Етапність надання медичної допомоги

Дебют хвороби (підозра на епілепсію, первинна діагностика), поновлення нападів після ремісії

Первинна медична допомога (МД): обов'язкові дослідження — збирання анамнезу, клінічне обстеження, вимірювання артеріального тиску, загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням кількості тромбоцитів і часу згортання крові, визначення рівня глюкози в крові, скерування до лікаря-спеціаліста закладу охорони здоров'я, що надає вторинну медичну допомогу.

Вторинна МД, амбулаторний етап: обов'язкові дослідження — збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, лабораторна діагностика (загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня кальцію, АЛТ, АСТ, білірубіну, креатиніну, лужної фосфатази, електролітів, білка, сечовини, амілази, молочної кислоти); скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД; додаткові дослідження (за показаннями) — консультації лікарів-спеціалістів — психіатра, офтальмолога, ендокринолога, психолога.

Третинна МД, амбулаторний етап: обов'язкові дослідження — збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, лабораторна діагностика — біохімічний аналіз крові з визначенням гамма-глутаматтрансферази, церулоплазміну; ЕЕГ; МРТ; визначення вмісту ПЕП у крові (в разі поновлення нападів після ремісії або виникненні побічних дій); додаткові дослідження (за показаннями) — лабораторна діагностика (нейрогенетичні, вірусологічні, імунологічні дослідження), консультування лікарів-спеціалістів: психіатра, нейрохірурга, генетика, ендокринолога, гастроентеролога, нефролога, інфекціоніста, психолога. *Лікування:* підбір, початок/корекція медикаментозного лікування. Контроль ефективності лікування. Скерування на диспансерне спостереження до лікаря-невролога ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Якщо є показання за результатами обстеження на амбулаторному етапі (істотне почастішання нападів і/або посилення їх важкості, наявні тяжкі неврологічні і/або соматичні захворювання, поява нових або наростання наявних неврологічних симптомів і/або клінічно важливих психічних порушень, неефективність протиепілептичного лікування, клінічно значущі відхилення в результатах лабораторних досліджень, побічні дії ПЕП, виявлені під час нейровізуалізації патологічні зміни, що можуть потребувати нейрохірургічного втручання, актуальна гостра неврологічна патологія, що могла спричинити напад: енцефаліт, менінгіт, гостра енцефалопатія, черепно-мозкова травма, електролітні порушення, гострий мозковий інсульт, приймання або відміна психотропних речовин та ін.) — **госпіталізація**.

Третинна МД, стаціонарний етап: тривалий моніторинг артеріального тиску, електрокардіограми, ЕЕГ-відеомоніторинг, МРТ-дослідження на апараті з напругою магнітного поля не менш як 1,5 Тл, якщо є показання — ультразвукове транскраніальне доплерографічне дослідження та МРТ в ангиографічному режимі, отоневрологічне, офтальмологічне обстеження, психологічне і психодіагностичне (патопсихологічне, нейропсихологічне) обстеження, коли є потреба — консультування лікарів-спеціалістів: психіатра, нейрохірурга, генетика, ендокринолога, гастроентеролога, нефролога, інфекціоніста.

Лікування: підбір, початок/корекція медикаментозного лікування. Контроль ефективності лікування. Скерування на диспансерне спостереження до лікаря-невролога ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Стан стійкої ремісії

Первинна МД: психоосвітня робота з пацієнтом та його родичами; формування прихильності до лікування.

Вторинна та третинна МД: диспансерне спостереження (чотири рази на рік): клінічна діагностика, обов'язкові методи досліджування (лабораторна діагностика — один раз на 6—12 місяців: аналіз крові клінічний — гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів; аналіз сечі клінічний — білок, глюкоза, мікроскопія; біохімічний аналіз крові — електроліти, білок, сечовина, трансамінази, лужна фосфатаза, креатинін. ЕЕГ-обстеження не рідше ніж один раз на 6 місяців МРТ головного мозку — один раз на 1—3 роки); консультація спеціаліста (лікаря-невролога дитячого — один раз на рік; нейрохірурга — у разі візуалізації морфологічного вогнища в дебюті епілепсії); спостереження змін морфологічного вогнища під час проведення динамічного МРТ-дослідження у пацієнтів з довготривалою епілепсією; фармакорезистентність епілепсії; корекція підтримувальної терапії; моніторинг побічних дій лікарських препаратів та профілактика ускладнень фармакотерапії; визначення вмісту ПЕП у крові (у разі неефективності терапії, появи клінічно значущих побічних дій ПЕП, бажано — при переведенні на іншу комерційну форму препарату, істотній зміні маси тіла, переведенні на політерапію, приєднанні коморбідного захворювання); рекомендації щодо режиму та виховання.

Фармакорезистентна епілепсія

Первинна МД: збирання анамнезу, клінічне обстеження, скерування до лікаря-спеціаліста ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу.

Вторинна МД: амбулаторний етап: збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД.

Третинна МД: збирання анамнезу, клінічне неврологічне обстеження, ЕЕГ, МРТ, визначення вмісту ПЕП в крові. Якщо є показання — ультразвукове транскраніальне доплерографічне дослідження та МРТ в ангиографічному режимі, отоневрологічне, офтальмологічне обстеження, у разі потреби — консультавання лікарів-спеціалістів: психіатра, нейрохірурга, генетика, ендокринолога, гастроентеролога, нефролога, інфекціоніста.

Лікування: корекція лікування протиепілептичними препаратами. Визначення показань до стаціонарного лікування (розвиток епілептичного статусу або серії нападів; істотне почастишання епілептичних нападів, або посилення їх важкості; розвиток серйозних ускладнень протиепілептичної терапії; розвиток психотичної симптоматики та психотичного розладу; розвиток «особливих станів свідомості», розвиток та прогресування непсихотичних психічних синдромів. Визначення показань до нейрохірургічного лікування — прогресування захворювання, усе більша частота і тяжкість епілептичних нападів, прогресування психічного розладу; виявлення вогнищового структурного ураження головного мозку різного генезу, яке залучене в епілептогенез.

Ускладнення протиепілептичної терапії

Первинна МД — надання невідкладної допомоги (якщо є потреба), скерування у ЗОЗ, що надає вторинну МД.

Вторинна МД, амбулаторний етап — оцінювання важкості ускладнень, якщо є потреба — проведення стаціонарного лікування (*див.* раніше), оцінення потреби скерування у ЗОЗ, що надає третинну МД, для вирішення питання змінення схеми ПЕП в амбулаторних чи стаціонарних умовах.

Третинна МД, амбулаторний етап — корекція схеми ПЕП; *стаціонарний етап* — при симптомах інтоксикації, що тривають далі, — госпіталізація у ЗОЗ, що надає третинну МД.

Епілептичний статус

Первинна МД, вторинна МД — *амбулаторний етап:* екстрена медична допомога на догоспітальному етапі; екстрена госпіталізація у стаціонар ЗОЗ, що надає вторинну МД (палату інтенсивної терапії) або відділення/палату реанімації.

Вторинна МД, стаціонар (палата інтенсивної терапії або відділення/палата реанімації): ЕЕГ-дослідження, ЕКГ, комплекс обстежень, потрібний для проведення інтенсивної терапії, спільне

спостереження невролога та реаніматолога-анестезіолога. Визначення показань до подальшого лікування у стаціонарі ЗОЗ, що надає третинну МД (розвиток статусу у пацієнта без епілепсії в анамнезі, невстановлена причина статусу, його тривалість більш ніж 60 хвилин, неможливість проведення адекватних реанімаційних заходів, доцільність подальшого нейрохірургічного лікування).

Лікування епілептичного статусу

Заходи невідкладної допомоги: покласти дитину на бік, запобігати її травматизації; забезпечити вільну прохідність дихальних шляхів і доступ свіжого повітря; внутрішньовенне введення 0,5 % розчину діазепаму в разовій дозі 0,3—0,5 мг/кг маси тіла (одна ампула містить 10 мг діазепаму в 2 мл). Швидкість введення — 1—5 мг на хвилину. У разі тривання або повторного виникнення судом можливе повторне (2—3 рази) введення діазепаму через 5—20 хвилин. Забезпечити негайну госпіталізацію в лікувальний заклад, що надає вторинну або третинну медичну допомогу, де є блок інтенсивної терапії або реанімаційне відділення.

Умовах блоку інтенсивної терапії або реанімаційного відділення:

У разі тривання та/або повторення статусу вводити вальпроєву кислоту внутрішньовенно крапельно в дозі 5—10 мг/кг маси тіла (добова доза). Можливо застосування осмотичних діуретиків. Якщо є потреба — профілактика кардіореспіраторних, автономних, метаболічних та системних ускладнень.

У разі виникнення ускладнень лікування бензодіазепінами (затримки, аритмії та зупинки дихання, ларингоспазму, артеріальної гіпотензії, аритмії, зупинки серця) — лікування здійснюють відповідно до протоколів, що розробляють лікар-анестезіолог дитячий, лікар-кардіоревматолог дитячий та інші спеціалісти.

При резистентному епілептичному статусі проводять внутрішньовенний наркоз. Найдоцільнішим є використання препаратів пропофол або тіопентал натрію. **Протипоказані препарати групи кетаміну.** Можливо використання засобів для інгаляційного наркозу.

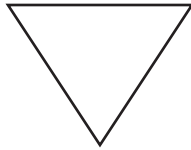
Якщо є показання, застосовують загальноприйнятту дезінтоксикаційну терапію, десенсибілізацію, противірусну терапію, проти-набрякову терапію.

Список використаної літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дорослих (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276);

2. Epilepsies: diagnosis and management: Clinical guideline [CG137]. NICE Guidance. Published date: 11 January 2012. Last updated: 11 February 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги
хворим на міастенію



Укладачі:

Бойко Валерій Володимирович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків

Волошина Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків

Краснояружський Андрій Григорович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення торако-абдомінальної хірургії, лікар-хірург ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків

Єгоркіна Ольга Вікторівна, лікар-невролог вищої категорії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Пітик Микола Іванович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ

Гриб Вікторія Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ

Пашковський Вадим Іванович, завідувач відділення неврології № 1 Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова», м. Дніпро

Рецензент:

Міщенко Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків

Перелік скорочень

| | |
|------------|---|
| АЛТ — | аланінамінотрансфераза |
| АСТ — | аспартатамінотрансфераза |
| АХЕП — | антихолінестеразні препарати |
| АХР — | ацетилхолінові рецептори |
| ВІЛ — | вірус імунодефіциту людини |
| вод. ст. — | водяного стовпчика |
| ГК — | глюкокортикоїди |
| ЕКГ — | електрокардіографія |
| ЕМГ — | електроміографія |
| ЕНМГ — | електронейроміографія |
| ЖЄЛ — | життєва ємність легень |
| КТ — | комп'ютерна томографія |
| МГ — | міастенія Гравіс |
| МРТ — | магнітно-резонансна томографія |
| МСЛІ — | міастенічний синдром Ламберта — Ітона |
| ППТ — | площа поверхні тіла |
| РКД — | рандомізовані контрольовані дослідження |
| ШВЛ — | штучна вентиляція легень |
| ШКТ — | шлунково-кишковий тракт |
| AChR ab+ — | anti-acetylcholine receptor antibody (антитіла до ацетилхолінових рецепторів) |
| DSS — | Disability Status Scale, Szobor A. B., 1976 (Шкала оцінки ступеня вираженості рухових розладів) |
| LRP-4 — | lipoprotein receptor-related protein 4 (білок 4, пов'язаний з рецепторами ліпопротеїнів низької щільності) |
| MGFA — | Myasthenia Gravis Foundation of America, Barohn R. J., 1996 (Шкала оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії) |
| MuSK — | Muscle-Specific Kinase (м'язова специфічна кіназа) |
| PaO_2 — | парціальний тиск кисню |
| $PaCO_2$ — | парціальний тиск діоксиду вуглецю |
| QMGS — | Quantitative Myasthenia Gravis Scale, Barohn R. J., 1998 (Шкала кількісної оцінки міастенії) |

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на міастенію розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

2. International Consensus Guidance for Management Myasthenia gravis, 2013; 2016; 2020.

3. Practice Advisory: Thymectomy for Myasthenia Gravis (Practice Parameter Update). Report of the Guideline Development, Dissemination and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2019; 2020.

Останні оновлення — на International Consensus Guidance for Management Myasthenia gravis, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011124>.

2. Визначення патології (коди) відповідно до МКХ-10

Діагноз: *Myasthenia gravis*

Коди за МКХ-10:

G70 — *Myasthenia gravis* та інші порушення нервово-м'язового синапсу;

G70.0 — *Myasthenia gravis*

G70.1 — Токсичні порушення нервово-м'язового синапсу;

G70.2 — Вроджена або набута міастенія;

G70.8 — Інші уточнені порушення нервово-м'язового синапсу;

G70.9 — Порушення нервово-м'язового синапсу не уточнене;

P94.0 — Транзиторна неонатальна *Myasthenia gravis*.

Категорія пацієнтів: хворі на міастенію.

Протокол призначений для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, лікарів-неврологів, лікарів, що про-

водять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з міастенією, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

Мета протоколу: організація надання медичної допомоги пацієнтам з міастенією, зменшення ускладнень захворювання та інвалідності внаслідок цього захворювання, поліпшення якості життя пацієнтів.

Терміни та визначення

Стан — зміни організму, що виникають внаслідок впливу патогенних і (або) фізіологічних чинників і потребують надання медичної допомоги.

Інструментальна діагностика — діагностика з використанням для обстеження хворого різних приладів, апаратів та інструментів.

Лабораторна діагностика — сукупність методів, спрямованих на аналіз досліджуваного матеріалу за допомогою різного спеціалізованого обладнання.

Міастенічний криз — це раптово виниклий критичний стан у хворих на міастенію, який свідчить не тільки про кількісне, але і про якісне змінення характеру процесу.

Холінергічний криз — це стан, що має особливий механізм розвитку, зумовлений надлишковою активацією нікотинових і мускаринових холінорецепторів внаслідок передозування антихолінергічних препаратів (АХЕП).

Змішаний криз — це найважчий варіант вітальних порушень у хворих на міастенію, при якому вони потребують негайного приймання АХЕП, а з другого боку — вони не переносять ці препарати, і стан погіршується на фоні їх приймання.

Рівень достовірності доказів — відображає ступінь впевненості в тому, що знайдений ефект від застосування медичного втручання є істинним.

Рівень переконливості рекомендацій — відображає не тільки ступінь впевненості в достовірності ефекту втручання, але і ступінь впевненості в тому, що дотримання рекомендацій принесе більше користі, ніж шкоди в конкретній ситуації.

Основні рекомендації:

Оцінка сили рекомендацій (A — D), рівні достовірності (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) наводяться при викладенні тексту клінічних рекомендацій.

Рейтингова схема для рівня достовірності доказів

| Рівень доказів | Опис |
|----------------|--|
| 1++ | Метааналізи високої якості, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичних помилок |
| 1+ | Якісно проведені метааналізи, систематичні або РКД з низьким ризиком систематичних помилок |
| 1- | Метааналізи, систематичні, або РКД з високим ризиком систематичних помилок |
| 2++ | Високоякісні систематичні огляди досліджень випадок — контроль або когортних досліджень. Високоякісні огляди досліджень випадок — контроль або когортних досліджень з дуже низьким ризиком ефектів змішування або систематичних помилок і середньою ймовірністю причинного взаємозв'язку |
| 2+ | Добре проведені дослідження випадок — контроль або когортні дослідження із середнім ризиком ефектів змішування або систематичних помилок і середньою ймовірністю причинного взаємозв'язку |
| 2- | Дослідження випадок — контроль або когортні дослідження з високим ризиком ефектів змішування або систематичних помилок і середньою ймовірністю причинного взаємозв'язку |
| | Не аналітичні дослідження (наприклад: описання випадків, серій випадків) Думки експертів |

Шкала рівнів сили рекомендацій

| Сила рекомендацій | |
|-------------------|--|
| A | Щонайменше, один метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1++, безпосередньо застосовні до цільової популяції і демонструють стійкість результатів, або група доказів, що містить результати дослідників, оцінені як 1+, безпосередньо застосовні до цільової популяції і демонструють загальну стійкість результатів |
| B | Група доказів, що містить результати дослідників, оцінені як 2++, безпосередньо застосовні до цільової популяції і демонструють загальну стійкість результатів, або екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 1++ або 1+ |
| C | Група доказів, що містить результати дослідників, оцінені як 2+, безпосередньо застосовні до цільової популяції і демонструють загальну стійкість результатів, або екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2++ |
| D | Докази рівня 3 або 4, або екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2+ |

Є схема для визначення рівня достовірності, якою простіше користуватися лікарям практичної охорони здоров'я.

| Рівень достовірності | Тип даних |
|----------------------|---|
| 1a | Метааналіз РКД |
| 1b | Хоча б одно РКД |
| 2a | Хоча б одно добре виконане контрольоване дослідження без рандомізації |
| 2b | Хоча б одно добре виконане квазіекспериментальне дослідження |
| 3 | Добре виконані не експериментальні дослідження: порівняльні, кореляційні або «випадок — контроль» |
| 4 | Експертна консенсусна думка або клінічний досвід визнаного авторитету |

2.1 Опис

Міастенія (*myasthenia Gravis*, хвороба Ерба — Гольдфлама) — це аутоімунне хронічне захворювання, яке клінічно проявляється у вигляді м'язової слабкості різного ступеня вираженості і м'язової атрофії, актуальність вивчення якого зумовлена зростанням захворюваності з середини минулого століття до останніх років в усьому світі у зв'язку з поліпшенням діагностики, методів терапії і збільшенням тривалості життя.

За захворювання призводить до інвалідизації в 60—70 % випадків, а якщо немає ефективного лікування — і до загибелі хворих. Відносна частка міастенії серед нервово-м'язової патології становить 60 %.

2.2. Епідеміологія, патогенез

Частота захворюваності на міастенію досягає 20,3 випадків на 100 тис. населення. Розходження в поширеності цієї хвороби в різних регіонах світу визначаються більшою мірою якістю діагностики захворювання, ніж справжніми епідеміологічними відмінностями.

У 60—70 % хворих діагностують зміни вилочкової залози у вигляді пухлини (тимому) або гіперплазії. Однак далеко не завжди клінічні прояви захворювання зумовлені тільки ними. Зміни у вилочковій залозі можуть виникнути первинно під впливом загальних інфекцій, інтоксикації, або на ґрунті ендокринної перебудови (вагітність, пологи, можливо — на фоні гіпофункції надниркових залоз), або внаслідок ендогенної мутації; в цих випадках встановлюють діагноз "*myasthenia generis*".

При дисфункції виличкової залози внаслідок розвитку пухлинного процесу (якщо є тимомою) вирізняють:

— тимогенна міастенія (доброякісна або зляжісна тимомою): частіше страждають чоловіки (35—55 років), зляжісна, первинна хронічна глотково-лицьова форма, летальність — висока, погана відповідь на АХЕП;

— тимогенна міастенія (гіперплазія, інволюція): частіше страждають жінки, генералізована, ремітивна, вторинно хронічна, летальність — низька, хороша відповідь на АХЕП.

Вважається, що кількість пацієнтів, у яких це захворювання не виявлено, — в 2—3 рази більша. Співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 1 : 3. У літньому віці співвідношення вирівнюється, чоловіки хворіють також часто, як і жінки. Дебют захворювання у жінок частіше відбувається в фертильному віці (середній вік захворювання — 31,7 років, з двома піками захворюваності: в 20—29 років і старше ніж 50 років), у чоловіків — в 30—40 років. До того ж розвиток міастенії може статися в будь-який час від перших днів життя (міастенія новонароджених) до похилого віку; 75 % пацієнтів на міастенію хворіють у віці 15—30 років, 20 % — старші за 60 років. Захворювання у пацієнтів похилого віку характеризується тяжчим перебігом, з широким спектром супутніх соматичних захворювань і високим ризиком побічних ускладнень терапії. Дитяча міастенія становить 10—24 % від усіх захворювань. У 10 % випадків захворювання поєднується з аутоімунним гіпотиреозом, у 80 % випадків асоціюється з гіперплазією тимуса, у 15 % — з тимомою (з них зляжісною — у 30 %). Вона також може супроводжуватися тиреотоксикозом, ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком.

В основі патогенезу міастенії Гравіс (МГ) лежить дизімунний процес, що супроводжується виробленням гетерогенної групи аутоантитіл, спрямованих до ацетилхолінових рецепторів (АХР), тітину, антигенів скелетної мускулатури (актину, актиніну, філаментину, міозину та ін.), ріанодінових рецепторів, м'язової специфічної тирозинкінази (MuSK), білка, асоційованого з рецепторами ліпопротеїнів низької щільності (LRP-4), агрину, колагену Q (які зумовлюють порушення функції як власне елементів нервово-м'язового синапсу, так і позасинаптичних структур, що забезпечує формування індивідуальних і групових особливостей клінічної картини у пацієнтів з МГ. Крім специфічних аутоантитіл, які формують основні ланки патогенезу міастенії, виокремлюють низку неспецифічних аутоантитіл з імовірним формуванням перехресних аутоімунних захворювань, що найбільш характерно для пацієнтів з раннім

дебютом МГ. Тому особливої актуальності набуває вибір тактики і засобів патогенетичної терапії, спрямованих на видалення патогенних аутоантитіл.

Отже, залишається актуальною розробка нових методів патогенетичного лікування при цьому захворюванні і вироблення нових алгоритмів диференціального застосування препаратів залежно від індивідуальних та групових клініко-імунологічних та електрофізіологічних особливостей пацієнтів.

3. Класифікація

Клінічна класифікація

I. Генералізована міастенія:

Міастенія новонароджених;

Вроджена міастенія;

Доброякісна міастенія з офтальмопарезом або офтальмоплегією;

Сімейна дитяча міастенія;

Юнацька міастенія.

Генералізована міастенія дорослих:

— легка;

— тяжка;

— гостра блискавична;

— пізня тяжка;

— з розвитком м'язових атрофій.

II. Очна міастенія:

— юнацька;

— дорослих.

Перші класифікації МГ, які були використані лікарями практичної охорони здоров'я, запропоновані Гехтом А.Б. і Пановим А. Г. 1965 року.

Класифікація міастенії (Гехт А. Б., 1965)

За ступенем генералізації:

— генералізована;

— локальна.

За ступенем тяжкості рухових розладів:

— легка;

— середня;

— тяжка.

За характером перебігу:

— міастенічні епізоди;

— такий, що потребує стаціонарного лікування;

— перебіг, що прогресує;

— злоякісна форма.

За ступенем компенсації під час приймання АХЕП:

- повна;
- достатня для самообслуговування;
- недостатня для самообслуговування.

Класифікація міастенії (Панов А. Г., Догель Л. В., Лобзин В. С., 1965)

Генералізована форма міастенії:

- без порушення дихання і серцевої діяльності;
- з порушенням дихання і серцевої діяльності.

Локальні форми міастенії:

Глотково-лицьова форма:

- без порушення дихання і серцевої діяльності;
- з порушенням дихання і серцевої діяльності.

Очна форма.

Скелетно-м'язова форма:

- без порушення дихання і серцевої діяльності;
- з порушенням дихання і серцевої діяльності.

4. Скарги та анамнез

Скарги і клінічна картина, які є специфічними ознаками міастенії:

— слабкість, патологічна стомлюваність м'язів, що виникає після фізичного навантаження, і патологічна слабкість м'язів кінцівок, тулуба, нездатність піднятися по сходах міського транспорту;

— нездатність утримати голову, нижню щелепу;

— опущення повік;

— двоїння предметів;

— стомлюваність жувальних м'язів при пережовуванні твердої їжі, розмові;

— осиплість голосу, «носовий» відтінок голосу, його «згасання»;

— нечіткість мовлення, утруднене ковтання.

Перелічені вище скарги на патологічну стомлюваність і слабкість відрізняються від звичайних парезів тим, що при повторенні стереотипних рухів вони різко посилюються і можуть досягти ступеня парезу або повного паралічу; після відпочинку обсяг рухів збільшується.

Рекомендовано отримати відомості про те — були чи не було в найближчому минулому короткочасних епізодів слабкості і стомлюваності, які повністю або частково регресували спонтанно або на фоні неспецифічного лікування. У 90 % випадків ці епізоди пов'язані з залученням екстраокулярної мускулатури і виявлялися

диплоією і птозом повік. Значно рідше це були епізоди бульбарних розладів або слабкості мускулатури тулуба. **Рівень переконливості — С (рівень достовірності — 3).**

Рекомендовано отримати відомості про те — є чи немає у родичів нервово-м'язових, аутоімунних та онкологічних захворювань. **Рівень переконливості — С (рівень достовірності — 3).**

В діагностиці міастенії важливо зважати дані анамнезу, що вказують на наявність в найближчому минулому короткочасних епізодів слабкості і стомлюваності, які повністю або частково регресували мимовільно або на фоні неспецифічного лікування.

5. Методи клінічної оцінки рухових розладів

В основі клінічної картини міастенії лежать порушення функції поперечної мускулатури різного ступеня вираженості, які призводять до утруднення або неможливості виконання певних рухів. При легкому ступені ураження м'язів порушення функції виявляються тільки при багаторазових повторних рухах або при тривалому статичному напруженні окремих м'язів; при виражених клінічних проявах хвороби слабкість виявляється без попереднього навантаження. Різна вираженість слабкості і м'язової стомлюваності може бути причиною того, що лікар може не виявити вихідного зниження м'язової сили без проби з попереднім динамічним або статичним навантаженням.

Для м'язової слабкості при міастенії є характерними:

- вибіркове (переважне) ураження окремих м'язових груп;
- невідповідність локалізації слабкості зоні іннервації окремих нервів;
- лабільність клінічних проявів слабкості;
- зменшення слабкості після приймання АХЕП.

В клінічній практиці для оцінювання ступеня вираженості рухових розладів рекомендовано шкалу Disability Status Scale (DSS), запропоновану Szobor A. B., 1976. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2а).**

Силу м'язів кінцівок визначають в балах, оцінюючи протидію пацієнта зусиллям дослідника, де:

- 0 балів — рухів в м'язі немає;
- 1 бал — є мінімальні рухи в м'язі, але маси кінцівки пацієнт не утримує;
- 2 бали — утримує масу кінцівки, але опір, який чинить досліднику, — мінімальний;
- 3 бали — чинить опір зусиллям змінити розташування кінцівки, але опір — невеликий;

4 бали — добре чинить опір зусиллям змінити розташування кінцівки, але є деяке зниження сили;

5 балів — сила м'яза відповідає віковій і конституціональній нормі обстежуваного.

Зручність цієї шкали полягає в тому, що незважаючи на значну суб'єктивність оцінки ступеня зниження м'язової сили, вона не потребує великих витрат часу і легко відтворюється тим самим дослідником під час проведення функціональних (фізичне навантаження) і фармакологічних (прозеринових) проб. Використання цієї шкали дає змогу виявити переважне ураження окремих м'язових груп у пацієнтів з різними клінічними формами міастенії. До істотних хиб шкали належить неможливість об'єктивної оцінки ступеня вираженості окорухових, бульбарних і дихальних порушень.

Рекомендовано для об'єктивного оцінення тяжкості клінічних проявів міастенії використовувати шкалу кількісної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії (Quantitative Myasthenia Gravis Scale — QMGs), запропоновану Barohn R. J. et al., 1998 (таблиця 1).

Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2а)

За цією шкалою оцінюють вираженість (0; 1; 2; 3) залучення в патологічний процес різних м'язів (окорухових, бульбарних, м'мічних, дихальних, проксимальних і дистальних м'язів кінцівок, м'язів шиї).

Для виконання дослідження потрібні секундомір, динамометр, спірометр, а також пів склянки води.

Дослідження проводять на фоні попередньої відміни АХЕП, та визначають:

— є чи немає, а також ступінь вираженості (за часом появи) диплопії при погляді вбік;

— птоз при погляді вгору;

— дизартрію під час рахування до 50;

— слабкість дельтовидного м'яза при відведенні витягнутої руки вбік в стані сидячи;

— слабкість м'язів шиї при підйомі голови під кутом в 45° в стані лежачи на спині;

— слабкість проксимальних м'язів ніг при витягуванні прямої ноги під кутом в 45° в стані лежачи на спині.

За допомогою динамометра визначають слабкість м'язів кисти в стані сидячи. Є норми окремо для чоловіків і окремо для жінок.

За допомогою спірометра визначають життєву ємність легень (ЖЄЛ), у відсотках від норми.

Визначають також слабкість кругового м'яза ока, порушення ковтання — з використанням пів склянки води.

Таблиця 1. Шкала кількісної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії
Quantitative Myasthenia Gravis Scale — Barohn R. J., 1998

| Предмет дослідження | Немає | Помірна | Середня | Тяжка | Показник |
|--|--------------------------|--|--|-----------------|----------|
| Тяжкість (вираженість симптому) | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Диплопія при погляді вбік вліво або вправо, с | 61 | 11—60 | 1—10 | спонтанно | 15/1 |
| Птоз (погляд вгору), с | 61 | 11—60 | 1—10 | спонтанно | 61/0 |
| М'язи обличчя | нормальне закриття повік | повне, слабке, деякий опір | повне, без опору | неповне | 2 |
| Ковтання пів склянки води | нормальне | мінімальне покашлювання або прочищення горла | тяжке кашляння, задуха або носова регургітація | не може ковтати | 1 |
| Розмова після рахування вголос від 1 до 50 (початок дизартрії) | немає на 50 | дизартрія на 30—49 | дизартрія на 10—29 | дизартрія на 9 | 35/1 |
| Витягування правої руки (90° в стані сидячи), с | 240 | 90—239 | 10—89 | 0—9 | 50/2 |
| Витягування лівої руки (90° в стані сидячи), с | 240 | 90—239 | 10—89 | 0—9 | 41/2 |
| Життєва ємність легень, від належної, % | ≥ 80 | 65—79 | 50—64 | 50 | 83/0 |
| Динамометрія, права рука, кгВ чоловіки жінки | ≥ 45 ≥ 30 | 15—44 10—29 | 5—14 5—9 | 0—4 0—4 | 12/2 |
| Динамометрія, ліва рука, кгВ чоловіки жінки | ≥ 35 ≥ 25 | 15—34 10—24 | 5—14 5—9 | 0—4 0—4 | 11/2 |
| Підйом голови на 45° (в стані лежачи на спині), с | 120 | 30—119 | 1—29 | 0 | 60/1 |
| Витягування правої ноги на 45° (в стані лежачи на спині), с | 100 | 31—99 | 1—30 | 0 | 30/2 |
| Витягування лівої ноги на 45° (в стані лежачи на спині), с | 100 | 31—99 | 1—30 | 0 | 35/2 |

Загальний кількісний показник міастенії (діапазон від 0 до 39 балів) —

В таблицю, залежно від часу появи клінічного симптому, сили стискання динамометра і характеристик ЖСЛ, в чисельник вносять показники в секундах, кілограмах або відсотках, а в знаменник — відповідний ступінь тяжкості.

Загальний кількісний показник міастенії — в діапазоні від 0 до 39 балів (0 балів — немає будь-яких окорухових і бульбарних порушень, а також м'язової слабкості — повна ремісія, максимально можливі 39 балів — найбільша вираженість окорухових і бульбарних порушень, а також м'язової слабкості).

Після обстеження в крайній стовпець вносять обчислений кількісний показник і вираженість кожного симптому, наприклад, диплопія — 15/1 або витягування руки вбік — 50/2. Потім підсумовують кожен показник вираженості симптому і підбивають підсумок у балах (таблицю заповнено).

Істотною перевагою QMGs є велика об'єктивність оцінки вираженості рухових розладів, яка не залежить від сили дослідника. Застосування цієї шкали дає змогу оцінити важливий клінічний симптом — м'язову стомлюваність. Безумовно, оцінка слабкості мимічної мускулатури і порушень мовлення не позбавлена елементів суб'єктивізму, проте, сукупність одержуваної клінічної інформації — досить вагома. Хвибою цієї шкали є неможливість оцінити переважне ураження окремих м'язових груп і доволі великий час, потрібний для проведення рекомендованих тестів.

Одночасне застосування двох шкал в оцінюванні рухових розладів у хворих на МГ є оптимальним, оскільки дає інформацію про генералізованість, вираженість і зворотність рухових порушень на фоні різних методів патогенетичної терапії.

Рекомендовано застосування шкали оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії MGFA, запропонованої Varohn R. J., 1996. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 3).**

Застосування оціночних шкал дає змогу охарактеризувати тяжкість клінічних проявів міастенії за п'ятибальною шкалою MGFA, де:

1 — ізольована слабкість тільки окулярних м'язів, у всіх інших м'язах сила — нормальна.

2А — переважання помірної слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і того. Також може бути помірне залучення в процес бульбарної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

2В — переважання помірної слабкості бульбарної і дихальної мускулатури, або і того і того. Також може бути помірне залучення м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

3А — переважання середнього ступеня слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і того. Також може

бути помірно залучення в процес бульбарної та дихальної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

3B — переважання середнього ступеня слабкості бульбарної та дихальної мускулатури, або і того, і того. Також може бути помірно або середнього ступеня тяжкості залучення м'язів: тулуба або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

4A — переважання важкого ступеня слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і того. Також може бути помірно залучення в процес бульбарної та дихальної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

4B — переважання важкого ступеня слабкості бульбарної та дихальної мускулатури, або і того і того. Також може бути помірно, середнє або тяжке залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

5 — інтубація з/без механічної вентиляції, крім випадків звичайних післяопераційних втручань.

Істотною позитивною властивістю шкали MGFA є можливість аналізу вираженості рухових розладів з оціненням їх переважності та ступеня залучення в патологічний процес екстраокулярної, бульбарної та тулубної мускулатури.

Її хибою можна вважати те, що вона не дає інформації про ступінь ймовірної компенсації на фоні введення АХЕП. Водночас слід підкреслити, що використання шкали істотно полегшує формулювання діагнозу.

Наприклад, Міастенія (1) — Міастенія, очна форма, або

Міастенія (3A) — Міастенія, генералізована форма середнього ступеня тяжкості з переважним ураженням м'язів тулуба і кінцівок.

6. Програма діагностики

В основі діагностики міастенії лежать чотири основних критерії: клінічний, фармакологічний, електрофізіологічний і імунологічний. Діагноз «Міастенія Гравіс» є безсумнівним у разі підтвердження його за всіма чотирма критеріями діагностики, достовірним — за трьома, ймовірним — за двома і сумнівним — за одним.

6.1. Імунологічні дослідження

Рекомендовано дослідження сироватки крові для виявлення клініко-імунологічних особливостей різних форм міастенії:

— визначення рівня аутоантитіл до АХР (радіоімунний аналіз).

Рівень переконливості — A (рівень достовірності — 1b);

— визначення рівня аутоантитіл до титин-білка (імуноферментний аналіз). **Рівень переконливості — A (рівень достовірності — 2b).**

Найбільш показово, що у пацієнтів з МГ, яка поєднується з тимою, підвищення цього показника відзначено в 78 % випадків, а у хворих з пізнім початком МГ без тимоми — у 84 %. У хворих з раннім початком МГ без тимоми при тривалому і тяжкому перебігу захворювання збільшення рівня антитіл до тітин-білка відзначено у 41 % випадків;

— к антигенам скелетної мускулатури (MuSK) (радіоімунний аналіз). **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2а)**

Дослідження показано у 40—50 % пацієнтів с серонегативною міастенією.

Бажано було б проводити дослідження білка LRP-4, пов'язаного з рецептором ліпопротеїнів низької щільності, та інших антигенів скелетної мускулатури, які можуть бути маркерами інших супутніх аутоімунних захворювань. Але такі дослідження нині не проводять в лабораторіях України.

6.2. Електрофізіологічне дослідження

Одним з критеріїв діагностики міастенії є порушення нервово-м'язової передачі.

Рекомендовано досліджування стану нервово-м'язової передачі, що виявляють за допомогою електроміографії (ЕМГ) з реєстрацією змін викликаних електричних відповідей м'яза (М-відповідей) при його непрямій супрамаксимальній стимуляції різними частотами — повторна стимуляція, або так званий декремент-тест. Успішність проведення цього дослідження пов'язана як з відносною простотою потрібної апаратури, так і з хорошою відтворюваністю отримуваних результатів. **Рівень переконливості — А.**

Різноманіття клінічних форм міастенії та інших захворювань нервово-м'язового синапсу, вибірковість і нерівномірність залучення в патологічний процес різних м'язових груп не передбачає поняття «стандартний для дослідження м'яз». Не можна при краніобульбарній формі міастенії досліджувати клінічно не уражений дельтоподібний м'яз, а якщо немає порушень нервово-м'язової передачі в круговому м'язі ока, який належить до мімічних, а не до екстраокулярних м'язів, виключити очну форму хвороби — це призведе до діагностичних помилок. Проте, точне виявлення клінічно ураженого м'яза та його дослідження дає змогу поставити правильний діагноз. Водночас, для об'єктивізації порушень нервово-м'язової передачі важливо не тільки вміти правильно вибрати м'яз і володіти методикою його тестування, потрібно знати й основні електрофізіологічні параметри нервово-м'язової передачі в нормі та при різних формах патології синапсу.

Удосконалення методу стимуляційної ЕМГ дає змогу нині вивчати стан нервово-м'язової передачі мімічної, жувальної і дихальної

мускулатури, а також в дистальних і проксимальних відділах кінцівок. Ця обставина є дуже важливою, оскільки дає змогу об'єктивно оцінити ступінь залучення різних м'язів в патологічний процес.

Схема проведення діагностичних досліджень під час вивчення функціонального стану нервово-м'язової передачі:

1. Вимірювання негативної фази амплітуди (площі) М-відповіді у відповідь на одиничний супрамаксимальний стимул, в мВ.

2. Вимірювання величини декремента амплітуди (площі) М-відповіді при стимуляції м'яза частотою 3 імпульси/с за відношенням п'ятої М-відповіді до першої (A5/A1), у відсотках.

3. Дослідження зміни амплітуди М-відповіді при стимуляції частотою 3 імпульси через 2 с після закінчення тетанічної серії (посттетанічне полегшення) або максимального довільного зусилля протягом 10 с (постактиваційне полегшення).

4. Дослідження зміни амплітуди М-відповіді та величини декремента при стимуляції частотою 3 імпульси/с через три хвилини після закінчення тетанічної серії (посттетанічне виснаження) або максимального довільного зусилля (постактиваційне виснаження) — у відсотках за відношенням п'ятої М-відповіді до першої і зіставлення величин декремента до і після тетанізації або максимального довільного зусилля.

Разом зі змінами амплітуди М-відповіді при низькочастотній і високочастотній стимуляції оцінюють зміну площі М-відповіді, яка здебільшого відповідає ступеню зміни амплітуди М-відповіді.

При ритмічній стимуляції м'язів здорових осіб частота 3 імпульси/с не виявляє декремента амплітуди М-відповіді з огляду на великий запас надійності нервово-м'язової передачі. Оскільки всі м'язові волокна залучаються до активності, амплітуда сумарного потенціалу залишається стабільною.

У разі зниження надійності нервово-м'язової передачі вилучення з активності певної частини м'язових волокон призводить до зменшення амплітуди (площі) сумарної М-відповіді, що виявляється зниженням подальших М-відповідей в серії порівняно з першою — декрементом амплітуди і площі М-відповіді.

Величина декремента при стимуляції частотою 3 імпульси/с відображає ступінь зниження надійності нервово-м'язової передачі і зазвичай визначається відношенням амплітуди п'ятої М-відповіді до першої у відсотках.

$$\text{Декремент} = \left(100 - \frac{\text{Потенціал 5}}{\text{Потенціал 1}} \cdot 100\right), \%$$

Важливим є питання про величину декремента, яка достовірно вказувала б на наявне патологічне зниження надійності нервово-м'язової передачі. Багато дослідників визначають цю величину

як понад 10 %, а деякі вважають за нормальну величину декремента до 15 %.

Рекомендовано проведення комп'ютерної томографії (КТ) переднього середостіння. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2а)**

Рекомендовано проведення рентгенографії, КТ, магнітно-резонансної томографії (МРТ). Треба отримати дані про стан переднього середостіння або гіпертрофію виличкової залози, узгодити розмір з віком. **Рівень переконливості — С (рівень достовірності — 3а)**

Однак сам факт виявлення утворення в середостінні не свідчить про міастенію і не може бути критерієм діагностики.

6.3. Фармакологічний тест

Рекомендовано проведення проби с введенням АХЕП. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1а)**

Під час проведення та оцінювання фармакологічного тесту вирішальне значення має доза препарату, що вводять, оскільки тільки при введенні адекватних доз правомірна та чи та оцінка ефективності проби.

В основі оцінки лежить зміна вираженості клінічних симптомів:
— позитивна — при повній і неповній компенсації;
— сумнівна — при частковій компенсації;
— негативна — якщо немає компенсації.

Фармакологічний тест з введенням АХЕП є одним з найбільш значущих критеріїв діагностики МГ.

6.4. Диференціальна діагностика

Теоретично диференціальний діагноз МГ — дуже складний, оскільки є багато захворювань, при яких може бути ураження м'язів, що іннервуються черепними нервами, а також слабкість м'язів тулуба і кінцівок.

Для підтвердження діагнозу використовують фармакологічний, електрофізіологічний і імунологічний критерії.

Найчастіше помилкова постановка діагнозу МГ пов'язана з наявним птозом і різним ступенем вираженості окорухових розладів. Постановка діагнозу очної форми МГ є найбільш складною через те, що клінічні прояви порушення функції екстраокулярної мускулатури можуть бути виражені мінімально, реакція на введення прозерину — недостатньою, патології нервово-м'язової передачі під час дослідження не екстраокулярних, а анатомічно найбільш близьких мімічних м'язів, не виявляється, а антитіла до альфа-субодиниці АХР можуть виявлятися тільки в 30—50 % випадків.

Диференціальна діагностика захворювання наведена в таблиці 2.

Таблиця 2. Диференціальний діагноз та обґрунтування додаткових ситуацій

| Діагноз | Обґрунтування для диференціальної діагностики | Обстеження | Критерії виключення діагнозу |
|---|---|---|---|
| Міопатії (м'язова дистрофія, вроджені міопатії, запальні, метаболічні, токсичні міопатії) | М'язова слабкість, що прогресує | Підвищення активності креатинфосфокінази в крові; можливе збільшення швидкості зсідання еритроцитів; біопсія м'язів | М'язова слабкість при міопатіях більш виражена в проксимальних відділах і має симетричний характер, характерні труднощі при підніманні рук, вставанні зі стільця, підйомі сходами; можливі м'язові болі, м'язова гіпотрофія або псевдогіпертрофія; міотонічний феномен |
| Полінейропатії: ідіопатичні запальні; спадкові; при метаболічних розладах, екзогенних інтоксикаціях, системних інфекційних захворюваннях, вакцинаціях, зловиякісних новоутвореннях) | М'язова слабкість, швидка стомлюваність | У спинномозковій рідині білковоклітинна дисоціація (в певні терміни захворювання); при ЕМГ — ознаки демієлінізації, аксонопатії | Характерні периферичні тетрапарез, арефлексія, порушення чутливості за типом «шкарпеток» і «рукавичок», вегетативні прояви |
| Міастенічний синдром Ламберта — Ітона (МСЛІ) при бронхогенній карциномі (рідше при раку передміхурової залози, лімфомі, лейкозі) | М'язова слабкість, стомлюваність | Ретельне збирання анамнезу; КТ органів грудної клітки; специфічні онкомаркери | Типовою ознакою МСЛІ є слабкість і стомлюваність проксимальних відділів ніг (як і при раку передміхурової залози, лімфомі, лейкозі), тазового пояса, меншою мірою характерні слабкість в проксимальних відділах рук, рідкісні окорухові порушення, розлади ковтання і мовлення. Характерний розвиток «сухого» синдрому через дисфункцію автономної вегетативної нервової системи (порушення салівації, потовиділення, ортостатична гіпотензія). Своєрідні прояви МСЛІ: немає або зниження сужильних рефлексів і невідповідність скарг хворих на м'язову слабкість без зниження м'язової сили в досліджуваних м'язах |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Мітохондріальні енцефалопатії, синдром Кернса — Сейра | двобічний птоз, зовнішній офтальмопарез, м'язова стомлюваність в проксимальних відділах кінцівок | Підвищення рівня білка в спинномозковій рідині; електрокардіографія — атріовентрикулярна блокада різного ступеня | Захворювання зазвичай проявляється в дитячому віці, не пізніше другого десятиліття життя, типова пігментна ретинопатія, мозочкова атаксія, порушення провідності серця. Перебіг, що повільно прогресує |
| Конгенітальні міастенічні синдроми | М'язова слабкість | Слабкість в окулярних, бульбарних і тулубових м'язах з дитинства, або раннього дитинства, в позитивному сімейному анамнезі. Негативний тест на антитіла до АХР | Група спадкових нейром'язових захворювань, зумовлених мутацією генів, відповідальних за утворення і функціональний стан АХР, іонних каналів, ензимів, які забезпечують надійність проведення збудження з нерва на м'яз |
| Порушення мозкового кровообігу в вертебробазиллярній системі | Бульбарний синдром, офтальмоплегія | МРТ головного мозку, огляд очного дна, консультація терапевта, інфекціоніста | гострий початок, зумовлений фізичним і/або емоційним перенапруженням на фоні високого артеріального тиску; наявність попереднього судинного анамнезу; наявність на МРТ-сканах ознак судинного захворювання головного мозку; на очному дні — ангіопатія судин сітківки, гіперемія; підтвердження терапєю артеріальної гіпертензії; немає динаміки бульбарних порушень і реакції на введення АХЕПІ |
| Стволовий енцефаліт | Бульбарні прояви, диплопія | МРТ головного мозку, огляд очного дна, дослідження ліквору | гострий початок: вогнищеві неврологічні симптоми, альтернуючі синдроми; при дослідженні очного дна — ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, застою дисків зорових нервів; в аналізах спинномозкової рідини є запальні зміни; на МРТ — осередкове ураження головного мозку запального характеру |

| | | | |
|---|--|--|---|
| Об'ємний процес головного мозку | Пухлини головного мозку з контрастуванням, розповсюджені в області локалізації деякий час можуть мати латентний період і виявляються м'язовою слабкістю | МРТ головного мозку з контрастуванням, огляд очного дна, консультація нейрохірурга | підгострий розвиток загальнономозкового цефалгічного синдрому; на МРТ-сканах — об'ємне утворення головного мозку, на очному дні ознака внутрішньочерепної гіпертензії, явища застійні дисків зорових нервів; підтвердження наявного об'ємного утворення головного мозку нейрохірургом; немає динаміки бульбарних порушень і реакції на АХЕП |
| Міопатії | Слабкість м'язів тулуба і кінцівок | Електроенцефалографія (ЕНМГ) | при міопатіях немає ознак ураження екстраокулярної та бульбарної мускулатури, дихальних порушень; знижені сухожилні рефлекси або немає; різкого ступеня вираженості м'язова атрофія; на ЕНМГ немає ознак порушення нервово-м'язової передачі |
| Міастенічний синдром Ламберта — Ітона (частіше пов'язаний з раком легень, рідше — з раком передміхурової залози, лімфомою, тимомаю, лейкозом) | М'язова слабкість, птоз, диплопія | Консультація терапевта, онколога | сухожилні рефлекси — знижені або немає; є вегетативні розлади (сухість у роті, імпотенція); при електростимуляції рухового нерва амплітуда М-відповіді збільшується (феномен впрацювання); виробляються антитіла до кальцієвих каналів Р/Q типу пресинаптичних закінчень рухових нервів; ефект від введення АХЕП — мінімальний, але є лікувальна відповідь на імуносупресію і плазмаферез |
| Бічний аміотрофічний склероз | Ознаки центрального і/або периферичного паралічу, немає чутливих і тазових розладів, клінічні симптоми міастенії, порушення нервово-м'язової передачі та реакції на АХЕП | ЕНМГ | під час ЕНМГ-дослідження виявляються характерні для бічного аміотрофічного склерозу ознаки денервації та реіннервації, а також велика кількість потенціалів фасцикуляції |

7. Етапність надання медичної допомоги

Під час лікування міастенії застосовують засоби симптоматичної терапії, патогенетичної терапії (короткострокова і довгострокова) та хірургічні методи лікування. Це пов'язано з різноманіттям клінічних форм захворювання; особливостями віку; характером перебігу; ступенем компенсації АХЕП; наявністю або відсутністю тимуса; особливостями імунної відповіді (серопозитивна і серонегативна міастенія), що визначає стратегію і тактику лікування.

В основу стратегії лікування міастенії покладено такі принципи:

- 1) Етапність лікувальних заходів.
- 2) Поєднання компенсуючої, патогенетичної і неспецифічної терапії;
- 3) Лікування хронічної і гострої (кризи) фаз перебігу захворювання.
- 4) Хірургічне лікування.

В умовах **первинного** (амбулаторного) і **вторинного рівнів надання медичної допомоги** проводять:

— лабораторну діагностику (клінічний аналіз крові, аналіз крові на вміст глюкози; біохімічні дослідження: С-реактивний білок; креатинін, електроліти, рівень креатинкінази; рівень АЛТ, АСТ, гамма-аміномасляної кислоти; розширена коагулограма); імунологічні дослідження на специфічні антитіла; загальний аналіз сечі; ЕКГ; рентгенографія грудної клітки. **Рівень переконливості — С (рівень достовірності — 4).**

- консультацію суміжних фахівців;
- компенсуючу (симптоматичну) терапію;
- диспансерне спостереження в динаміці у хворих з уточненим діагнозом МГ.

Компенсуюча терапія передбачає призначення АХЕП, препаратів калію, спіронолактонів, антиоксидантів.

Антихолінестеразні препарати: піридостигміну бромід застосовують перорально в максимальній добовій дозі 240—360 мг, а одноразово — від 30 до 120 мг; неостигміну метилсульфат — у вигляді таблеток по 15 мг 5—6 разів на день або підшкірних ін'єкцій по 1,0—2,0 мл 0,05 % розчину 3—4 рази на день; галантамін — у вигляді підшкірних ін'єкцій 10 мг 1 % розчину 2—3 рази на день, або перорально в таблетках 10 мг по 2—3 рази на день, або в таблетках 10 мг по 2 таблетки 3 рази/день. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1а).**

Препарати калію: в сумарній дозі 3 г перорально. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 3).**

Спіронолактони приймають в дозі 0,025—0,05 г 3—4 рази на день. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 3).**

Побічні ускладнення: нудота, запаморочення, сонливість, шкірні висипи, зворотна форма гінекомастії.

4-амінопіриди́ни (іпідакрін) приймають в дозі 20 мг 2—4 рази на день. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 3).**

8. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Показання для звернення:

— щораз дужчі рухові порушення — рекомендовано використання шкали оцінки ступеня вираженості рухових розладів DSS (Szobor A., 1976), шкали оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії MGFA (Barohn R. J., 1996) і шкали кількісної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії QMGS (Barohn R. J., 1998);

— неефективність симптоматичної терапії;

— призначення патогенетичної терапії, яка включає довгострокову імунотерапію (глюкокортикоїди, цитостатики, таргетні препарати), короткострокову імунотерапію (внутрішньовенний імуноглобулін, плазмаферез), тимектомію;

— складнощі під час диференціальної діагностики;

— коморбідні стани;

— для надання екстреної інтенсивної терапії (міастенічний криз).

Глюкокортикоїдна терапія

Рекомендовано приймання глюкокортикоїдних препаратів.

Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1a).

Глюкокортикоїди (ГК) є препаратами вибору на початку захворювання з бульбарними порушеннями. Ефективність ГК під час лікування міастенії досягає, за окремими даними, 80 % випадків. Їх використовують як першочергове лікування у хворих з вітальними порушеннями, а також при очній формі міастенії завдяки відносно швидкій терапевтичній дії.

Дозу *преднізолону* (метилпреднізолону) підбирають індивідуально, залежно від стану хворого. В середньому дозу визначають з розрахунку 1 мг/кг маси тіла, або 0,8 мг/кг маси тіла, проте вона не має бути менше ніж 50 мг.

Побічні дії ГК: серцебиття, тахікардія, пітливість, підвищення маси тіла, гірсутизм, катаракта, порушення толерантності до глюкози з розвитком в одиничних випадках стероїдного діабету,

артеріальна гіпертензія, остеопенія. У рідкісних випадках спостерігаються явища гіперкортицизму, аж до розвитку медикаментозного синдрому Кушинга з усіма його проявами, тяжкі бактеріальні інфекції, шлункові і кишкові кровотечі, недостатність серцевої діяльності, остеопороз з переломами кісток (зокрема, хребта і голки стегнової кістки).

Хворі на міастенію, навіть якщо немає активних скарг, щорічно проходять обстеження органів для виявлення ймовірних побічних дій ГК. Якщо виявлені побічні ускладнення, доцільно скоригувати виявлені порушення, зменшити дозу препарату.

Слід пам'ятати, що лікування ГК зумовлено насамперед потребою відновлення порушених вітальних функцій організму.

Імуносупресивна терапія

У випадках недостатньої ефективності, виявлення побічних ускладнень глюкокортикоїдної терапії або якщо є потреба зменшити дозу ГК, доцільно призначати цитостатичні препарати.

Азатіоприн є ефективним у 70—90 % пацієнтів з міастенією. Клінічний ефект проявляється через 2—3 місяці.

Азатіоприн можна використовувати як монотерапію, а також в поєднанні з ГК. Азатіоприн назначають перорально кожного дня з дози 50 мг на день, з послідовним збільшенням її до 150—200 мг на добу. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2а).**

Основні побічні дії:

- макроцитоз, лейкопенія;
- порушення функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ), панкреатит, збільшення рівнів АСТ і АЛТ;
- вірусні інфекції;
- алергічні реакції;
- периферичні набряки, кожні висипи, фіброміалгія, алопеція;
- виразки ротової порожнини, сухість в роті.

Потрібно моніторувати побічні ускладнення перші два місяці кожні два тижні, далі — раз на три місяці. Здебільшого терапія переноситься добре. На сьогодні проводять подальші РКД препарату.

Мікофенолату мофетил, капсули 250, 500 мг (добре переноситься і є ефективним у 60—70 % пацієнтів. Порівняно з азатіоприном діє швидше, клінічний ефект його проявляється через 3—4 тижні. Використовують в поєднанні з ГК. Дозу ГК можна поступово знижувати. Мікофенолату мофетил назначають перорально щодня в дозі 2 г на день з подальшою корекцією дози

залежно від ефективності лікування. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 2b).**

Основні побічні дії:

- диспепсія, виразкові ураження ШКТ;
- пригнічення функції червоного кісткового мозку, нейтропенія;
- порушення функції нирок;
- інфекції;
- алергічні реакції.

Моніторувати побічні ускладнення на першому місяці терапії — кожного тижня, на другому та третьому місяці — один раз на два тижні, далі — щомісяця.

Рекомендації: уникати перебування під прямими сонячними променями, теплових процедур, дотримуватися контрацепції.

Циклоспорин, капсули 25, 50 і 100 мг, успішно застосовують під час лікування тяжких форм, у випадках резистентності до інших видів імунокорекції.

Ефект циклоспорину практично не залежить від попередньої терапії. Його з успіхом використовують в лікуванні стероїд-залежних пацієнтів, а також у пацієнтів з міастенією з інвазивними тимомами. Переваги циклоспорину полягають в його більш вибіркового (порівняно з іншими імуносупресивними препаратами) впливі на окремі механізми імунної відповіді, без пригнічення всієї імунної системи хворого. Циклоспорин призначають перорально, з початкової дози 3 мг/кг маси тіла. Потім, якщо немає токсичних реакцій, дозу препарату можна збільшити до 5 мг/кг два рази на день.

Позитивний ефект досягається через 1—2 місяці після початку терапії і досягає максимуму до 3—4 місяців. Після досягнення стійкого терапевтичного ефекту дозу циклоспорину можна знизити до мінімуму, а контроль ефективності лікування здійснювати, оцінюючи клінічний статус і концентрацію препарату в плазмі.

Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2a).

Побічні дії:

- гепатотоксичність, порушення функції ШКТ і нирок;
- підвищення артеріального тиску, підвищення рівня калію і сечової кислоти в крові;
- анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, інфекції, алергічні реакції.

Моніторувати побічні ускладнення перші три місяці терапії кожні два тижні, потім — один раз на місяць.

Загальні рекомендації: дотримання дієти з низьким вмістом тваринних жирів, відмова від вживання грейпфрутів, уникати перебування під прямими сонячними променями.

Циклофосфамід, порошок для приготування внутрішньовенного розчину, 200/500/1000 мг, розчиняють в 400 мл фізіологічного розчину, використовують під час лікування хворих на міастенію, які не реагують на жодний вид імунокорекції, як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з азатиоприном у тяжких пацієнтів, резистентних до інших видів імуносупресії. Препарат ефективний приблизно у 47 % хворих. Найчастіше застосовують дози 50—100 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) щодня протягом 2—3 тижнів; 100/200 мг/м² два або три рази на тиждень, протягом 3—4 тижнів. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1b).**

Обчислення ППТ пацієнта проводять за формулою Мостеллера, зокрема за допомогою онлайн калькулятора:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \cdot \text{зріст (см)}}{3600}$$

Основні побічні дії:

- пригнічення функції червоного кісткового мозку;
- лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія;
- вторинні інфекції;
- геморагічний цистит, пневмоніт, артралгії, міалгії, лихоманка;
- порушення функції ШКТ і нирок;
- алергічні реакції, шкірні висипи, алопеція.

Моніторинг (дозозалежних побічних дій) проводити кожні два тижні, якщо є потреба — ЕКГ, ехоенцефалографія.

Загальні рекомендації: контрацепція, відмова від приймання алкоголю, профілактика інфекційних захворювань, уникати перебування під прямими сонячними променями, теплових процедур, фототерапії, відвідування солярію.

До **патогенетичної терапії** належить використання *внутрішньовенного імуноглобуліну*.

Нині в Україні зареєстровано препарати імуноглобуліну людини нормального (*human normal immunoglobulin*) двох виробників:

— біофармацевтична фірма «Біофарма» (Україна) — біовен моно 5 % і біовен 10 % у флаконах 25 мл, 50 мл і 100 мл для внутрішньовенного введення;

— фірма «Ostapharma AB» (Швеція) — октагам 5 %, 10 % у флаконах 50 мл і 100 мл для внутрішньовенного введення та імуноглобулін «Гамманорм» 16,5 % у флаконах 10 мл і 20 мл для внутрішньом'язового і підшкірного введення в певні ділянки тіла.

Особливість препарату «Гамманорм» полягає в тому, що його можна застосовувати в домашніх умовах під наглядом медичного персоналу. Цей препарат можна застосовувати при міастенії як підтримчу (імуномодулювальну) терапію; як довгострокову терапію при МГ — застосування не встановлено.

Протипоказання: гамманорм не можна вводити внутрішньовенно. Гамманорм не можна вводити внутрішньом'язово при важкій тромбоцитопенії та інших порушеннях гемостазу.

Внутрішньовенне введення імуноглобуліну людини нормального (5 % і 10 %) може спричинити швидке тимчасове поліпшення перебігу міастенії. Людський імуноглобулін — це імуноактивний білок. Застосування високих доз імуноглобуліну має здатність пригнічувати імунні процеси.

Загальноприйнятим режимом терапії вважають короткі (п'ятиденні) курси внутрішньовенного введення препарату в дозі 400 мг/кг маси тіла щодня. В середньому клінічний ефект наставав на 4-й день від початку лікування і тривав протягом 50—100 днів після закінчення курсу. Через 3—4 місяці можливий повторний курс терапії імуноглобуліном. **Рівень переконливості — А.**

Побічні дії:

- підвищення температури тіла (4 %);
- нудота (1,5 %),
- головний біль (1,5 %).

Рекомендації: зменшити швидкість введення препарату або тимчасово припинити інфузію.

Серйозні побічні дії: анафілактичні реакції (зумовлені великим об'ємом і високою в'язкістю введеного препарату).

За наявними даними, ефективність лікування імуноглобуліном становить 70—80 % випадків. Пацієнти з міастенією, асоційованою з MuSK, менш сприятливо реагують на внутрішньовенне введення імуноглобуліну. Цей препарат використовують в стадії загострення МГ (кризів), а не постійно як патогенетичну терапію. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2a).**

Антиоксиданти

Антиоксидантні властивості препаратів тіоктової кислоти дають підставу для застосування їх у хворих з МГ. Препарати тіоктової кислоти сприяють активації мітохондріального синтезу. Крім того, вони зменшують вираженість окислювального стресу у хворих, що перебувають в стані міастенічного і холінергічного кризів, знижуючи вміст в крові вільних радикалів, які сприяють ушкодженню клітинних і мітохондріальних мембран під час ішемії.

Лікування слід починати з внутрішньовенного крапельного введення в дозі 600—900 мг/добу з подальшим переведенням на пероральне приймання в тієї ж дозі. **Рівень переконливості — С.**

Таргетна терапія

Деяким пацієнтам з МГ притаманна рефрактерність, або вони мають велику кількість побічних проявів під час лікування ГК в комбінації з одним або декількома імуносупресивними препаратами. У цих випадках хорошу ефективність показали таргетні препарати. До них належать ритуксімаб і екулізумаб.

Ритуксімаб — химерні моноклональні антитіла, спрямовані проти поверхневого маркера В-клітин (CD20). Цей препарат знижує кількість циркулюючих аутореактивних В-клітин і має високу терапевтичну ефективність при аутоімунних захворюваннях, зумовлених виробленням аутоантитіл.

Ритуксімаб слід розглядати як крайній варіант у пацієнтів з MuSK, що мають незадовільну реакцію на первинну імунотерапію. Проводяться дослідження препарату.

У пацієнтів з МГ з позитивними АХР з тяжким перебігом та частими кризами ефективність ритуксімабу не визначена, але цей варіант залишається, якщо пацієнт не відповідає на лікування ГК і імуносупресивними препаратами.

Ритуксімаб (концентрат для приготування розчину для внутрішньовенного введення по 100 і 500 мг, розчиняють в 1000 мл фізіологічного розчину).

Схема терапії:

— за 30 хвилин до інфузії треба провести премедикацію: хлоропіраміну гідрохлоридом 40 мг внутрішньом'язово, дексаметазон 12 мг внутрішньом'язово, парацетамол 500 мг перорально;

— інфузію починають з початковою швидкістю 50 мг/годину, далі кожні 30 хвилин збільшуючи швидкість на 25—50 мл/годину, досягаючи 250—300 мл/годину до кінця інфузії;

— вводять внутрішньовенно по 375 мг на 1 м² площі поверхні тіла пацієнта один раз на тиждень протягом місяця, або по 1 г на 1 м² ППТ пацієнта один раз на 2 тижні, двічі;

— при появі небажаних реакцій інфузію слід припинити, ввести внутрішньом'язово Chlorypramine (хлоропіраміну гідрохлорид) 2,0 мл і дексаметазон 8 мг, почекати близько 30 хвилин і далі вводити препарат з меншою швидкістю;

— наступного дня — контрольні аналізи: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі.

Завершивши терапію, проводять клініко-нейрофізіологічне оцінювання її ефективності:

— при достатньому ефекті можна проводити підтримчі курси — раз на 3—6 місяців, або перейти на підтримчу терапію азатиоприном, глюкокортикостероїдами, або внутрішньовенне введення імуноглобуліну.

(NB! При стійкої ремісії немає потреби в підтримчій терапії)

— при повторному погіршанні, «загостренні», після різної за тривалістю ремісії варто повторити первинний курс;

— якщо немає ефекту — відмінити терапію.

Основні побічні дії:

— лихоманка, озноб, артралгії, міалгії, головний біль, нудота;

— вторинні інфекції, лімфопенія, алергічні реакції, шкірні висипи.

Загальні рекомендації: відмова від алкоголю, профілактика інфекційних захворювань. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2a).**

Екулізумаб становить рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти білка коплекта C5, запобігає утворенню мембрано-комплексної атаки і знижує активність антитіл до АХР. Рекомендований пацієнтам з рефрактерною генералізованою міастенією з антитілами АХР+. В Україні не зареєстрований.

Препарат вводять внутрішньовенно крапельно протягом 25—40 хвилин. Курс лікування — п'ятитижневий початковий цикл, з подальшим циклом підтримчої терапії.

Початковий цикл — 600 мг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів, на п'ятому тижні — 900 мг один раз на тиждень, підтримча доза — 900 мг кожні 14 днів.

Приготування розчину для інфузії: розвести препарат до кінцевої концентрації 5 мг/мл за допомогою 0,9 % фізіологічного розчину, 0,45 % фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) для ін'єкцій. Кінцевий об'єм розведеного препарату до кінцевої концентрації 5 мг/мл становить 120 мл (для дози 600 мг) і 180 мл (для дози 900 мг).

Побічні ускладнення:

— тромбоцитопенія, нечасто — коагулопатія, аглютинація еритроцитів;

— доброякісні та злоякісні новоутворення, нечасто — мієлодиспластичний синдром, меланома;

— серцебиття;

— гематома, зниження артеріального тиску, припливи крові;

- дзвін у вухах, запаморочення;
- гіпертиреоз, подразнення кон'юнктиви, неясний зір;
- порушення в ШКТ;
- зниження апетиту, анорексія;
- алергічні реакції.

Проводяться подальші РКД препарату.

У разі різкого загострення міастенії (кризи) і при фармакорезистентних формах пацієнта переводять у відділення інтенсивної терапії і використовують методи короткострокової терапії (плазмаферез і високодозова імунотерапія внутрішньовенним імуноглобуліном). При застосуванні цих методів досягається етіопатогенетичний ефект у вигляді тимчасового зменшення концентрації циркулюючих специфічних антитіл, фактору запалення та імуномодулювальний ефект на клітини імунної системи.

Хірургічне лікування

Патогенез міастенії міцно пов'язаний з дисфункцією вилочкової залози, тому тимектомія займає провідне місце і є основним патогенетично обґрунтованим методом в комплексному лікуванні пацієнтів з МГ незалежно від характеру морфологічних змін в вилочковій залозі. Нині є достатньо доказів про доцільність тимектомії в лікуванні пацієнтів з МГ. Навіть при хорошій ефективності препаратів, які використовують на першому етапі, якщо зберігаються легкі бульбарні порушення на фоні добової відміни піридостигміну броміду, показано проведення тимектомії.

Можливі механізми сприятливого впливу тимектомії на перебіг міастенії, пов'язані з видаленням джерела:

- антигенів до АХЕП, виявлених в міоїдних клітинах тимуса, які здатні провокувати вироблення імунних тіл;
- антитіл до АХР;
- ненормальних лімфоцитів.

Ефективність тимектомії нині становить 50—60 %. Результатом операції може бути клінічно повне одужання (ефект *A* за шкалою Keynes), стійка ремісія при значному зменшенні дози АХЕП (ефект *B* за шкалою Keynes), незначне поліпшення стану на фоні попередньої дози АХЕП (ефект *C* за шкалою Keynes), немає поліпшення стану (ефект *D* за шкалою Keynes).

Показаннями до тимектомії є наявність пухлини вилочкової залози (тимоми), залучення в процес краніо-бульбарної мускулатури, а також прогресування міастенії.

У дітей тимектомія показана при генералізованій формі, поганій компенсації порушених функцій в результаті медикаментозного

лікування і у разі прогресування хвороби.

Подібного роду операції слід проводити в спеціалізованих клініках або медичних центрах за участю висококваліфікованих фахівців (хірургів) з консультацією неврологів, які безпосередньо спостерігають пацієнтів з МГ.

Операцію тимектомії здійснює торакальний хірург, після отримання інформаційної згоди пацієнта. Матеріал післяопераційний має бути відправлений на гістологічне дослідження.

Міжнародна гістологічна класифікація пухлин і кіст середостіння, 2004.

1. Пухлини вилочкової залози (до 10—20 %)
2. Нейрогенні пухлини (15—20 %)
3. Герміногенні пухлини (15—20 %)
4. Лімфоїдні пухлини (до 20 %)
5. Мезенхімальні пухлини (5—6 %)
6. Мезотеліома плеври
7. Некласифіковані пухлини
8. Інші первинні пухлини і пухлиноподібні стани:
 - хвороба Кастельмана (гігантська гіперплазія лімфовузла);
 - екстрамедулярний гемопоєз;
 - кісти (5—10 %);
 - інші непухлинні захворювання тимуса:
 - ектомія тимуса;
 - гіперплазія тимуса;
 - гістиоцитоз;
 - гранулематоз.

9. Метастатичні пухлини

Класифікація ВООЗ пухлин вилочкової залози, 2004

Тип А — веретенноклітинна, медулярна;

Тип В1 — багата лімфоцитами; лімфоцитарна, переважно кортикальна, органοїдна;

В2 — кортикальна;

В3 — епітеліальна; атипова; сквамοїдна, високодиференційований рак тимуса.

Протипоказаннями до тимектомії є:

- тяжкі соматичні захворювання;
- гостра фаза міастенії (виражені, не компенсовані бульбарні порушення);
- криз у хворого.

Тимектомія недоцільна у пацієнтів, які тривалий час страждають на міастенію при стабільному її перебігу, а також якщо немає

антитіл до АХР (серонегативна міастенія) і при локальній очній формі, але з урахуванням останніх узгоджених рекомендацій International Consensus Guidance for Management Myasthenia gravis, 2020. Practice Advisory: Thymectomy for Myasthenia Gravis (Practice Parameter Update).

Зазвичай, у 80 % випадків підготовку до хірургічного лікування проводять призначенням ГК і тільки після досягнення клінічного ефекту лікування виконують операцію. При тяжких формах міастенії як підготовка до операції, разом з ГК, може бути проведено кілька сеансів плазмаферезу або внутрішньовенних крапельних введень великих доз імуноглобуліну людини нормального.

Проведення хірургічного лікування без попередньої підготовки можливо тільки у хворих з легкою формою генералізованої міастенії, у всіх інших випадках, тобто без попередньої підготовки, тимектомія може призводити до погіршення стану з розвитком кризи.

Ймовірні ускладнення в післяопераційному періоді — гематома середостіння, післяопераційна пневмонія.

Причини смерті в ранньому післяопераційному періоді — раптова зупинка дихання, міастенічний криз, серцево-судинна недостатність, тромбоемболія і пневмонія.

Надаємо оновлені дані щодо ефективності тимектомії для лікування пацієнтів з міастенією Американської академії неврології, 2020 рік.

Рекомендації:

1. Клініцисти повинні обговорити лікування тимектомією з пацієнтами молодше 65 років з генералізованою міастенією з нетимоматозними позитивними (AChR ab+) антитілами до рецептора ацетилхоліну. Обговорення повинно чітко показувати очікувані вигоди і ризики процедур і невизначеності, пов'язані з величиною цих вигід і ризиків (**рівень достовірності — В**).

Лікування тимектомією плюс преднізолон — більш ефективно, ніж лікування тільки преднізолоном, для досягнення статусу мінімальних проявів.

2. Є кілька методів тимектомії:

— класичний метод тимектомії — трансстернальна тимектомія, що дає змогу повністю видалити тканину і жир тимуса (при трансцервікальному доступі виконують невеликий розтин, але такий доступ рідко використовують окремо через неадекватну візуалізацію тимуса; його можна комбінувати з трансстернальним доступом);

— торакоскопична тимектомія (мінімально інвазивна методика) з використанням відеотехніки або торакоскопична роботизована

хірургія. Водночас — потенційно підвищений ризик наявності за-
лишкової тканини тимуса.

Клініцисти повинні інформувати пацієнтів з генералізованою
міастенією з нетимоматозними позитивними (AChRab+) антитіла-
ми до рецептора ацетилхоліну, враховуючи мінімально інвазивні
методи тимектомії, про те, що не ясно — чи буде досягнута міні-
мально інвазивними підходами така ж користь, як досягається
при розширеній трансстернальній тимектомії (**рівень достовір-
ності — В**).

Подальші дослідження з тимектомії для дітей і людей похилого
віку тривають.

9. Гострі стани (кризи) при міастенії

9.1 Характеристика кризів

Кожного пацієнта з ознаками МГ треба розглядати як пацієн-
та з потенційно ймовірною гострою дихальною недостатністю.
Кризовий стан може розвинути після хірургічного втручання,
при інтеркурентному інфекційному захворюванні або після швид-
кої відміни кортикостероїдів. У деяких пацієнтів не вдається вияви-
ти провокаційні чинники. Треба звертати увагу на порушення час-
тоти, глибини і ритму дихання, участь «допоміжної» мускулатури,
яка зазвичай не бере участь в акті дихання.

Тому насамперед оцінюють такі ознаки:

- задишка;
- обмежена екскурсія грудної клітки і живота при вдиху;
- парадоксальний рух грудної клітки під час дихання;
- западання міжреберних м'язів на вдиху;
- спроба спиратися руками при вдиху.

Раптові порушення вітальних функцій при міастенії називають
«кризами». Ці стани спостерігаються у 10—15 % хворих. Розрізня-
ють міастенічний, холінергічний і змішаний кризи.

Міастенічний криз — це критичний стан, що розвинувся рап-
тово у пацієнтів з міастенією, який свідчить не тільки про кількіс-
не, але і про якісне змінення характеру процесу. Патогенез кризу
пов'язаний не тільки зі зменшенням щільності холінорецепторів
постсинаптичної мембрани внаслідок комплемент-опосередкова-
ного їх руйнування, а й зі зміною функціонального стану рецепто-
рів, які залишилися, та іонних каналів.

Тяжкі генералізовані міастенічні кризи виявляються різним
ступенем пригнічення свідомості, вираженими бульбарними

порушеннями, дихальною недостатністю, що наростає, різкою слабкістю скелетних м'язів. Розлади дихання неухильно прогресують протягом годин, іноді — хвилин. Спочатку дихання стає частим, поверхневим, із залученням допоміжних м'язів, потім — рідкісним, переривчастим. Надалі розвивається гіпоксія з гіперемією обличчя, що змінюється ціанозом. З'являється тривога, збудження, розвивається рухове занепокоєння, потім — повна зупинка дихання, сплутаність і втрата свідомості. Порушення серцево-судинної діяльності в момент кризи виражається почастішанням пульсу до 150—180 ударів на хвилину і підвищенням артеріального тиску до 200 мм рт. ст. Надалі тиск знижується, пульс стає спочатку напруженим, потім — аритмічним, рідкісним, ниткоподібним. Посилюються вегетативні симптоми — салівація, потовиділення. При крайньому ступені тяжкості втрата свідомості супроводжується мимовільним сечовипусканням і дефекацією. При тяжких генералізованих міастенічних кризах розвиваються явища гіпоксичної енцефалопатії з появою непостійної пірамідної симптоматики (симетричне підвищення сухожильних рефлексів, поява патологічних стопних знаків).

Холінергічний криз зумовлений надлишковою активацією нікотинових і мускаринових холінорецепторів внаслідок передозування АХЕП. При цьому типу кризи, разом з розвитком генералізованої слабкості м'язів, формується весь комплекс побічних холінергічних ускладнень. В основі рухових і вегетативних розладів при холінергічному кризі лежить гіперполяризація постсинаптичної мембрани і десенситизація холінорецепторів, що пов'язано з вираженою блокадою ацетилхолінстерази і спричиненим цим надлишковим надходженням ацетилхоліну до холінорецепторів постсинаптичної мембрани. Холінергічні кризи спостерігаються досить рідко (у 3 % пацієнтів) і розвиваються більш повільно, ніж міастенічні кризи. В усіх випадках виникнення їх пов'язано з передозуванням АХЕП. Протягом доби або кількох днів стан пацієнтів погіршується, наростає слабкість і стомлюваність, хворий не витримує колишнього інтервалу між прийманнями АХЕП, з'являються окремі ознаки холінергічної інтоксикації, потім, після чергової ін'єкції або ентерального приймання АХЕП (на висоті їх дії, зазвичай через 30—40 хвилин) розвивається картина кризи, що симулює міастенічні розлади.

Складність диференціальної діагностики холінергічного кризи полягає в тому, що в усіх його випадках є генералізована м'язова слабкість з бульбарними і дихальними порушеннями, яка спостерігається і при міастенічному кризі. Диференціювати їх варто

за різними холінергічними проявами, ознаками хронічної холінергічної інтоксикації за даними анамнезу. Діагноз холінергічного кризу ґрунтується на парадоксальному зниженні м'язової сили (без попередньої провокації фізичним зусиллям) у відповідь на звичайну або збільшену дозу АХЕП (таблиця 3).

Таблиця 3. Клінічні прояви кризів

| Міастенічний криз | Холінергічний криз |
|--|---|
| Швидкий розвиток (години, хвилини) | Повільний розвиток (доба і більше) |
| Мідріаз | Міоз |
| Сухість шкіри | Гіпергідроз |
| Підвищення артеріального тиску, тахікардія | Зниження артеріального тиску, брадикардія |
| Затримка при сечовипусканні | Прискорене сечовипускання |
| Парез кишечника | Посилення перистальтики, діарея |
| Немає фасцикуляцій | Є фасцикуляції |
| Дихальні порушення | Дихальні порушення |

Наявні діагностичні труднощі їх диференціювання зумовлені тією обставиною, що найчастіше вони розвиваються паралельно у вигляді змішаного кризу.

Змішаний криз — цей тип кризу найчастіше спостерігається в клінічній практиці. Труднощі його діагностики полягають в тому, що він поєднує в собі всі клінічні риси міастенічного і холінергічного кризів, описаних вище. Це — найважчий варіант вітальних порушень у хворих на міастенію. В літературі комбінований криз називають «ламким» внаслідок протилежності механізмів дії, що лежать в його основі. З одного боку, хворий потребує негайного приймання АХЕП, а з другого — він не переносить ці препарати, і стан його погіршується на фоні їх приймання. Саме цей тип кризу найбільш часто призводить до летального кінця у хворих на міастенію.

Ретельний аналіз стану хворих при змішаному кризі показав, що у 25 % з них раніше вже виявлялися міастенічні та холінергічні кризи. Причому, у половини цих хворих характер кризу був міастенічним, а в другій половині — холінергічним.

Провісниками змішаних кризів є приховані або явні ознаки хронічної холінергічної інтоксикації, описані вище. У клінічному перебігу змішаних кризів виокремлюють дві фази: перша — міастенічна, яка проявляється збільшенням бульбарних і дихальних

порушень, генералізацією рухових розладів і адекватною реакцією на приймання АХЕП; друга — холінергічна, яка характеризується клінічними проявами холінергічного кризу. Особливість розподілу рухових розладів в період змішаного кризу полягає в тому, що при повній функціональній неспроможності краніо-бульбарної та дихальної мускулатури сила м'язів рук і ніг може бути знижена незначно. Крім того, спостерігається неоднакова зворотність рухових порушень в різних м'язових групах на фоні приймання АХЕП. Зокрема, введення прозерину може істотно зменшувати рухові порушення тулубної локалізації і практично не впливати на стан краніо-бульбарної та дихальної мускулатури. Клінічний досвід дає змогу вважати, що холінергічні та змішані кризи розвиваються у пацієнтів з переважно краніо-бульбарною формою міастенії, у яких істотно знижений поріг між лікувальною і токсичною дозою АХЕП.

В основі диференціальної діагностики цих станів лежить ретельний клінічний аналіз, що дає змогу виявити першу фазу змішаного кризу, а також клінічна і електрофізіологічна оцінка ефективності введення АХЕП.

Незважаючи на схожість клінічної картини міастенічного і холінергічного кризів, патогенетичні механізми їх розвитку відрізняються і відповідно, лікування цих станів потребує різних підходів.

9.2 Критерії диференціації кризів при міастенії

Диференціювання кризів при міастенії базується на оцінюванні ефективності проби з введенням адекватної дози прозерину:

— при міастенічному кризі проба — позитивна, причому повна компенсація рухового дефекту відзначається у 12 %, а неповна — у 88 % хворих;

— при холінергічному кризі проба — негативна, однак у 13 % хворих може спостерігатися часткова компенсація. Найчастіше (у 80 % випадків) часткова компенсація спостерігається при змішаному характері кризу, а в 20 % випадків відзначається неповна компенсація.

9.3 Лікування кризів

За сучасними уявленнями, патофізіологічні механізми розвитку кризів при МГ пов'язані з різними варіантами зміни щільності та функціонального стану холінорецепторів внаслідок їх аутоімунного ураження.

Відповідно до цього, лікування кризів має бути спрямовано на компенсацію порушень нервово-м'язової передачі, корекцію

імунних розладів і на відновлення респіраторної функції. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 2b).**

У разі розвитку міастенічних кризів з дихальними порушеннями вживають таких заходів:

— підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів;

— забезпечення прохідності дихальних шляхів — видалити слиз з глотки за допомогою відсмоктування або іншим методом (див. протокол «Гостра дихальна недостатність»);

— порушення функції серцево-судинної системи усувають симптоматичними засобами.

Як імунодепресанти призначають пульс-терапію ГК (преднізолон, 90—120 мг/добу, метилпреднізолон до 1000 мг/добу).

Симптоматичну терапію здійснюють за загальноприйнятими методиками.

Штучна вентиляція легенів

Розвиток кризів передбачає як перший захід — забезпечення адекватного дихання за допомогою примусової штучної вентиляції легенів (ШВЛ).

В кожному конкретному випадку питання про переведення пацієнта на ШВЛ вирішується на підставі даних клінічної картини (порушення ритму і глибини дихання, ціаноз, збудження, втрата свідомості, участь в диханні допоміжної мускулатури, зміна величини зіниць, немає реакції на введення АХЕП та ін.), а також об'єктивних показників, що відображають газовий склад крові, насичення гемоглобіну киснем, кислотно-лужний стан та ін. (частота дихання — понад 40 на хвилину; ЖЕЛ — менше ніж 15 мл/кг; парціальний тиск кисню PaO_2 нижче ніж 60 мм рт. ст.; парціальний тиск діоксиду вуглецю $PaCO_2$ вище ніж 60 мм рт. ст.; рН — близько 7,2; насичення гемоглобіну киснем — нижче ніж 70—80 %).

Однією з проблем є адаптація хворого до респіратора, тому що невідповідність дихальних циклів пацієнта і респіратора може призвести до погіршення його стану.

Рекомендуються певні дії для синхронізації самостійного дихання хворого і дихальних циклів респіратора, або пригнічення дихання пацієнта в разі неможливості синхронізації:

— на фоні помірної гіпервентиляції при 120—150 % виконують індивідуальний підбір параметрів вентиляції: мінімальний об'єм вдиху, дихальний об'єм, частота дихання, оптимальне співвідношення тривалості вдиху і видиху, швидкості вдихання газової суміші, тиску на вдиху і видиху. Синхронізацію вважають досягнутою, якщо дихальні цикли пацієнта і апарата повністю збігаються;

— медикаментозне пригнічення активності дихального центру внутрішньовенним введенням наркотичних анальгетиків (морфіну та ін.), а також введенням натрію оксибутирату (40—50 мг/кг), який розслаблює поперечну мускулатуру.

Показання до переведення на ШВЛ:

- порушення ритму дихання;
- ціаноз;
- збудження;
- втрата свідомості;
- участь допоміжної мускулатури;
- зміна величини зіниць;
- немає реакції на введення АХЕП.

Переводять пацієнта на самостійне дихання після ШВЛ якщо:

- немає ціанозу;
- немає тахіпное;
- немає тахікардії;
- збережений м'язовий тонус;
- є достатній дихальний об'єм (> 300 мл), PaO_2 більше ніж 80 мм рт. ст.;
- при диханні сумішшю з 50 % кисню хворий здатний створити розрідження вдишу не менше ніж 20 см вод. ст.,
- є повне відновлення свідомості.

В період проведення ШВЛ проводять інтенсивне лікування інтеркурентних захворювань і патогенетичне лікування міастенії.

Введення АХЕП і використання ШВЛ **одночасно неприпустимо**. Через 16—24 години після початку ШВЛ, за умови ліквідації клінічних показників холінергічного або змішаного кризів, слід провести пробу з введенням АХЕП (неостигміну метилсульфат) з урахуванням початку дії препарату і відключити від апарату ШВЛ (НЕ екстубуючи!). Потім оцінити ефективність самостійного дихання. **До наступної доби неостигміну метилсульфат не вводити!** Вищевказані дії повторити наступної доби. Якщо протягом 3—4 діб не спостерігається позитивного ефекту (самостійне дихання) хворому треба накладати трахеостому щоб запобігти пролежням трахеї. З відновленням життєво важливих функцій (дихання і ковтання) хворого відключають від апарату ШВЛ і признають приймання АХЕП.

Іноді буває достатнім проведення ШВЛ і лікування хворого АХЕП на 16—24 години для припинення холінергічного і змішаного кризів. ШВЛ спочатку можна проводити через інтубаційну трубку, і тільки при тривалих порушеннях дихання протягом 3—4 днів і більше показано накладення трахеостоми через безпеку

розвитку пролежня трахеї.

Через 16—24 години після початку ШВЛ, за умови ліквідації клінічних показників холінергічного або змішаного кризів, слід провести пробу з введенням прозерину. При позитивній реакції на введення піридостигміну бромід або прозерину можна перервати ШВЛ і, переконавшись в можливості адекватного дихання, перевести хворого на приймання пероральних АХЕП. Якщо немає позитивної реакції на введення АХЕП, треба і далі проводити ШВЛ, повторюючи пробу з введенням піридостигміну броміду або прозерину через кожні 24—36 годин.

Проведення ШВЛ потребує ретельного контролю роботи респіраторів, особливо догляду за хворими, своєчасного вжиття заходів щодо профілактики ймовірних ускладнень.

Основними вимогами під час проведення ШВЛ є:

— забезпечення прохідності дихальних шляхів (контроль розташування інтубаційної трубки, своєчасна аспірація вмісту трахеобронхіального дерева, інгаляція муколітичних, антибактеріальних препаратів, вібраційний масаж грудної клітки);

— періодичний контроль дихального об'єму, пікових тисків вдиху і видиху, мінімального об'єму вдиху, кислотно-лужного стану та газового складу крові. Особливого значення набуває моніторний контроль із застосуванням пристроїв, що сигналізують про відхилення від заданих параметрів;

— регулярна реєстрація основних показників функцій кровообігу (артеріальний тиск, центральний венозний тиск, серцевий викид, загальний периферичний опір);

— систематичний контроль рівномірності вентиляції легень (аускультация, рентгенографія), коли є потреба — «роздування» легких вручну;

— регулярна реєстрація температури тіла, контроль діурезу та балансу при тривалій ШВЛ;

— раціональне парентеральне або зондове харчування, контроль діяльності кишечника, профілактика інфекції сечових шляхів, пролежнів;

— профілактика ускладнень, пов'язаних з тривалим перебуванням інтубацій або трахеостомічної трубки в дихальних шляхах (ларингіти, трахеобронхіти, пролежні, ерозійні кровотечі);

— своєчасне переведення пацієнта на самостійне дихання при ретельному оціненні основних показників, які свідчать про адекватність спонтанного дихання.

Під час лікування кризів в період перебування хворого на ШВЛ призначають патогенетичну терапію (пульс-терапія

метилпреднізолоном), плазмаферез і високодозний імуноглобулін для внутрішньовенного введення.

Плазмаферез

Найбільш ефективним лікувальним заходом у разі розвитку міастенічних і холінергічних кризів є проведення обмінного плазмаферезу. Метод плазмаферезу ґрунтується на заборі крові з ліктьової або однієї з центральних вен з наступним центрифугуванням її, відділенням формених елементів і заміною плазми — або на донорську, або на штучну плазму. Ця процедура приводить до швидкого (іноді — протягом кількох годин) поліпшення стану хворих. Можливо повторне вилучення плазми протягом декількох днів або через день.

Під час обстеження хворого треба оцінити стан життєво важливих функцій, провести повний клінічний аналіз крові (зокрема, тромбоцити, гематокрит) та визначити:

- групу крові і резус-фактор;
- реакція Вассермана (RW), ВІЛ-носійство, австралійський антиген;
- загальний білок, білкові фракції;
- основні показники згортання периферичної та венозної крові;
- клінічний аналіз сечі.

Премедикацію призначають за показаннями: анальгетики, антигістамінні препарати.

Залежно від показань застосовують плазмаферез центрифужний (ручний або апаратний), фільтраційний (апаратний), плазмаферез в поєднанні з плазмасорбцією.

Операцію проводять в операційній або реанімаційній палаті, обладнаній і оснащеної відповідно до вимог ведення хворих, що перебувають в критичному стані, якщо є наглядова і лікувальна апаратура, відповідні медикаменти й інфузійні середовища, з можливістю проведення серцево-легеневої реанімації.

При дискретному плазмаферезі забір крові і поділ плазми проводять окремо, для чого кров забирають в великий мішок «Гемакон 500/300» і після негайного центрифугування в центрифугу 15 хвилин ручним плазмаекстрактором плазму переводять в малий мішок «Гемакон». Частину клітинної маси, що залишилася у великому мішку, ресуспензують в фізіологічному кровозаміннику та реінфузують хворому.

Після реінфузії клітинної суспензії проводять повторний забір крові в новий «Гемакон 500/300» і центрифужне оброблення

нової дози крові з відокремленням плазми і реінфузією еритроцитів. Загальна доза вилученої плазми у хворого цим методом становить 500—1500 мл. Кратність і частота операцій визначається особливостями стану хворого.

Апаратний плазмаферез проводять на фракціонаторі крові безперервної дії з системою одноразових магістралей. Підготовку і проведення екстракорпоральної операції здійснюють відповідно до інструкції до цього типу апаратів.

При тяжких міастенічних, холінергічних кризах, у хворих з вираженими бульбарними порушеннями та іншими розладами ефективно проводити плазмаобміни. Великий об'єм плазмаексфузії при плазмаобміні повинен бути компенсований в процесі операції (або негайно після її завершення) інфузійною терапією, програма якої може містити не тільки кристалоїди, колоїди, але і нативну донорську плазму, розчини альбуміну.

Як альтернативу інтенсивному плазмаферезу і плазмаобміну на донорську плазму під час лікування міастенії застосовують кріопреципітацію. Суть методології плазмаобміну на аутоплазму полягає в використанні для плазмаобміну специфічно обробленої (кріосорбція, кріопреципітація) аутоплазми хворого, отриманої в процесі попередньої операції. За цих обставин підвищується селективність екстракорпоральної операції і більша частина плазмових компонентів повертається хворому.

У випадках порушення білкового обміну і дефіциту інфузійних середовищ, що містять донорські білки, в екстракорпоральний контур для плазмаферезу включають колонку сорбційну і проводять операцію плазмасорбції.

Зазвичай плазмаферез проводять курсом протягом 1—2 тижнів з кратністю 2—5 операцій. Переривчастий плазмаферез приводить до поліпшення після проведення 3—4 сеансів. Ефективність безперервного плазмаферезу, незважаючи на великі можливості за об'ємом заміної плазми, істотно не відрізняється від переривчастого. Тривалість поліпшення стану хворих після проведення обмінного плазмаферезу — від 2 тижнів до 2—3 місяців. Протипоказань до застосування плазмаферезу — немає.

Введення імуноглобуліну

Рекомендоване введення імуноглобуліну людини нормального 5 % і 10 % внутрішньовенно у флаконах 50 мл і 100 мл може спричинити швидке тимчасове поліпшення перебігу МГ.

Загальноприйнятим режимом терапії вважають короткі (п'ятиденні курси) внутрішньовенного введення препарату в дозі 400 мг

на кг маси тіла щодня. Клінічний ефект в середньому настав на четвертий день від початку лікування і тривав протягом 50—100 днів після закінчення курсу. Через 3—4 місяці можна повторити курс терапії імуноглобуліном.

Побічні дії проявляються у вигляді підвищення температури тіла, нудоти, головного болю. Здебільшого ці прояви припинялися після зменшення швидкості введення препарату, або після тимчасового припинення інфузії. За наявними даними ефективність лікування імуноглобуліном становить 70—80 % (**рівень переконливості — А**).

Гамма-терапія

До немедикаментозних методів лікування належить вплив на тимус гамма-терапії, що може бути пов'язане або не пов'язане з попереднім хірургічним лікуванням (тимектомія). Гамма-терапію тимуса застосовують у тих пацієнтів, яким з огляду на певні обставини не можна проводити тимектомію, а також як метод комплексної терапії після видалення тимоми (особливо — у випадках інфільтративного проростання пухлини в розташовані поруч органи). Сумарну дозу курсу гамма-випромінювання вибирають індивідуально в кожному конкретному випадку, в середньому 40—60 Грей. Променева терапія у деяких хворих може ускладнитись розвитком променевого дерматиту, пневмоніту, фіброзних змін клітковини переднього середостіння, що потребує припинення процедур.

10. Вагітність і пологи при міастенії

Міастенія не є спадковим захворюванням, і тому сім'я може мати повноцінних здорових дітей. Єдиним обмеженням може бути тяжкість самої МГ, але в умовах компенсації захворювання і це обмеження — мізерне. Крім того, у багатьох жінок, хворих на міастенію, під час вагітності розвивається ремісія, і вони або зовсім не мають потреби приймати АХЕП, або приймають мінімальні дози. Можливі деякі погіршення стану на пізніх строках вагітності (37—38 тижнів). Вкрай рідко можуть виникати погіршення стану, що потребують переривання вагітності. Найскладнішим є ранній післяпологовий період, в якому близько 30 % жінок відзначають погіршення перебігу міастенії. Однак посилення патогенетичної терапії дає змогу розв'язати цю проблему.

При сприятливому перебігу захворювання та стійкій ремісії вагітна жінка з міастенією приходить в жіночу консультацію з докладними рекомендаціями від лікаря-невролога. У разі виявлення захворювання під час вагітності лікарем жіночої консультації вагітну терміново скеровують на консультацію до лікаря-невролога

для підтвердження діагнозу і корекції лікування.

Плануючи вагітність, варто пам'ятати, що при міастенії **штучне переривання вагітності — не рекомендоване**, тому що є велика небезпека погіршення клінічних симптомів, і захворювання після переривання вагітності може набути несприятливого перебігу.

Показанням до переривання вагітності вважають тільки прогресування міастенічних симптомів, які не компенсуються проведеним лікуванням. У разі залучення в процес життєво важливих функцій (порушення дихання) переривання вагітності показано на будь-якому строку вагітності за життєвими показаннями.

10.1 Лікування міастенії під час вагітності

1. Впливи, спрямовані на компенсацію порушень нервово-м'язової передачі — **рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1a)**:

— АХЕП;

— препарати калію.

2. Впливи, спрямовані на корекцію імунних розладів:

— ГК (преднізолон 90—120 мг/добу, метилпреднізолон до 1000 мг/добу). Приймання ГК не впливає негативно на стан вагітної жінки і дитини.

3. Плазмаферез — якщо є потреба — приводить до швидкого зниження концентрації антитіл до холінорецепторів (заміщують 2—3 л плазми три рази на тиждень до стійкого зменшення слабкості, якщо немає ефекту від інших методів лікування, у разі загострення міастенії, при міастенічному і холінергічному кризах і наполегливному бажанні жінки пролонгувати вагітність). **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1b)**.

Під час застосування плазмаферезу варто пам'ятати про ймовірність порушення електролітного балансу, розладів гемостазу, гіпоальбумінемії і т. ін.

4. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення містить повний спектр антитіл. Внутрішньовенне введення 10—30 г імуноглобуліну з інтервалом 7—10 тижнів проводять тричі протягом вагітності. **Рівень переконливості — А (рівень достовірності — 1b)**

Найвпливовіший досвід не виявив побічних ускладнень застосування АХЕП в період вагітності. Дозу піридопестигміну броміду визначають залежно від клінічного стану пацієнтки, її можна зменшувати або трохи збільшувати в різні триместри вагітності.

Імуносупресивні препарати протипоказано приймати в період вагітності. До того ж — приймання цих препаратів доцільно

припинити за кілька місяців до запланованої вагітності, оскільки вони можуть мати тератогенну дію.

10.2 Ведення пологів

Пологи треба вести через природні родові шляхи, під кардіомоніторним контролем за станом плода, з регулярною профілактикою внутрішньоутробної гіпоксії плода, з максимальним знеболенням ненаркотичними анагетиками. Введення з метою знеболювання певних препаратів (**тримеперидин, діазепам**) — **протипоказано**.

Перший період пологів у жінок з міастенією часто ускладнюється вторинною слабкістю пологової діяльності. Тому потрібна готовність до стимуляції пологів (внутрішньовенне введення 5 МО окситоцину в розведенні 400 мл фізіологічного розчину).

У другому періоді пологів зазвичай розвивається слабкість родових сил внаслідок втоми м'язів черевного преса. Тому наприкінці першого періоду пологів з метою профілактики слабкості доцільно почати вводити внутрішньовенно крапельно окситоцин (10—12 крапель за хвилину.) Також додатково внутрішньом'язово ввести 1,0 мл 0,05 % розчину неостигміну метилсульфат або 30 мг преднізолону. Вводити окситоцин можна і далі, в третьому періоді пологів — як профілактику кровотечі.

Оперативне розродження методом кесаревого розтину вагітним з міастенією небажано і можна проводити тільки в разі неможливості пологів через природні родові шляхи за акушерськими показаннями, або при різкому збільшенні м'язової слабкості з порушенням вітальних функцій. При знеболюванні під час операції не можна застосовувати курареподібні міорелаксанти. Кращою є перидуральна анестезія.

10.3 Ведення післяпологового періоду

З легким перебігом міастенії питання про годування груддю жінкам рекомендується вирішувати індивідуально, розглядаючи лактацію як фізичне навантаження. Лактацію можна дозволити породіллям в разі доброго самопочуття. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 1b).**

Породіллям з тяжчим перебігом міастенії, які приймають АХЕП, показано обов'язкове пригнічення лактації незалежно від стану і характеру перебігу пологів. Оскільки період вигодовування найчастіше супроводжується відносним погіршенням перебігу міастенії, а АХЕП потрапляє в материнське молоко, годування груддю у жінок, хворих на міастенію, — небажано. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 1a)**

У разі оперативного розродження (кесарів розтин, накладання акушерських щипців), ускладненого перебігу пологів (слабкість родової діяльності і тривала стимуляція пологів, ручне входження в порожнину післяпологової матки за акушерськими показаннями), супутніх хронічних запальних захворювань і високого ризику їх загострення показано пригнічення лактації всім породіллям з міастенією. **Рівень переконливості — В (рівень достовірності — 1а).**

10.4 Особливості клініки, діагностики та терапії міастенії у дітей

Як відомо, міастенія належить до аутоімунних захворювань, виявляється слабкістю і патологічною стомлюваністю різних м'язових груп внаслідок ураження нервово-м'язового синапсу антитілами до АХР. Водночас, є група вроджених міастенічних синдромів, клінічні прояви яких значною мірою близькі до тих, що виявляють у хворих на аутоімунну міастенію, але мають інший патогенетичний механізм.

Згідно з сучасними даними, міастенія з дебютом клінічних проявів в дитячому віці становить 10—24 % від усіх хворих з цією патологією. Є загальна тенденція до збільшення захворюваності, зокрема у дітей і підлітків. Загалом, щорічно реєструється 10 випадків міастенії на один мільйон населення. За даними дослідників, міастенія спостерігається частіше, але не в усіх випадках діагностується. На кожного виявленого хворого припадає два недіагностованих випадки, що зумовлено різноманітністю клінічних проявів, особливостями перебігу хвороби, несвоечасним зверненням до спеціаліста. Помилки первісної діагностики у дітей становлять 91 %. Це пов'язано з недостатньою настороженістю лікарів щодо цієї патології, невмінням дітей охарактеризувати свої скарги, а батьків — розцінити їх як прояви хвороби. Міастенія у дітей відрізняється від міастенії у дорослих ступенем вираженості симптомів, особливостями клінічних проявів.

Класифікація міастенії в дитячому та підлітковому віці:

- неонатальна;
- вроджена;
- рання дитяча;
- юнацька.

Неонатальна міастенія

У 10 % дітей, народжених від матерів, хворих на міастенію, особливо при тяжкому перебігу, можливий розвиток скороминущої міастенії новонароджених. Вона проявляється тяжкими парезами бульбарних м'язів, ослабленням голосу, утрудненням смоктання

і ковтання, ослабленням дихальних рухів, зниженням м'язового тону. Ці симптоми проявляються від третього до десятого дню життя. Найчастіше неонатальна міастенія зникає протягом 24—36 годин, а іноді триває кілька тижнів і регресує поступово через 1—1,5 місяця.

Ознаки неонатальної міастенії у дітей: загальна млявість, слабкий крик, порушення ковтання і дихання. Причина міастенії новонароджених пов'язана з наявністю антитіл до АХР, які потрапили в кров дитини від хворої матері. Однак строк дії цих антитіл — обмежений, оскільки власні антитіла дитини — нормальні.

Новонародженим з неонатальною МГ з тяжкою генералізованою слабкістю і дихальними порушеннями перед годуванням (кожні 4 години) вводять внутрішньом'язово неостигмїну метилсульфат 0,1—0,2 мл (залежно від маси тіла дитини), що поліпшує смоктання, ковтання і нормалізує процес харчування. Препарат можна вводити через назогастральний зонд в дозі, яка десятикратно перевищує ту, яку призначають парентерально. З регресом клінічних проявів дозу препарату зменшують. Одночасно з прозеріном — вранці 30 мг преднізолону в ін'єкціях (до повної компенсації симптомів міастенії, зазвичай від одного до чотирьох тижнів). При тяжкому перебігу призначають внутрішньовенний імуноглобулін протягом 5 днів (в дозі 400 мг/кг маси тіла щодня).

Діти, народжені від матерів, які страждають на міастенію, потребують ретельного нагляду протягом перших днів життя, навіть коли на перший погляд здаються здоровими і не викликають побоювань. Діагноз матері підтверджує високий рівень антитіл до АХР у новонародженого.

Вроджена міастенія

Вроджена міастенія — рідкісне, як правило аутосомно-рецесивне захворювання, яке зумовлено декількома генетичними дефектами: патологією ресинтезу (відновлення) або накопиченням ацетилхоліну, зменшенням кінцевої активації ацетилхолінестерази і порушенням функції АХР.

В основі патогенезу вроджених міастенічних синдромів лежить мутація генів, що визначають зміну структури і функції АХР: порушення кількості рецепторів, або аномалія їх функціонування. При одних синдромах страждають пресинаптичні механізми нервової передачі, при других — постсинаптичні, при третіх — одночасно і пресинаптичні, і постсинаптичні. При пресинаптичному ураженні порушується синтез, депонування або вивільнення ацетилхоліну, при комбінованому процесі спостерігається недостатність ацетилхолінестерази; для постсинаптичних розладів характерна аномалія

АХР. Більша частина відомих до тепер синдромів успадковуються по аутосомно-рецесивному типу, за винятком міастенічного синдрому, що пов'язаний з повільним закриттям іонних каналів і є аутосомно-домінантним. У сироватці крові хворих дітей антитіла до АХР не виявляються, оскільки вони зв'язані з АХР.

Розрізняють три категорії патології з порушеннями:

- пресинаптичними;
- синаптичними;
- постсинаптичними.

При вродженій доброякісній міастенії з офтальмопарезом або офтальмоплегією відразу після народження або трохи пізніше виявляють симетричний птоз і офтальмоплегію. Це — єдина форма міастенії, при якій офтальмоплегія виступає як перший клінічний симптом. Якщо офтальмоплегія після народження є парціальною, то в ранньому або дитячому віці вона стає повною. Ця патологія спостерігається в два рази частіше в осіб чоловічої статі. Зазвичай виявляється в перші два роки життя. Може спостерігатися легка слабкість м'язів обличчя, але вона не веде до тяжких порушень під час годування. Генералізована м'язова слабкість розвивається рідко. Стерті форми розпізнають із запізненням, іноді вперше діагностують в 20—30 років. Захворювання зазвичай має доброякісний характер, не становить загрози для життя. Титр антитіл до АХР — не підвищений. Імуносупресивна терапія — не ефективна. Деякий позитивний ефект можливий при призначенні інгібіторів ацетилхолінестерази.

Сімейна дитяча міастенія

Підґрунтям патогенезу сімейної дитячої міастенії може бути як пресинаптичний дефект, пов'язаний з порушенням ресинтезу ацетилхоліну, так і постсинаптичні дефекти медіатора в зоні АХР, або вроджений дефект ацетилхолінестерази. Перші патологічні симптоми виявляють у новонароджених у вигляді тяжких бульбарних і дихальних порушень. Багато дітей потребують ШВЛ. Не є винятком летальний кінець. Часто спостерігається птоз, але інші м'язи очей зазвичай не залучаються. Рухи очних яблук — не обмежені. Звертає на себе увагу загальна м'язова слабкість, слабкість мимічної мускулатури, які з'являються з народження або протягом першого року життя. Через кілька тижнів стан поліпшується, проте епізоди слабкості і дихальних порушень повторюються протягом дитячого, а іноді і зрілого віку. Позитивний ефект дає призначення інгібіторів ацетилхолінестерази. З роками потреба в терапії зазвичай зменшується. Тимектомія й імуносупресивна терапія не приводять до поліпшення.

Проксимальна м'язова слабкість може спостерігатися при генетично детермінованих міастенічних синдромах, а також у випадках імунозалежної міастенії. Зокрема, 1995 року був описаний синдром, пов'язаний з повільним закриттям іонних каналів (С. М. Gomez, J. T. Gammack), 1992 року — поясно-кінцівкова міастенія (S. J. Oh, R. Kuruoglu). Вроджена міастенія, пов'язана з повільним закриттям іонних каналів — спадкове захворювання, зумовлене патологією іонних каналів АХР скелетних м'язів. Успадковується по аутосомно-домінантному типу. Захворювання зазвичай проявляється в грудному віці, але може бути і у дорослих. Відзначається слабкість, стомлюваність м'язів ший, лопаток, офтальмопарез, м'язова атрофія. Не є характерними птоз, бульбарні порушення, слабкість в ногах. Захворювання характеризується повільним прогресуванням, пізньою діагностикою (в 10 років і пізніше). АХЕП — не ефективні. Методів лікування не розроблено. Діагноз підтверджує ЕМГ: повторна стимуляція нерва частотою 3 імпульси/с спричиняє патологічне зменшення амплітуд м'язових відповідей (при стимуляції одиничними імпульсами цього не спостерігається). М'язова біопсія виявляє превалювання тіла волокон І типу, можлива пучкова атрофія, дефекти конфігурації кінцевих пластинок.

Поясно-кінцівкова міастенія — імунозалежна форма, що починається у віці після 10 років. Хворіють переважно дівчатка. Проявляється прогресуванням м'язової слабкості в кінцівках. Фізичне навантаження не погіршує стан хворого. Сухожильні рефлекси зазвичай викликаються, але можуть бути знижені. Можуть уражатися мимічні м'язи. Бульбарних, окорухових порушень — немає. Клінічні симптоми дають змогу припустити поясно-кінцівкову міодистрофію. Діагноз міастенії підтверджують: збережені сухожильні рефлекси; ЕМГ — повторна стимуляція нерва демонструє декремент (зменшення) амплітуди м'язової відповіді. Рівень антитіл, що зв'язують рецептори ацетилхоліну, — підвищений. Лікування проводять відповідно до принципів терапії інших серопозитивних форм міастенії.

Ювенільна міастенія

Ювенільна міастенія — імунозалежна форма, при якій внаслідок порушення імунних механізмів відбувається утворення антитіл проти АХР постсинаптичної мембрани нервово-м'язового синапсу, що веде до зменшення кількості постсинаптичних холінорецепторів в поперечно-смугастих м'язах, і таким способом — до порушення передачі нервових імпульсів через нервово-м'язові синаптичні апарати. Захворювання у дитини може проявитися в різні періоди життя, починаючи з шести місяців, в 75 %

випадків — після 10 років (11—16 років), причому прогностично більш сприятливим вважають початок міастенії в препубертатному періоді, ніж в постпубертатному. Розрізняють дві клінічні форми: очну і генералізовану. При першій — переважно страждають м'язи очей, однак цілком можливо легке ураження м'язів обличчя і кінцівок. При другій — процес має генералізований характер, переважає виражена слабкість кінцівок, залученість бульбарної мускулатури. Крім зазначених форм описують бульбарні; поясно-кінцівкову (кісткову), при якій є ураження м'язів тулуба і кінцівок; глотково-лицьову.

Основними клінічними проявами міастенії у дітей, як і у дорослих, є м'язова слабкість, патологічна м'язова стомлюваність. Розвиток захворювання частіше має підгострий або хронічний характер, хоча можливий і гострий варіант. За цих обставин провокаційними факторами зазвичай є гострі респіраторні інфекції, інтоксикації, ендокринні порушення. Дебют хвороби в препубертатному віці частіше спостерігається у хлопчиків, в постпубертатному — у дівчаток. Загалом, захворювання у хлопчиків перебігає менш тяжко, зазвичай — у вигляді очної форми. Локальна форма захворювання у дітей спостерігається рідше, ніж у дорослих: очна — у 3,7 %, скелетно-м'язова — у 4,7 %, глотково-лицьова — у 6 % від загальної кількості хворих дітей. Незалежно від форми міастенії, першими патологічними проявами є очні симптоми. Генералізація процесу зазвичай відбувається протягом перших місяців.

При очній формі в клінічній картині домінують окоорухові розлади: птоз, зазвичай — двобічний, асиметричний. Рідше страждають окремі м'язи очного яблука, що супроводжується диплопією. Слабкість окоорухових м'язів на початку захворювання — непостійна. При повторних оглядах клінічні прояви можуть змінюватися. Двоїння і птоз збільшуються під час фізичного навантаження, тривалого погляду вгору; посилюються до вечора, зменшуються після відпочинку. Ступінь вираженості симптомів — різноманітний. У тяжких випадках може відзначатися повна зовнішня офтальмоплегія. Зіничні реакції не порушуються. У 40—50 % хворих під час дебюту виявляється слабкість інших м'язових груп. У дітей з очною формою міастенії можуть бути слабкість м'язів обличчя (частіше — кругового м'яза ока з одного або з обох боків), легка стомлюваність в кінцівках. Якщо немає грубого збільшення інших міастенічних проявів протягом двох років, це свідчить про те, що генералізація процесу в подальшому стає все менш ймовірною. Очна форма міастенії небезпеки для життя не становить, частіше спостерігається у хлопчиків. Перебіг зазвичай — ремітивний (із загостреннями

і ремісіями). Загострення варіюють за тяжкістю і тривалістю від декількох тижнів до кількох років. У 20 % хворих спостерігаються тривалі ремісії. Ця форма — серонегативна до АХР (тобто немає антитіл до АХР).

Генералізована форма міастенії у дітей спостерігається найчастіше, переважно в осіб жіночої статі. Зазвичай захворювання починається в постпубертатному віці, частіше — моносимптомно, зі слабкості окорухових м'язів (птоз і/або диплопія) у 72,2 %, потім залучаються м'язи шиї (77,8 %), м'язи тулуба і кінцівок, причому на відміну від дорослих хворих страждають дистальні відділи (кисті — 75 %, стопи — 41,7 %), мімічна (75 %) і жувальна мускулатура (38 %). Вже через рік виявляються виражена дифузна м'язова слабкість, стомлюваність, симптоми ураження бульбарної групи м'язів. Хворі скаржаться на утруднення під час ковтання їжі, під впливом води в ніс (ці симптоми посилюються в процесі їжі), носовий відтінок голосу, стомлюваність під час розмови. Захворювання у дітей має вкрай тяжкий перебіг, з ураженням дихальної мускулатури (75 %), міастенічного кризу (25 %). Спонтанні ремісії — не характерні. У багатьох хворих спостерігається резистентність до АХЕП. Як і при міастенії дорослих, виявляється серопозитивність (є антитіла до АХР), що підтверджує аутоімунну природу захворювання. Діти з цією формою хвороби мають високий ризик розвитку аутоімунних захворювань, особливо тиреоїдитів і колагенозів. У 5 % випадків міастенія у дітей поєднується з тимою.

Електроміографічне дослідження свідчить про те, що хворі на вроджену міастенію достовірно відрізняються від хворих на дитячу міастенію і дорослих хворих набагато меншою величиною декременту амплітуди М-відповіді, що може бути використано під час проведення диференціального діагнозу між зазначеними формами захворювання.

Встановлення діагнозу дитячої міастенії проводять на підставі клінічних, фармакологічних, електроміографічних та імунологічних критеріїв (доказом останнього є концентрація антитіл до АХР більш ніж 0,4 ммоль).

Слід пам'ятати, що збільшення вилочкової залози за даними КТ або МРТ не є критерієм діагностики міастенії.

Діагноз вважають безсумнівним у разі підтвердження його за 4 критеріями, достовірним — за 3 критеріями, ймовірним — за 2 критеріями і сумнівним — за одним.

До призначення патогенетичної терапії дітям з міастенією треба провести диференціальну діагностику, оскільки методи

лікування при аутоімунній і вродженій формах — різні.

Питання про проведення тимектомії при аутоімунній дитячій міастенії вирішується індивідуально, з урахуванням усіх діагностичних критеріїв:

- фармакологічні проби;
- електроміографія;
- дослідження антитіл до АХР;
- КТ або МРТ органів середостіння.

11. Реабілітація при міастенії

Реабілітація полягає у дотриманні таких протипоказань: надмірні фізичні навантаження, препарати магнію, курареподібні міорелаксанти, нейролептики і транквілізатори (крім тофізопама), гамма-оксимасляна кислота, сечогінні (крім спіронолактону), антибіотики фторхінолонового ряду, аміноглікозиди, стрептоміцини, а тетрациклін — під наглядом лікаря, кортикостероїди, що містять фтор, похідні хініну, D-пеніциламін.

Правильна діагностика і своєчасне призначення адекватних методів лікування приводить до компенсації рухових розладів більш ніж у 80 % хворих на міастенію.

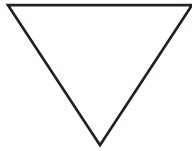
Список використаної літератури

1. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи / А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, Б. М. Гехт [и др.] // Неврологический журнал. 2003. Т. 8. Приложение 1. С. 19—21.
2. Антитела к титину у больных с миастенической и не миастенической тимомой / Ветшев П. С., Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Животов В. А. // Хирургия. 2007. № 6. С. 42—48.
3. Волчков В. А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой дыхательной недостаточности / В. А. Волчков, О. Н. Титова, С. М. Черный. Казань : Российское общество скорой медицинской помощи, 2014.
4. Гузева В. И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении у детей / В. И. Гузева, М. Л. Чухловина // В книге: Детская неврология. Выпуск 1: клинические рекомендации / под ред. В. И. Гузевой. Москва, 2014. С. 101—127.
5. Завальная Е. П. Миастения: клиника, диагностика, лечение / Е. П. Завальная, О. Л. Тондий, В. А. Флорикян // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020. № 2. С. 17—32. URL: http://www.internalmed-journal.in.ua/wp-content/uploads/2020//11/Журнал_2_2020-17-32.pdf.
6. Косачев В. Д. Обменный плазмаферез в комплексном лечении миастении / В. Д. Косачев, Н. М. Жулев, С. Л. Бечик // Эфферентная терапия. 2006. Т. 12, № 2. С. 28—31. URL: https://szgmu.ru/files/terapy/Terap_No_02_2006.pdf.
7. Ланцова В. Б. Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении / В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Журнал экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133. № 6. С. 678—680.
8. Лобзин В. С. Иммунологические аспекты патогенеза и лечения миастении / В. С. Лобзин, В. И. Головкин, Ю. В. Чалов // Журнал невропатологии и психиатрии. 1979. № 8. С. 1006—1011.
9. Миастения: новый взгляд на диагностику и лечение / В. М. Школьник, А. И. Кальбус, А. Н. Бараненко, А. В. Погорелов // Медпросвіта. 2019. URL: <https://medprosvita.com.ua/miastenia/>.
10. Неотложная помощь пациентам с миастенией при кризах / С. В. Лобзин, М. Г. Соколова, В. А. Шавуров, А. А. Зуев // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 2. С. 25—30. DOI: <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-2-25-30>.
11. Роль плазмафереза в профилактике осложнений видеоторакокопической тимэктомии у пациентов с миастенией в сочетании с гиперплазией вилочковой железы / Е. И. Сигал, А. М. Сигал, Р. Е. Сигал [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 11, вып. 2. С. 36—40. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201611236-40>.
12. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы : руководство для врачей / А. Г. Санадзе. Москва : Литтерра, 2012. —256 с. URL: <http://kingmed.info/media/book/4/3418.pdf>.
13. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении / В. В. Бойко, Н. П. Волошина, О. В. Егоркина [и др.] // НейроNews. 2009. № 1 (12). С. 50—53.

14. Титин, тимома и миастения / А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов // Журнал Нейроиммунология. 2006. Т.5. № 3—4. С.23—26.
15. Шевнюк М. М. Диагностика и лечение больных миастенией / М. М. Шевнюк, Е. Л. Тарасенко, Н. И. Ланкамер // Рациональна фармакотерапія. 2009. № 2 (11). С. 64—67. URL: <http://rpht.com.ua/ru-issue-article-1223>.
16. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis / Aisling S. Carr, R. Chris Cardwell [et al.] // BMC. 2010 Jun. No. 18. P. 10—46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46.2010 Jun 18;10:46.
17. Aarli J. A. Titin, thymoma, and myasthenia gravis / J. A. Aarli // Arch. Neurol. 2001 Jun. Vol. 8. No. 6. P. 869—870.
18. Conti-Fine B. M. Myasthenia gravis: past, present, and future / B. M. Conti-Fine, M. Milani, H. J. Kaminski // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. P. 2843—2854. DOI: 10.1172/JCI29894.
19. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? / C. Buckley, J. Newsom-Davis, N. Willcox, A. Vincent // J. Neurology. 2001. Vol. 57, No. 9. P. 1579—1582.
20. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia / A. Elsais, Z. Argov, A. Evoli [et al.] // Eur J Neurol. 2014. No. 21. С. 687—693. DOI: 10.1111/ene.12359.
21. Epidemiology of myasthenia gravis / T. Pekmezovic, D. Lavrnjic, M. Jarebinski, S. Apostolski // Srp Arh Celok Lek. 2006. Vol. 134 (9—10). P. 453—456. PMID: 17252917.
22. Expression of ciliary neurotrophic factor receptor in myasthenia gravis / S. Poeta, T. Guyon, P. Levasseur, S. Birrin-Aknin // J. Neuroimmunol. 2001. Vol. 120. No. 1—2. P. 180—189. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00423-4.
23. Gronseth G. S. Practice advisory: Thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / G. S. Gronseth, R. Barohn, P. Narayanaswami // Neurology. 2020 Apr 21; 94(16): 705—709. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009294.
24. Kondo K. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma / K. Kondo, Y. Monden // Eur J Cardiothorac Surg. 2005. Vol. 28. P. 22—25. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.03.039.
25. Lindstrom J. Acetylcholine receptor and myasthenia // Muscle & Nerve. 2000. No. 23 (4). P. 453—477. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(200004\)23:4<453::AID-MUS3>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200004)23:4<453::AID-MUS3>3.0.CO;2-O).
26. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial / G. I. Wolfe, H. J. Kaminski, I. B. Aban [et al.] // Lancet Neurol. 2019; 18: P. 259—268. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30392-2.
27. Myasthenia Gravis in Individuals over 40 / Aarli J. A., Romi F., Skeie N. G., Gilhus N. E. // Ann N Y Acad Sci. 2003. Vol. 998. P. 424—431. DOI: 10.1196/annals.1254.055.
28. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group / F. Norwood, M. Dhanjal, M. Hill [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014. No. 85. P. 538—543. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305572.

29. Parr J., Jayawant S., Buckley C., Vincent A. Childhood autoimmune myasthenia. In book: *Inflammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children* (Eds. Dale R.C., Vincent A.). London : Mac Keith Press, 2010. P. 388—405.
30. Phillips L. H. 2nd, Torner J. C. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis // *Neurology*. 1996 Nov. No. 47 (5). P. 1233—1238. DOI: 10.1212/wnl.47.5.1233.
31. Sela B. A. Titin: some aspects of the largest protein in the body // *Harefuah*. 2002. Vol. 131. P. 631—635. PMID: 12187564.
32. Szobor A. Myasthenia gravis: a Quantitative Evaluation System. Disability Status Scale (DSS) Applied for Myasthenia gravis / A. Szobor // *European Neurology*. 1976; 14: 439—446. DOI: <https://doi.org/10.1159/000114771>.
33. The severity myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies / F. Romi, G. O. Skeie, J. A. Aarli, N. E. Gilhus // *Arch. Neurol*. 2000. Vol. 57. P. 1596—1600. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1596.
34. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis — correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis / X. J. Chen, J. Qiao, B. G. Xiao, C. Z. Lu // *J. Neurol*. 2004 Aug. Vol. 251, no. 8. P. 1006—1011.
35. Thymoma in children: report of two cases and review of literature / G. Dhall, H. B. Ginsburg, L. Bodenstein [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004. Vol. 26. No. 10. P. 681—685.
36. Yumoto N. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses / N. Yumoto, N. Kim, S. Burden // *Nature*. 2012. Vol. 489, no. 7416. P. 438—442. DOI: 10.1038/nature11348.
37. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. Comparison of video-assisted thoracoscopic and transsternal thymectomy / R. Bagheri, R. Boonstani, A. Sadrizadeh [et al.] // *Innovations*. 2018. No. 13. P. 77—80. DOI: 10.1097/IMI.0000000000000490.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги хворим
на розсіяний склероз



Укладачі:

Волошина Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків

Негріч Тетяна Іванівна, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Соколова Лариса Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Єгоркіна Ольга Вікторівна, науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

Мяловицька Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Литвиненко Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

Кобись Тетяна Олександрівна, доктор медичних наук, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу, м. Київ

Муратова Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, м. Одеса

Рецензенти:

Товажнянська Олена Леонідівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського Національного медичного університету, м. Харків

Перелік скорочень

| | |
|-----------------------|--|
| АЛТ — | аланінамінотрансфераза |
| АСТ — | аспартатамінотрансфераза |
| АФС — | антифосфоліпідний синдром |
| в/в — | внутрішньовенно |
| ВІЛ — | вірус імунодефіциту людини |
| в/м — | внутрішньом'язово |
| ВПРС — | вторинно-прогресуючий розсіяний склероз |
| ГГТ — | гамма-глутамілтрансфераза |
| ДНК — | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ЕКГ — | електрокардіограма |
| зз — | зважені зображення |
| ІР — | інфузійна реакція |
| КІС — | клінічно ізольований синдром |
| МОЗ — | Міністерство охорони здоров'я |
| МРТ — | магнітно-резонансна томографія |
| НЯ — | небажані явища |
| ПМЛ — | прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія |
| ППРС — | первинно-прогресуючий розсіяний склероз |
| п/ш — | підшкірно |
| РС — | розсіяний склероз |
| РРРС — | рецидивно-ремітивний РС |
| СМР — | спинномозкова рідина |
| СНІД — | синдром набутого імунодефіциту |
| ТТГ — | тиреотропний гормон |
| уд./хв — | ударів на хвилину |
| ФС — | функціональна система |
| ХМТ — | хворобо-модифікуюча терапія (disease-modifying therapy) |
| ЦНС — | центральна нервова система |
| ЧСС — | частота серцевих скорочень |
| CADASIL — | церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією |
| EDSS — | Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації) |
| Gd — | гадоліній |
| HBsAg, HBsAb, HVCAb — | маркери гепатиту В |
| Ig — | імуноглобулін |
| JCV — | John Cunningham virus (вірус Джона Каннінгема) |
| MELAS — | Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсульт-подібні епізоди) |

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на розсіяний склероз розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

2. Прототипи (вітчизняні та закордонні, покладені в основу документа):

— адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Розсіяний склероз», Україна, 2016.

—ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, 2017.

Діагноз: Розсіяний склероз (РС), ремісивний, перебіг, що прогресує

Код за МКХ 10: G35 Розсіяний склероз

Категорія пацієнтів: хворі на розсіяний склероз

Протокол призначений для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-неврологів, лікарів-терапевтів, що проводять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з РС, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

Мета протоколу: організація надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з РС, уповільнення прогресування, зменшення ускладнень та інвалідності внаслідок цього захворювання, поліпшення якості життя пацієнтів.

1. Терміни і визначення

Радіологічно ізольований синдром — це магнітно-резонансно-томографічні знахідки (осередки), які відповідають критеріям Barkhof для постановки діагнозу розсіяний склероз (РС), і які не можна пояснити іншим захворюванням чи станом, при нормальних даних неврологічного огляду та якщо немає

будь-яких симптомів РС (D. T. Okuda, 2009). Цей синдром не розглядають як окремий фенотип РС, тому що у пацієнтів немає клінічних ознак і симптомів, а результатів тільки магнітно-резонансної томографії (МРТ) окремо — недостатньо для встановлення діагнозу РС.

Критерії РС:

1. Наявність виявлених на МР-томограмі уражень білої речовини, що відповідають таким критеріям:

— овальної, округлої форми гомогенні осередки з ураженням мозолистого тіла або без нього;

— T2-гіперінтенсивні осередки розміром ≥ 3 мм;

— зміни білої речовини в центральній нервовій системі (ЦНС), не пов'язані із судинними змінами.

2. Немає даних щодо ремісивних клінічних симптомів, пов'язаних з неврологічною дисфункцією.

3. МРТ-зміни, не спричинені будь-яким іншим фізіологічним ефектом певних речовин (передозування ліків, токсичний вплив препаратів) або наявними супутніми захворюваннями.

4. За винятком осіб з МРТ-ознаками лейкоареозу чи іншою патологією білої речовини без ураження мозолистого тіла.

5. Зміни на МРТ не можна пояснити будь-яким патологічним процесом.

Клінічно ізольований синдром (КІС) — це перша атака, яка триває ≥ 24 годин і припускає, що є демієлінізуюче захворювання, з характерними осередками ураження на томограмі при виконанні МРТ. Для встановлення діагнозу «розсіяний склероз» КІС повинен відповідати оновленим діагностичним критеріям МакДональда, 2017 (Додаток 1). Інші можливі пояснення мають бути виключені за допомогою комплексного обстеження.

КІС може бути:

— монофокальним (неврологічна симптоматика спричинена одним осередком);

— поліфокальним (є два або більше неврологічних симптомів, що спричинені двома та більше осередками).

Клінічні варіанти КІС:

— оптичний неврит;

— стовбуровий синдром (включно з атаксією, головокружінням, альтернуючими синдромами);

— спінальний синдром;

— чутливі розлади;

рідше:

— розлади тазових органів;

— пароксизмальні синдроми (пароксизмальна дизартрія чи атаксія, тонічні судоми тощо).

Рецидивно-ремітивний РС (PPPC) діагностують у пацієнтів, у яких періоди стабільності (ремісії) чергуються з епізодами загострення симптоматики (рецидивами). 82—85 % пацієнтів мають PPPC.

У більшості пацієнтів, у яких захворювання починається з PPPC, в подальшому розвивається **вторинно-прогресуючий РС (ВПРС)**, за умови якого спостерігається поступове збільшення інвалідизації пацієнта незалежно від рецидивів, які стають менш частими або повністю зникають.

У 10—15 % пацієнтів з РС спостерігається **первинно-прогресуючий РС (ППРС)**, коли симптоми поступово розвиваються і з часом погіршуються від самого початку захворювання, без виникнення рецидивів і ремісій.

Активність захворювання — визначається клінічною активністю (кількістю рецидивів на рік та їх тяжкістю) та/або МРТ активністю (наявністю осередків, що накопичують контрастну речовину), виникненням нових або збільшенням розміру осередків на Т2-зважених зображеннях (зз).

Залежно від активності захворювання виокремлюють:

— «доброякісний» РС з рідкими, нетяжкими загостреннями, тривалими ремісіями і без вираженої інвалідизації (EDSS < 3,0) протягом 10 років і більше після появи перших симптомів захворювання;

— «високоактивний» РС, або такий, який швидко розвивається (протягом року), є більше ніж один рецидив протягом попереднього року, більше ніж один осередок, які накопичують гадоліній (Gd), або 9 осередків на Т2-зз, або більше ніж два рецидиви в попередньому році і більше ніж один осередок, який накопичує гадоліній;

— «агресивний» РС із злоякісним перебігом захворювання, який призводить до тяжкої інвалідизації і відповідає більше ніж на один з таких пунктів:

— EDSS 4,0 бали протягом 5 років від початку захворювання;

— більше ніж два рецидиви з неповним відновленням протягом попереднього року;

— більше ніж два рецидиви, на МРТ показані нові/збільшувани осередки на Т2-зз, або Gd+-осередки, незважаючи на лікування;

— немає відповіді на терапію більше ніж на один хворобо-модифікуючий препарат протягом менше одного року.

Загострення — визначається як поява нових симптомів або посилення вже наявних, зумовлених демієлінізуючим захворюванням,

які утримуються протягом більш ніж 24 години після попереднього поліпшення, або стабільності неврологічного статусу протягом, принаймні, 30 днів від початку попереднього рецидиву якщо немає інфекції, підвищення температури тіла або значущого порушення метаболізму.

Рецидив, що інвалідизує, — визначається як будь-який рецидив, що відповідає хоча б одному з таких критеріїв:

- порушує здатність пацієнта працювати;
- порушує повсякденну життєдіяльність пацієнта (за результатами оцінки прийнятним методом);
- порушує моторні або сенсорні функції у мірі, достатній для погіршення здатності або ресурсів для догляду за собою або за іншими людьми (за результатами оцінки прийнятним методом);
- потребує лікування/госпіталізації.

Прогресування захворювання та ступінь інвалідизації визначають за збільшенням бала за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) протягом 6 місяців.

2. Загальна частина

Розсіяний склероз — це запальне, демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання нервової системи. Частота виникнення РС варіює і в середньому досягає 8—10 нових випадків на 100 тис. населення. На сьогодні в Європі з діагнозом «розсіяний склероз» живе більше ніж 700 тис. осіб, а в усьому світі — понад 2,5 млн осіб.

Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС. За даними офіційної статистики на 2017 рік, в Україні нараховувалося 20 934 пацієнтів з РС (60,2 на 100 тис.). Щороку кількість нових випадків становить більше ніж 1000. Через те, що немає єдиного Всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, в деяких випадках, несвоєчасну діагностику РС, реальна кількість хворих на сьогодні може бути набагато більшою. РС в Україні посідає друге місце з інвалідизації серед хвороб нервової системи.

Вважається, що РС виникає у пацієнтів із спадковою схильністю і ініціюється певними чинниками навколишнього середовища. Зазвичай симптоми РС розвиваються у віці 20—40 років, але віковий діапазон початку захворювання розширюється, спостерігаються педіатричні випадки, хворіють і літні люди. Жінки хворіють в 2—3 рази частіше, ніж чоловіки, і люди білої раси хворіють частіше ніж особи інших расових груп.

Особливості процесу надання медичної допомоги хворим на розсіяний склероз

Лікар загальної практики — сімейний лікар на підставі скарг, анамнезу і клінічного обстеження пацієнта у разі виявлення симптомів, що викликають підозру на РС, або підозру на загострення, повинен скерувати пацієнта на консультацію до лікаря-невролога, який надає вторинну медичну допомогу.

Лікар загальної практики — сімейний лікар та лікар-невролог, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу, повинні сприяти швидкому і повноцінному обстеженню пацієнта з підозрою на РС та з підозрою на загострення з подальшим скеруванням до спеціалізованого центру, що надає вторинну або **третинну медичну допомогу**.

Лікування РС проводить мультидисциплінарна команда у складі лікаря-невролога, лікаря-фізіотерапевта, фахівців з фізичної реабілітації, лікаря-психолога, лікаря-офтальмолога, лікаря-уролога, лікаря-дієтолога у взаємодії з логопедом, працівниками соціальних служб тощо.

Застосовуваний на сьогодні підхід до терапії РС включає симптоматичне лікування, лікування гострих рецидивів та приймання лікарських засобів, які модифікують перебіг захворювання. Реабілітаційні засоби треба застосовувати на всіх етапах нагляду та лікування.

3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

1. Діагностика розсіяного склерозу

Своєчасне діагностування РС на початкових стадіях і раннє призначення адекватного патогенетичного лікування дає змогу запобігти виникненню загострень захворювання, сповільнює прогресування РС та інвалідизацію пацієнтів.

У закладах високоспеціалізованої медичної допомоги проводять остаточне підтвердження або спростовування діагнозу РС, зокрема у випадках сумнівного діагнозу хворих, скерованих із закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу, згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017 р. (Додаток 1), встановлення типів його перебігу, фази захворювання.

Обов'язкові дії

1.1 Збирання анамнезу:

- час виникнення перших проявів захворювання;
- обставини виникнення перших симптомів захворювання;
- деталізація клінічної картини загострення захворювання або оцінка його прогресування;

— анамнез життя (якщо є змога — і ранній анамнез; наявні в анамнезі будь-які екзогенні або ендогенні фактори ризику);

— обставини життя і роботи (контакт з токсичними чинниками, переохолодження, перегрівання, хронічний стрес);

— сімейний анамнез (наявні випадки РС у родичів);

— наявні інші аутоімунні захворювання.

1.2 Фізикальне обстеження пацієнта для виключення (або підтвердження) соматичної патології, яка може призвести до встановлення помилкового діагнозу, оцінка загального стану та життєво важливих функцій.

1.3 Неврологічне обстеження в динаміці: під час аналізу скарг пацієнта рекомендовано особливу увагу надавати ознакам ураження різних відділів мозку, які можуть свідчити про гострий демієлінізуючий епізод (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

Характерні симптоми РС:

— втрата або погіршення зору в одному оці, разом із болем при рухах очним яблуком;

— подвоєння в очах;

— прогресування порушення поверхневої та глибокої чутливості та/або м'язова слабкість кінцівок;

— порушення рівноваги, розлади координації рухів або незграбність;

— специфічні патологічні відчуття, що поширюються по спині у напрямку зверху вниз при нахилі голови вперед (симптом Лермітта).

Оцінювання неврологічного статусу пацієнта:

— визначення стану ураження провідникових систем центральної нервової системи при РС (зорова, стовбурова, пірамідна, мозочкова, чутлива, тазових функцій та когнітивна) проводять за шкалою функціональних систем (ФС) Куртцке (Додаток 2) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

— визначення ступеня інвалідизації проводять за розширеною шкалою інвалідизації EDSS (Додатки 3, 4) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

1.4 Лабораторні методи дослідження (якщо не було виконано раніше, або у разі сумнівних даних) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**):

— загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, підрахунок лейкоцитарної формули, кількість тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів);

- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, С-реактивний білок, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень білірубіну, креатиніну, сечовини, кальцію, калію, натрію);
- імунограма крові (CD4, CD8, CD19 лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси; сенсibilізація нейтрофілів до нейронспецифічних білків (загальний білок мієліну, нейронспецифічна енолаза), рівень антитіл до загального білка мієліну (імуноферментний метод якщо є потреба);
- серологічні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), на сифіліс;
- серологічні тести на інфекції герпесвірусної групи;
- визначення показників функції щитоподібної залози;
- аналіз ліквору: загальний, визначення олігоклональних смуг (в нормі — до двох) та/або синтезу IgG (в нормі — до 0,8) — якщо є потреба;
- визначення рівня вітаміну B₁₂ (якщо є потреба);
- визначення антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл, антифосфоліпідних антитіл (якщо є потреба).

1.5 Інструментальні методи обстеження:

— у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано виконати МРТ головного мозку (Додаток 5) для підтвердження діагнозу РС згідно з критеріями діагностики МакДональда, 2017; MAGNIMS, 2016 (Додаток 1) та виключення інших альтернативних діагнозів (Додаток 6) **(рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4)**;

— у пацієнтів з першою атакою, яка припускає демієлінізуюче захворювання, якщо на МРТ головного мозку виявляються осередки ураження, що спостерігаються при РС, рекомендовано виконати МРТ з контрастом для оцінки дисемінації у часі, що підтверджує діагноз РС відповідно до критеріїв діагностики МакДональда (2017);

— відповідно до критеріїв МакДональда (2017), для підтвердження діагнозу РРРС не потрібно дослідження викликаних потенціалів. Але у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано дослідження викликаних потенціалів з метою підтвердження субклінічного ураження структур нервової системи **(рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4)**.

1.6. Забезпечити консультацію лікаря-офтальмолога; якщо є потреба — лікаря-уролога, лікаря-терапевта, лікаря-психолога **(рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4)**.

1.7. Для виключення інших альтернативних діагнозів треба провести диференціальну діагностику (Додаток 6) **(рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4)**.

1.8. Якщо у пацієнта запідозрений РС, але який не відповідає діагностичним критеріям МакДональда (2017), заплануйте повторне обстеження. Повторна МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку з гадолінієм рекомендується з інтервалом 3—6 місяців. Додатково, якщо це потрібно, може бути виконана МРТ грудного відділу спинного мозку **(рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4)**. Обговоріть з цим пацієнтом час повторного обстеження та переконайтеся у тому, що він знає, з ким йому слід зв'язатися для отримання належних порад у разі, якщо у нього розвинуться нові або посиляться вже наявні неврологічні симптоми.

Бажані дії:

— нейропсихологічне дослідження за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination);

— ультразвукове дослідження щитовидної залози.

2. Лікування загострення розсіяного склерозу

Стандартом лікування при гострих рецидивах РС та при КІС є застосування метилпреднізолону **(рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1)**. У деяких випадках використовують плазмаферез або внутрішньовенний імуноглобулін **(рівень переконливості рекомендацій В, рівень достовірності доказів — 2)**.

Лікування рецидивів потрібно для прискорення відновлення неврологічних дефіцитів після загострення.

Метилпреднізолон — стандартний препарат першої лінії, скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

Ескалацію терапії при гострому рецидиві РС проводять в високоспеціалізованих центрах РС.

Немедикаментозні засоби терапії (плазмаферез) застосовують за умови неефективності пульс-терапії метилпреднізолоном фахівці з відповідною підготовкою.

На підставі погодження групи експертів внутрішньовенний імуноглобулін не рекомендується для лікування загострень РС або КІС, за винятком пацієнтів з тяжким, рефрактерним невритом зорового нерва, які не мали відновлення зору після трьох місяців стандартної терапії метилпреднізолоном, або пацієнтів, яким протипоказана терапія метилпреднізолоном.

Обов'язкові дії:

1. Пульс-терапія внутрішньовенно (в/в) метилпреднізолоном при відповідних клінічних симптомах має бути розпочата якомога швидше після появи симптомів та після виключення можливих диференціальних діагнозів й протипоказань.

2. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу (в/в, крапельно, щодня) протягом 3—5 днів. Тривалість курсу підбирають індивідуально, залежно від швидкості регресу неврологічної симптоматики на фоні терапії.

3. Подальше застосування перорального приймання метилпреднізолону у дозах, які поступово зменшують аж до повної відміни препарату, не є потрібним.

4. Приймання жінкою у І триместрі вагітності кортикостероїдів пов'язане зі збільшенням ризику рото-лицьових ущелин у дитини.

5. Треба виконувати всі рекомендації щодо призначення пульс-терапії метилпреднізолоном, що надані в Додатку 7.

6. Ескалація терапії рецидиву:

— якщо у пацієнтів з РС з тяжкою атакою симптоми, що інвалідизують, зберігаються після закінчення звичайного періоду (3—5 днів) проведення пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути доцільність проведення терапії далі, максимально до 7 днів, якщо треба, з вищою дозою порівняно зі стандартною;

— у пацієнтів, в яких зберігається неврологічний дефіцит, що функціонально інвалідизує, через два тижні після закінчення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути можливість проведення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном ультрависокими дозами коротким курсом у три дні;

— якщо немає ефекту в/в метилпреднізолону в ультрависокій дозі, рекомендовано проведення курсу плазмаферезу в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії згідно з відповідною медико-технологічною документацією (5—7 процедур протягом двох тижнів), бажано використовувати як плазмозамінник — альбумін;

— при індивідуальних протипоказаннях до застосування в/в метилпреднізолону або неможливості призначення пульс-терапії ультрависокими дозами курс плазмаферезу може бути проведено раніше;

— у пацієнтів з атакою РС, що інвалідизує, не рекомендовано рутинне використання внутрішньовенного імуноглобуліну у вигляді монотерапії або в поєднанні з в/в метилпреднізолоном. Але у пацієнтів, які мають протипоказання до терапії в/в метилпреднізолоном та плазмаферезу, може бути використаний внутрішньовенний імуноглобулін (2 г/кг, поділені на 3—5 днів) якщо немає

вродженого дефіциту IgA і тяжких алергічних реакцій на введення білкових препаратів крові людини в анамнезі.

7. Лікування вагітних здійснюють відповідно до акушерсько-гінекологічного статусу пацієнтки за умови визначення відповідних доз та короткострокової безпеки й оцінки довгострокової безпеки та за умови супроводу акушера-гінеколога.

8. У пацієнтів з РС з тяжкою атакою, що інвалідизує, рекомендується оцінити доцільність початку міждисциплінарної реабілітаційної терапії, якщо після медикаментозної терапії рецидиву спостерігається недостатнє відновлення та персистентні й значні функціональні порушення з інвалідизацією.

Бажані дії:

Надати пацієнтам з РС та їхнім батькам/опікунам інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

В Україні на сьогодні затверджені для лікування хворих на РС препарати:

— інтерферони бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, які вважають препаратами першої лінії терапії (базові препарати);

— фінголімод, окрелізумаб, алемтузумаб, кладрибін — препарати другої лінії терапії (високоєфективні препарати);

— мітоксантрон — препарат другої/третьої лінії терапії.

PS. На сьогодні наталізумаб (друга лінія терапії) не зареєстрований Україною.

3. Лікування пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом

У пацієнтів з першою атакою, з характерними осередками ураження на МРТ (оновлені критерії МакДональда, 2017), рекомендовано лікування базовими препаратами хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ): перша лінія — інтерферон бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід (є реєстрація лікування КІС в закордонних інструкціях, але немає у вітчизняних), окрелізумаб (реєстрація лікування КІС 2020 року), якщо є ознаки можливого розвитку високоактивного та агресивного РС (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування пацієнтів з КІС рекомендовано, щоб затримати виникнення нових атак та/або нових осередків ураження.

Необхідні дії

3.1 У пацієнтів, які не відповідають оновленим критеріям МакДональда (2017), оцінити ризик трансформації КІС в достовірний РС:

— у пацієнтів з КІС з високим ризиком розвитку РС (з високим навантаженням осередками на МРТ (> 9 T2-осередків) та/або тяжким рецидивом з неповним відновленням), але якщо немає відповідності до оновлених критеріїв МакДональда (2017), рекомендується якомога раніше почати лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, з метою зниження цього ризику;

— у пацієнтів з КІС з низьким ризиком розвитку РС рекомендовано відкласти початок лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, до появи ознак нової активності демієлінізуючого захворювання (МРТ та/або клінічна наявність дисемінації у просторі та часі, або наявність олігоклональних специфічних антитіл в спинномозковій рідині (СМР)), що дасть змогу поставити діагноз РС згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017.

3.2 Варіанти терапії для лікування КІС:

Інтерферон бета-1a:

— 0,5 мл/22 мкг (6 млн МО) або 0,5 мл/44 мкг (12 млн МО) підшкірно (п/ш) три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менше як 48 годин;

— 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня.

Інтерферон бета-1b: 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день.

Глатирамеру ацетат: 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час.

Терифлуномід: 14 мг на добу перорально при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії (базові препарати), поганій переносимості або неможливості здійснювати ін'єкції.

Окрелізумаб: перше призначення складається з двох послідовних ін'єкцій по 300 мг з інтервалом два тижні, подальші — 600 мг кожні 6 місяців.

3.3 Обговорити з пацієнтом доцільність призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування, необхідність ретельного дотримання схеми лікування та залучити його до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

3.4 До призначення препарату, а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести:

— ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на виявлення ймовірних протипоказань;

— лабораторні дослідження:

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

- показники функції печінки (АСТ, АЛТ, гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), білірубін);
- С-реактивний білок;
- серологічне дослідження на гепатит *B* та *C* і на ВІЛ;
- тест на вагітність для жінок.
- МРТ, проведена не раніше ніж за 3 місяці;
- при підозрі на туберкульоз мають бути проведені тест на туберкульоз і рентгенографія грудної клітки.

3.5 Почати терапію обраним препаратом треба в умовах стаціонару.

3.6 На початку лікування інтерфероном бета (1*a* або 1*b*) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

3.7 Введення окреліумабу здійснюється тільки в умовах стаціонару, якщо є інфузомат.

3.8 Надайте пацієнту докладну інформацію про очікувані небажані дії від кожного з лікарських засобів та методи їх усунення (Додаток 9) (**рівень переконливості рекомендацій D**). У разі тяжких небажаних дій або їх збереженні протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

3.9 При розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1*a*) в/м на високодозний інтерферон бета (1*a* або 1*b*) п/ш (Додаток 8).

3.10 У пацієнтів з КІС при лікуванні інтерфероном бета (1*a* або 1*b*), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, окреліумабом рекомендовано оцінювати клінічну та радіологічну активність один раз на 6 місяців.

4. Лікування пацієнтів з рецидивно-ремітивним, вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

Лікування хворих на РС здійснюють відповідно до типу перебігу захворювання.

Ремісія РС або мінімальна активність захворювання при рецидивних формах РС може бути досягнута якомога раннім призначенням препаратів, які змінюють перебіг РС (**рівень переконливості рекомендацій A, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з РППС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування *інтерфероном бета* (1*a* або 1*b*) або глатирамеру ацетатом для зменшення частоти цих атак та уповільнення прогресування інвалідизації (**рівень переконливості рекомендацій A, рівень достовірності доказів — 1**).

Глатирамеру ацетат застосовують як варіант першої лінії у пацієнтів з протипоказаннями до інтерферонів бета — глибока депресія, гіперчутливість до інтерферонів бета, погано контрольована епілепсія (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Терифлуномід рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС (зазвичай визначається як два клінічно значущих рецидиви в попередні два роки) при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії, або при поганій переносимості, або неможливості здійснювати ін'єкції, тільки якщо вони не мають високоактивного або тяжкого РППС, який швидко розвивається (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Диметилфумарат рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС з урахуванням характеристики пацієнта, супутніх захворювань, тяжкості та активності процесу, профілю безпеки (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

При субоптимальній відповіді на терапію препаратами ХМТ першої лінії, або якщо немає ефекту від них, або при їх поганій переносимості має бути розглянута ескалація лікування до терапії другої лінії (фінголімод, окрелізумаб, алемтузумаб, кладрибін) (Додаток 8) (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з високоактивним РППС, які мають незмінну або збільшену частоту рецидивів або поточні тяжкі рецидиви порівняно з попереднім роком, незважаючи на лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета 1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом), а також у пацієнтів з агресивними формами РППС без попереднього лікування препаратами, що змінюють перебіг захворювання, рекомендовано лікування препаратами другої лінії (фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном) для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідизації за умови виконання показань, встановлених органами охорони здоров'я (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з ВППС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування інтерфероном бета-1b або високодозним інтерфероном бета-1a, що вводять п/ш, для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідизації, що визначають за допомогою шкали EDSS.

Лікування *мітоксантроном* рекомендовано для пацієнтів з агресивним РППС або ВППС з атаками, які не відповідають на вищезазначену медикаментозну терапію та демонструють ознаки активного запалення (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування інтерфероном бета (1а або 1b) або глатирамеру ацетатом — **не рекомендовано** у пацієнтів з ПППС.

У пацієнтів з РС лікування метотрексатом або циклофосфамідом — **не рекомендовано** для зменшення запальної активності та/або уповільнення прогресування інвалідизації.

Мета сучасної терапії РС — зменшити активність захворювання, таким способом уповільнити прогресування патологічного процесу, зменшити накопичення інвалідизації та якомога довше зберегти якість життя пацієнта.

У пацієнтів з РС, незважаючи на лікування препаратами, що змінюють перебіг РС, можуть спостерігатися ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання та зберігатиметься ризик активації захворювання при відміні цих препаратів, тому що вони тільки змінюють природний перебіг цього захворювання, але не виліковують хворого.

4.1 Лікування пацієнтів з рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом

4.1.1 Імуномодулювальна терапія повинна бути розпочата якомога швидше після встановлення діагнозу РППС.

4.1.2 Обговоріть з пацієнтом доцільність своєчасного призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування та необхідність ретельного дотримання схеми лікування залежно від препарату.

4.1.3 Рішення про призначення препарату терапії першої лінії має приймати лікар-невролог спільно з пацієнтом на індивідуальній основі залежно від типу перебігу РС, активності захворювання та наявних протипоказань і вподобань пацієнта.

4.1.4 До призначення препарату (*див.* п. 3.4), а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести обстеження.

4.1.5 Варіанти терапії першої лінії:

— інтерферон бета-1а, 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня;

— інтерферон бета-1а, 22 мкг (6 млн МО) або 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

- інтерферон бета-1b, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день;
- глатирамеру ацетат — 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час;
- терифлуномід, 14 мг перорально раз на добу;
- диметилфумарат, капсули 120 мг 2 рази на добу, перший тиждень, потім 240 мг 2 рази на добу перорально під час прийняття їжі.

4.1.6 Залучити пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування. У разі призначення одного з ін'єкційних лікарських засобів треба провести з пацієнтом та його родичами тренінг щодо схеми лікування та методики його введення.

4.1.7 Розпочинати терапію ін'єкційними та таблетованими препаратами треба в умовах стаціонару.

4.1.8 На початку лікування інтерфероном бета (1a або 1b) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

4.1.9 На початку лікування диметилфумаратом — перший тиждень 120 мг 2 рази на добу, потім 240 мг 2 рази на добу.

4.1.10 Надайте пацієнту докладну інформацію про необхідність додаткового обстеження до та під час терапії та ймовірні небажані явища від кожного з лікарських засобів і методи їх усунення (Додаток 9). У разі тяжких небажаних явищ або їх збереження протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

4.1.11 У пацієнтів з РППС під час лікування інтерфероном бета (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом рекомендовано оцінювати збереження клінічної та радіологічної активності в перші 12 місяців терапії та періодично переглядати їх ефективність.

4.1.12 При позитивному клінічному ефекті від препарату першої лінії імуномодулювальної терапії (зменшення/зникнення клінічної та МРТ активності, різкого збільшення інвалідизації) цю терапію треба проводити настільки довго, доки переноситься хворим.

4.1.13 У пацієнтів з РС **не рекомендовано** припиняти лікування інтерфероном бета (1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом або диметилфумаратом в клініко-радіологічній ремісії та без доказу, що є серйозні несприятливі дії або прояви, які негативно впливають на якість їхнього життя.

4.1.14 Рішення про подальше лікування або припинення лікування треба приймати при узгодженні з пацієнтом.

4.1.15 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імуномодулювальної терапії та мають ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання з незначними рецидивами з мінімальною інвалідизацією та повним відновленням, за умови приймання препарату не менше ніж шість місяців та повної комплаєнтності терапії, може бути розглянуто переведення на інший препарат першої лінії терапії з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1а в/м) на високодозний інтерферон бета (1а або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.16 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імуномодулювальної терапії, при розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат першої лінії терапії з іншим механізмом дії або з низькодозного інтерферону бета (1а) в/м на високодозний інтерферон бета (1а або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.17 У пацієнтів з РППС при агресивному перебігу захворювання або нестерпних небажаних діях після переведення на інший препарат першої лінії терапії рекомендована ескалація до терапії препаратами другої лінії (Додаток 8).

У разі агресивного перебігу захворювання, при якому потрібна заміна терапії, передбачено:

- мінімум 6 місяців повнодозної терапії;

- повна комплаєнтність терапії та одне з двох: збільшення або незниження кількості рецидивів, або нові T2 або Gd+-осередки на МРТ порівняно з показниками до початку терапії — два і більше підтверджених (клінічно або МРТ) рецидивів протягом 12-місячного або меншого періоду.

4.1.18 У пацієнтів з субоптимальною відповіддю або без ефекту на препарати терапії першої лінії треба розглянути ескалацію лікування до терапії другої лінії (Додаток 8).

4.1.19 У пацієнтів з агресивним, дуже активним захворюванням, що визначається двома або більше рецидивами, що інвалідизують, торік та накопиченням Gd+-осередків та/або істотним збільшенням навантаження T2-осередками порівняно з попередньою МРТ, рекомендовано лікування препаратами другої лінії без попереднього лікування препаратами першої лінії.

4.1.20 Варіанти терапії препаратами другої лінії:

- фінголімод, 0,5 мг 1 капсула один раз на добу, бажано в той самий час;

- окрелізумаб, 600 мг в/в 1 раз кожні 6 місяців;

- алемтузумаб, 12 мг в/в два курси терапії (5 інфузій в перший рік та 3 інфузії на другій рік);

— кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають, не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом 2 років, розподілена на 2 курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії.

4.1.21 Лікування препаратами другої лінії має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря-невролога.

4.1.22 Вибір препаратів другої лінії має ґрунтуватися на ретельній стратифікації ризику: сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JCV), попереднє використання імуносупресантів, захворювання серця, печінки, нирок, цукровий діабет, захворювання сітківки, аутоімунні захворювання, що були раніше, і захворювання щитовидної залози.

4.1.23 Обговоріть ризику та користь лікування фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кладрибіном з пацієнтом та його рідними/опікуном до початку терапії.

4.1.24 Обов'язково обговоріть з жінками необхідність використання надійних методів контрацепції під час лікування та після завершення лікування фінголімодом (2 місяці), алемтузумабом (4 місяці), окрелізумабом (6 місяців), кладрибіном (6 місяців) (6 місяців — чоловіки). Лікування фінголімодом має бути припинено принаймні за 3 місяці до планованого зачаття. У разі настання вагітності під час терапії цими препаратами подальшу терапію препаратом слід негайно припинити. За офіційною інструкцією алемтузумаб може бути застосований в період вагітності, якщо тільки передбачувана користь перевищує потенційний ризик для плода.

4.1.25 До призначення фінголімоду додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.26 Призначаючи фінголімод, треба зважати на попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.27 Під час терапії фінголімодом треба брати до уваги її особливості (Додаток 9).

4.1.28 Рецидиви, які відбуваються під час терапії імуномодуляторами першої або другої лінії, рекомендовано лікувати відповідно до стандартів проведення пульс-терапії метилпреднізолоном, не припиняючи терапії цими препаратами. Під час терапії фінголімодом, якщо треба, можливо проведення курсу плазмаферезу;

4.1.29 При переведенні з фінголімоду на іншу терапію РС слід зважати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.30 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування фінголімодом треба приймати в індивідуальному

порядку, залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.31 До призначення окрелізумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.32 Пацієнтам з позитивними серологічними маркерами гепатиту *B* (негативний результат аналізу на HBsAg та позитивний результат на HVCAb), а також носіям вірусу гепатиту *B* (позитивний результат аналізу на HBsAg), слід проконсультуватися з лікарем-гематологом перед призначенням окрелізумабу. Щодо таких пацієнтів — треба проводити відповідний моніторинг та вживати заходів до профілактики реактивації вірусу гепатиту *B* згідно із стандартами.

4.1.33 У пацієнтів з активною інфекцією застосування препарату окрелізумаб варто відтермінувати до усунення інфекції.

4.1.34 При підозрі на прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) слід припинити терапію окрелізумабом та провести потрібну діагностичну оцінку.

4.1.35 Пацієнти, які застосовують окрелізумаб, повинні виконувати стандартні рекомендації щодо скринінгу раку молочної залози.

4.1.36 Протягом застосування окрелізумабу, а також до відновлення пулу В-клітин — не рекомендується проводити вакцинацію живими та ослабленими вакцинами.

4.1.37 У разі проведення вакцинації її варто завершити за 6 тижнів до початку лікування окрелізумабом.

4.1.38 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.39 Призначаючи окрелізумаб, треба зважати можливе попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.40 Під час терапії окрелізумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.41 При переведенні з окрелізумабу на іншу терапію РС слід враховувати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.42 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.43 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій окрелізумабу, включно з розвитком підвищеного ризику виникнення новоутворень, зокрема молочної залози.

4.1.44 До призначення алетмузумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4., треба провести наведені в Додатку 9).

4.1.45 Якщо немає вказівок в анамнезі на перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією препаратом треба провести серологічне дослідження титру анти-тіл до цього вірусу. У разі отримання негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом.

4.1.46 Під час терапії алетмузумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.47 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування алетмузумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.48 При переведенні з алетмузумабу на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведені в Додатку 8.

4.1.49 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій алетмузумабу, включно з набутою гемофілією, аутоімунним гепатитом та іншими ураженнями печінки.

4.1.50 До призначення кладрибіну додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4., треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.51 У серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном потрібна вакцинація проти вірусу вітряної віспи (лікування в такому разі можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації).

4.1.52 Під час терапії кладрибіном треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.53 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування кладрибіном треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.54 При переведенні з кладрибіну на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.55 У пацієнтів з балом інвалідизації за шкалою EDSS не вище 6,5 та агресивним РППС, що не відповідає на відповідну медикаментозну терапію, рекомендовано лікування мітоксантроном у разі:

— постійної активності захворювання, незважаючи на спроби лікування препаратами другої лінії;

— активності захворювання під час приймання препаратів другої лінії і позитивних серологічних тестів на вірус Джона Каннінгема (JCV);

— потреби проведення індукційної терапії (щомісячні інфузії протягом 3 місяців) при дуже високій активності захворювання.

4.1.56 Мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м² поверхні тіла в/в один раз у 3 місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м² поверхні тіла.

4.1.57 До призначення мітоксантрону додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести такі дослідження:

— лабораторні аналізи: загальний аналіз сечі, показники функції нирок (креатинін);

— дослідження імунного статусу: Т-клітини (CD4, CD8), лімфоцити (С19);

— ехокардіографія/електрокардіографія (ЕКГ): ехокардіографія з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (мінімум 50 %) та ЕКГ. Ехокардіографію та ЕКГ треба проводити також перед кожною інфузією мітоксантрону.

— рентген грудної клітки, якщо останній проводили більш ніж 6 місяців тому.

4.1.58 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій мітоксантрону, включно з кардіотоксичністю, лейкозом. Пацієнт повинен підписати інформовану згоду на лікування мітоксантроном.

4.1.59 Лікування мітоксантроном слід проводити під контролем лікаря та якщо є засоби для клінічного і лабораторного моніторингу стану пацієнта під час і після лікування.

4.1.60 Пацієнти, які отримували лікування мітоксантроном, підлягають періодичному гематологічному контролю під час лікування та в подальшому, протягом декількох років.

4.1.61 При клінічній стабільності пацієнта слід розглянути деескалацію до терапії першої лінії (інтерферони бета та глатирамеру ацетат). Першим етапом деескалації може бути зменшення дози мітоксантрону до 5 мг/м² поверхні тіла при постійному застосуванні.

4.2 Лікування пацієнтів з вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.2.1 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета-1*b* п/ш або інтерфероном бета-1*a* п/ш), зважаючи на сумнівну ефективність, профіль безпеки та переносимість цих препаратів.

4.2.2 Варіанти терапії першої лінії:

— інтерферон бета-1*a*, 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

— інтерферон бета-1*b*, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день.

4.2.3 Залучіть пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

4.2.4 Принципи терапії інтерферонами бета хворих з ВПРС з періодичними загостреннями — ті ж самі, що й при РППС.

4.2.5 У пацієнтів з ВПРС та клінічною активністю терапія препаратами першої лінії має бути припинена, якщо бал за шкалою EDSS встановлений $\geq 6,5$ (людина не ходить) протягом року або захворювання увійде в фазу ВПРС без рецидивів (Додаток 10), отже на момент початку лікування це варто чітко обговорити з пацієнтом.

4.2.6 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями і прогресуванням лікування препаратами другої лінії — окрелізумаб, кладрибін, мітоксантрон (2 та 3 лінія):

— окрелізумаб, перше введення — 300 мг, через 2 тижні ще 300 мг, потім 600 мг в/в один раз кожні 6 місяців;

— кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом двох років, розподілена на два курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії;

— мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м² в/в один раз на три місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м² поверхні тіла.

4.2.7 Лікування окрелізумабом, кладрибіном та мітоксантроном проводять за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з РППС.

4.2.8 У пацієнтів з ВПРС з атаками і балом інвалідизації менш ніж 6,5 за шкалою EDSS, які не відповідають на попередню терапію та демонструють ознаки активного запалення, рекомендовано лікування мітоксантроном за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих на РППС.

4.2.9 У пацієнтів з ВПРС без рецидивів мітоксантрон може бути запропонований після всебічного обговорення з пацієнтом його профілю серйозних побічних дій, включно з кардіотоксичністю та лейкозом.

4.3 Лікування пацієнтів з первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.3.1 Якщо у пацієнта є ПППС при рівні інвалідизації за EDSS до 6,5 балів включно, рекомендована терапія окрелізумабом 600 мг в/в крапельно один раз на 6 місяців.

4.3.2 Обстеження (див. п. 1.4), додаткове обстеження пацієнта та лікування окрелізумабом проводити за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з РППС та у Додатку 9.

5. Симптоматична терапія

Симптоматичне лікування РС є важливою частиною комплексного підходу до лікування. Воно містить як медикаментозну терапію, так і немедикаментозні методи, як-от фізіотерапія, трудотерапія, логопедія, психологічна терапія, зокрема змішана реабілітація.

Симптоматичну терапію призначають пацієнтам з РС усіх типів перебігу. Як правило, ці види лікування є неспецифічними (Додаток 11).

Симптоматичне лікування передбачає усі види лікування, які застосовують для зменшення симптоматики та ускладнень, зумовлених захворюванням, як-от підвищена втомлюваність, спастичність, атаксія, порушення ходьби, слабкість, розлади фізіологічних відправлень тощо.

Необхідні дії

Лікарські засоби симптоматичної терапії призначають згідно з інструкцією для медичного застосування залежно від інтенсивності симптомів.

Симптоматична терапія застосовує лікарські засоби для усунення таких симптомів РС:

а) спастичності

Виконайте оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з чинниками, які можуть збільшувати спастичність, як-от запори, інфекції сечовивідних шляхів або інші інфекції, некоректно підібрані допоміжні засоби для успішного пересування, пролежні, порушення постави та біль.

Для лікування спастичності можливо використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів: від щоденних вправ на розтягнення й збільшення діапазону рухів до використання антиспастичних препаратів і ортопедичних пристосувань та, навіть, хірургічних методів.

При **генералізованій спастичності** може бути розглянуто використання:

1) *антиспастичних засобів, що діють на ЦНС* (толперизон в дозі 150—450 мг на добу, баклофен в дозі 15—60 мг на добу, тизанідин в дозі 4—12 мг на добу). Треба проводити ретельний контроль стану пацієнта, тому що приймання препарату може призвести до м'язової слабкості та сонливості, особливо на початку лікування й при збільшенні дози.

Тизанідин можна розглядати для пацієнтів, які не переносять баклофен.

Розгляньте відносно низькі вечірні дози бензодіазепінів, які можуть бути ефективними при нічній скутості та спазмах, особливо в поєднанні з баклофеном або тизанідином, але пам'ятайте, що бензодіазепіни мають значні седативні побічні дії та при довготривалому використанні можуть спричиняти звикання й залежність.

2) *антиспастичних засобів, що діють на м'язи* (препарати ботулотоксину). При тяжкій фокальній спастичності у хворих, резистентних до вищезазначених антиспастичних заходів, можна розглянути локальні ін'єкції ботулінічного токсину типу А.

При **розладах тазових функцій** (дисфункція сечового міхура та кишечника) виконайте оцінку з метою виключення у пацієнта з РС інфекції сечовивідних шляхів, яка може спричиняти дисфункцію сечового міхура:

1) при *гіперрефлексії детрузору*, неможливості утримати сечу (з об'ємом залишкової сечі до 100 мл) розгляньте використання антихолінергічних препаратів: оксибутинін 2,5—10 мг на добу, толтеродин 2—4 мг на добу. Антихолінергічні препарати потребують обережності в застосуванні, тому що передозування може призвести до затримки сечі;

2) при *утрудненні сечовипускання* призначають холіноміметики (неостигмін), α_1 -адреноблокатори (тамсулозін);

3) при *детрузорно-сфінктерній диссинергії* (з великим обсягом залишкової сечі, понад 100 мл) розгляньте використання комбінації антихолінергічних засобів з періодичною самокатетеризацією;

4) при *тяжкій ніктурії*, що не реагує на обмеження вечірнього споживання рідини, лікування антихолінергічними препаратами та періодичну самокатетеризацію, розгляньте можливість застосування перед сном назального спрею десмопресин 10—20 мкг;

5) при *дисфункції кишечника* рекомендуйте вживання достатньої кількості рідини, регулярні фізичні вправи, заплановану примусову дефекацію через 30—60 хвилин після їжі, приймання препаратів, які формують або пом'якшують калову масу.

б) атаксії та тремору

Для зменшення симптомів атаксії призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, амітриптилін 25—75 мг на добу.

Розгляньте такі заходи: трудотерапія та фізіотерапія, використання адаптивних пристосувань (зокрема, обважнювачі зап'ястя, ходунки-ролатори, вироби для периферійного охолодження) для поліпшення якості життя пацієнта з атаксією.

в) пароксизмальних станів

У разі виникнення пароксизмальних станів призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, габапентин 300—1800 мг на добу, ламотриджин 50—200 мг на добу.

г) синдрому хронічної втомлюваності

Проведіть оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з підвищеною втомлюваністю через тривожність, депресію, проблеми сну, наслідки неправильного харчування та будь-які потенційні медичні проблеми, як-от анемія або захворювання щитовидної залози.

Поясніть, що підвищеній втомлюваності, пов'язаній з РС, можуть сприяти перегрівання, надмірні фізичні навантаження та стрес, а також деякі лікарські препарати, як-от бензодіазепіни та антиспастичні препарати, або вона може бути пов'язаною з певним часом доби.

Скеруйте пацієнта до лікаря-психолога/психотерапевта (коли це доцільно) для проведення тренінгів з використанням техніки свідомого ставлення до свого стану, когнітивної біхевіоральної терапії або іншої методики лікування підвищеної втомлюваності у пацієнтів з РС.

Порадьте пацієнтам, що для лікування підвищеної втомлюваності, пов'язаної з РС, можуть бути корисними аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги та на розтягнення.

Якщо симптоми хронічної втоми зберігаються, розгляньте призначення амантадину 100—200 мг на добу.

д) когнітивних розладів

Розгляньте можливість скерування пацієнтів з РС з підозрою на порушення пам'яті та когнітивних функцій за згодою її/його опікунів на консультацію до нейропсихолога з метою проведення оцінки та лікування цих симптомів.

Тривожність, депресія, проблеми сну та підвищена втомлюваність можуть впливати на когнітивні порушення. Якщо у пацієнта з РС виникають такі симптоми і відзначаються порушення пам'яті та когнітивних функцій, запропонуйте йому належну оцінку та лікування.

е) больового синдрому

У пацієнтів з РС часто спостерігається біль в опорно-руховому апараті та зазвичай вона є вторинною до проблем з боку ходьби та постави. Оцініть біль, призначайте лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. Габапентин — препарат, який рекомендовано використовувати при цьому симптомі.

ж) депресії

У разі розвитку депресії призначають амітриптилін 25—75 мг на добу, флуоксетин 20—60 мг на добу.

з) запаморочення

Препаратами, які зменшують симптоми запаморочення, є вінпоцетин, пентоксифілін, бетагістин.

Примітка. Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів, наведено у Додатку 11.

6. Диспансерне спостереження

Ефективність диспансеризації зумовлює повне й своєчасне проведення заходів відповідно до плану диспансерного спостереження за пацієнтами з РС.

Пацієнти з РС підлягають спільному динамічному спостереженню у лікаря загальної практики — сімейного лікаря та лікаря-невролога з метою своєчасного виявлення погіршення стану, прогресування захворювання, а також виявлення побічних дій від одержуваного симптоматичного та патогенетичного лікування.

Диспансерне спостереження потрібне для контролю за виконанням рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, та вузьких спеціалістів з метою своєчасного виявлення погіршення стану або прогресування захворювання РС.

Диспансеризація пацієнта з РС складається з:

- взяття на облік;
- складання індивідуального плану диспансерного спостереження: на підставі рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, результатів лабораторних досліджень та якщо буде потреба — висновків консультантів (вузьких спеціалістів);
- виконання індивідуального плану диспансерного спостереження.

Диспансерному огляду підлягають:

- усі пацієнти з РС, зокрема — які отримують препарати імуномодулювальної терапії;
- усі пацієнти з КІС.

Диспансерний огляд пацієнтів з РС, які отримують препарати імуномодулювальної терапії, проводять: у перші 3 місяці терапії — один раз на місяць, далі, до року спостереження — один раз на 3 місяці; далі, після року спостереження у стабільних пацієнтів — один раз на 6 місяців.

Усім пацієнтам, які отримують препарати імуномодулювальної терапії (за винятком глатирамеру ацетату), треба провести аналізи: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою + тромбоцити; біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін); один раз на рік: вільний тироксин і тиреотропний гормон (ТТГ).

У разі гострої форми та злоякісного перебігу захворювання пацієнта треба оглядати не рідше, ніж один раз на квартал.

Диспансерне спостереження проводять за індивідуальним планом пацієнта.

Пацієнтам з РС, які не отримують препарати імуномодулювальної терапії та мають EDSS не вищий за 6,5 балів, проводять:

- огляд лікаря-невролога (не рідше як один раз на 6 місяців);
- загальний аналіз крові та сечі (з їх оцінкою, не рідше як один раз на 6 місяців);

- рентгенографію (флюорографію) органів грудної клітки (не рідше як один раз на рік);

- консультації вузьких спеціалістів (уролога, окуліста, психіатра) — в разі потреби;

- рекомендації з харчування та лікувальної фізкультури;

- призначення симптоматичної терапії, якщо є порушення сечовипускання та дефекації, спастичний синдром, пароксизмальні стани, запаморочення, больовий синдром, порушення сну, тривога, депресія, когнітивні порушення.

Пацієнтам з вираженим стійким неврологічним дефіцитом, при неможливості огляду в амбулаторних умовах (EDSS вищий за 6,5 балів), проводять ті самі обстеження, але в домашніх умовах.

7. Реабілітація

Метою реабілітації є максимально можливе повернення пацієнта до повноцінного життя. Вона охоплює систему медичних, фізичних, психологічних та соціально-економічних заходів. Процес реабілітації треба починати якомога раніше після надходження пацієнта в стаціонар і проводити далі після виписки з нього.

Мультимодальна стаціонарна реабілітація — важливий складник симптоматичної терапії. Інтенсивні амбулаторні або домашні реабілітаційні програми приводять до зменшення симптомів і функціональних порушень та до поліпшення якості життя.

Показаннями для стаціонарної реабілітації є:

- недостатнє відновлення після гострого рецидиву РС, незважаючи на високодозну терапію глюкокортикостероїдами;

- персистентні та істотні функціональні порушення й інвалідація;

— загроза втрати важливих функцій та/або здатності самообслуговування та/або істотного збільшення фізичної дисфункції, або психологічного стресу, або психосоматичних розладів, незважаючи на амбулаторне лікування;

— кілька супутніх функціональних дефіцитів і необхідність програми інтенсивної мультимодальної терапії;

— тяжка форма інвалідизації пацієнта та чітко визначені цілі лікування симптомів та/або ускладнень, які потребують міждисциплінарного підходу.

Програма реабілітації повинна бути доступною для всіх пацієнтів з урахуванням їх індивідуальних потреб.

Програми реабілітації розробляють лікар-невролог спеціалізованого неврологічного стаціонару разом з медичним психологом, лікарем-реабітологом та фахівцем з фізичної реабілітації, нейропсихологом, а також, якщо буде потреба — лікарем-урологом, логопедом, лікарем-дієтологом та ін.

Під час розроблення програми реабілітації треба:

— залучати пацієнтів з РС з підвищеною втомлюваністю та/або з проблемами рухливості, що асоційовані з обмеженням рівноваги у стані стоячи, в схеми консультування та скерування на програми фізичних вправ;

— застосовувати програми фізичних вправ під наглядом, зокрема тренування з помірним прогресивним опором, аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги, вправи на розтягнення, зокрема йога;

— заохочувати пацієнтів з РС і далі виконувати фізичні вправи після виписки зі стаціонару;

— скерувати на консультацію до психотерапевта (коли це потрібно), зокрема для навчання використанню техніки свідомого ставлення до свого стану;

— у разі виникнення у пацієнта з РС порушень пам'яті та/або інших когнітивних функцій скерувати пацієнта до лікаря-психолога з метою проведення оцінки та когнітивної терапії;

— скерувати з кожною проблемою, виявленою в процесі комплексного аналізу стану пацієнта з РС, до членів мультидисциплінарної команди РС та інших відповідних спеціалістів;

— визначити, яким підходам пацієнт надає перевагу та чи зможе він і далі підтримувати ці види активності після завершення програми лікування;

— визначити частоту потрібних відвідувань для контролю за результатами реабілітації.

Після виписки зі стаціонару подальше спостереження за організацією та реалізацією реабілітації здійснює лікар загальної практики — сімейний лікар разом з лікарем-неврологом, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу.

8. Особливості імунізації пацієнтів з РС

Пацієнтів з РС треба проінформувати про важливість своєчасної імунізації. Щеплення живими вакцинами може бути протипоказаним у пацієнтів з РС, які отримують лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання.

Обговоріть з пацієнтом з РС таке:

- можливу користь від щеплення проти грипу;
- можливий ризик рецидиву після щеплення проти грипу, якщо у пацієнта РППС.

Пацієнтів з РС або з підозрюваним РС треба проінформувати, що при показаннях до вакцинації проти грипу, правця, вірусу гепатиту *B* або вітряної віспи від неї не слід відмовлятися, побоюючись ризику загострень після вакцинації.

Критерії МакДональда, 2017

Найбільш значущі зміни, внесені під час перегляду 2017 року:

- рання діагностика розсіяного склерозу може бути виконана у пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом, якщо є дисемінація в просторі, олігоклональні СМР-специфічні антитіла, і не потребує демонстрації дисемінації в часі;
- симптоматичні та/або асимптоматичні МР-осередки, за винятком осередку зорового нерва, можна розглядати з позиції дисемінації в просторі та в часі.

Критерії

Діагноз розсіяний склероз встановлюють при дотриманні будь-яких із п'яти перелічених нижче груп критеріїв, залежно від кількості клінічних атак:

- 2 або більше клінічних атак;
- 2 або більше осередків і є об'єктивні клінічні ознаки;
- додаткових даних не потрібно;
- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки і в анамнезі є старі осередки;
- додаткових даних не потрібно;
- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки без анамнезу, який передбачає наявність попередніх осередків;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- 1 клінічна атака (наприклад, КІС);
- 2 або більше осередків і наявність об'єктивних клінічних ознак;
- наявність дисемінації в часі або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл;
- 1 клінічна атака (наприклад КІС);
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- наявність дисемінації в часі при МРТ або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл.

| Дисемінація в просторі | Дисемінація в часі |
|---|---|
| <p>якщо наявні:</p> <p>≥ 1 T2-гіперінтенсивного осередка (≥ 3 мм по довгій осі), симптоматичних та/або асимптоматичних, типових для РС, в двох або більше з таких локалізацій:</p> <p>— перивентрикулярно (≥ 1 осередка, якщо пацієнт старше за 50 років, рекомендується шукати більшу кількість осередків);</p> <p>— кортикально або юстакортикально (≥ 1 осередка);</p> <p>— інфратенторіально (≥ 1 осередка)</p> <p>— спинний мозок (≥ 1 осередка)</p> | <p>може бути встановлена одним з двох способів:</p> <p>— новий T2-гіперінтенсивний або осередок, що накопичує парамагнетик, порівняно з попереднім МРТ-дослідженням (незалежно від давності);</p> <p>— одночасно наявні такі, що накопичують і не накопичують контраст осередки, гіперінтенсивні на T2-зз на будь-якому МРТ-сканері</p> |

Примітка. T2-гіперінтенсивні осередки зорового нерва, що є у пацієнтів з оптикомієлітом зорового нерва, не можна використовувати в умовах МакДональда від 2017 року

Первинно-прогресуючий розсіяний склероз

Критерії МакДональда (2017) так само визначають встановлення діагнозу ППРС.

Встановлення діагнозу потребує наявності:

≥ 1 року прогресування захворювання, яке може визначитися проспективно або ретроспективно

двох з 3-х таких ознак:

1 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в одній або декількох ділянках: перивентрикулярній, кортикальній, або юстакортикальній, або інфратенторіальній;

2 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в спинному мозку;

в СМР специфічних олігоклональних антитіл (олігоклональних смуг).

МРТ-критерії MAGNIMS, 2016 року

| Форма РС | Дисемінація в просторі | Дисемінація в часі |
|----------|--|---|
| PPRC | <p>Наявність осередків в двох з п'яти типових локалізацій:</p> <p>≥ 3 осередків перивентрикулярно</p> <p>≥ 1 осередка в зоровому нерві</p> <p>≥ 1 осередка юстакортикально/кортикально</p> <p>≥ 1 осередка субтенторіально</p> <p>≥ 1 осередка в спинному мозку</p> <p>Не має значення симптомність осередків — в стволі мозку, спинному мозку та зоровому нерві</p> | <p>Один з таких критеріїв:</p> <p>— новий(ві) осередок(ки) на T2 і/або Gd+ на наступних МРТ, незалежно від часу проведення первинного сканування;</p> <p>— одночасна наявність асимптомних осередків Gd+ і Gd на T1 в будь-який час, навіть при первинному скануванні</p> |

Продовження табл.

| Форма РС | Дисемінація в просторі | Дисемінація в часі |
|----------|---|---|
| ППРС | Два з трьох таких критеріїв: — наявність 1 осередка і більше в головному мозку на T2, принаймні в одній з трьох типових локалізацій (перивентрикулярно, юстакортикально, субтенторіально) — наявність 1 осередка і більше в спинному мозку на T2 — наявність олігоклональних анти-тіл IgG і/або збільшення рівня IgG в СМР | Прогресування захворювання протягом року (визначається ретроспективно і проспективно) |

Шкала стану функціональних систем Куртцке

| Група симптомів | Класифікація залежно від ступеня порушення функцій (бали) |
|-------------------------------------|---|
| Ураження зорового нерва | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Скотома, гострота зору з корекцією краще ніж 0,6</p> <p>2 = Найгірше око: скотома, максимальна гострота зору з корекцією від 0,4 до 0,6</p> <p>3 = Найгірше око: велика скотома або помірне звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,2 до 0,4</p> <p>4 = Найгірше око: виражене звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,1 до 0,2 або вищевказане (для 3 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p> <p>5 = Найгірше око: максимальна гострота зору з корекцією нижче ніж 0,1 або вищевказане (для 4 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p> <p>6 = Вищевказане (для 5 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше</p> |
| Порушення стовбурових функцій | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Стовбурові симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Помірний ністагм або інші легкі порушення</p> <p>3 = Виражений ністагм та/або виразні симптоми залучення окоорухових або лицьового нервів та/або помірні симптоми ураження інших черепних нервів</p> <p>4 = Виражена дизартрія та/або інші виражені порушення</p> <p>5 = Нездатність ковтати та/або говорити</p> |
| Симптоми ураження пірамідного шляху | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Пірамідні симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Мінімальні порушення функції</p> <p>3 = Легкий або помірний парапарез або геміпарез або тяжкий монопарез</p> <p>4 = Виражений парапарез або геміпарез або помірний тетрапарез або моноплегія</p> <p>5 = Параплегія або геміплегія або виражений тетрапарез</p> <p>6 = Тетраплегія</p> |
| Порушення мозочкових функцій | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Мозочкові симптоми без порушення функції*</p> <p>2 = Легка атаксія</p> <p>3 = Помірна атаксія тулуба та/або помірна атаксія кінцівок</p> <p>4 = Виражена атаксія всіх кінцівок та/або тулуба</p> <p>5 = Повна втрата координації рухів внаслідок атаксії</p> |

| Група симптомів | Класифікація залежно від ступеня порушення функцій (бали) |
|-----------------------------------|---|
| Порушення сенсорних функцій | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Зниження вібраційної і м'язово-суглобової чутливості на одній-двох кінцівках</p> <p>2 = Деяке зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або помірне зниження вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках, або тільки зниження м'язово-суглобового відчуття на трьох або чотирьох кінцівках</p> <p>3 = Виразне зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або втрата вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках або незначне зниження тактильної, больової та/або помірне зниження всієї пропріоцептивної чутливості на трьох або чотирьох кінцівках</p> <p>4 = Значне зниження тактильної, больової чутливості або втрата пропріоцептивної (або в комбінації) на одній або двох кінцівках, або помірне зниження тактильної, больової чутливості та/або виражені порушення пропріоцепції на більш ніж на двох кінцівках</p> <p>5 = Втрата (майже повна) чутливості в одній або двох кінцівках або помірне зниження тактильної або больової та/або втрата пропріоцептивної чутливості в більшій частині тіла нижче голови</p> <p>6 = Повна втрата чутливості в усьому тілі нижче голови</p> |
| Порушення функцій тазових органів | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Незначні порушення сечовипускання (імперативні позиви або затримки)</p> <p>2 = Помірно виражені затримки, імперативні позиви, запори або рідкі епізоди нетримання сечі</p> <p>3 = Часті епізоди нетримання сечі</p> <p>4 = Необхідність в постійній катетеризації і постійних додаткових заходах для евакуації кишечника</p> <p>5 = Повне нетримання сечі</p> <p>6 = Повне нетримання сечі й калу</p> |
| Зміни інтелекту | <p>0 = Норма</p> <p>1 = Тільки афективні розлади (не впливають на оцінку за загальною шкалою інвалідизації)</p> <p>2 = Незначне зниження інтелекту</p> <p>3 = Помірне зниження інтелекту</p> <p>4 = Виражене зниження інтелекту</p> <p>5 = Деменція або тяжкий органічний психосиндром, аж до недієздатності</p> |

Примітка. * — Мінімальні патологічні симптоми, про які хворий не знає

Розширена шкала інвалідизації
Expanded Disability Status Scale

0,0 — норма в неврологічному статусі.

1,0 — ознак інвалідності немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в одній функціональній системі (ФС) за винятком церебральної.

1,5 — ознак інвалідизації немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в більш ніж одній ФС за винятком церебральної.

2,0 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в одній ФС.

2,5 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в двох ФС.

3,0 — помірні ознаки інвалідизації (3 ступеня) в одній ФС або легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в 3-х або 4-х ФС. Ходячий.

3,5 — ходячий. Помірні ознаки інвалідизації: одна ФС = 3 і одна дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2.

4,0 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Самообслуговування збережене. Проводить в повсякденній активності близько 12 годин на день. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги та зупинки близько 500 м.

4,5 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність не порушена. Може ходити протягом усього дня. Можлива потреба в невеликій допомозі. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС, або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 300 м.

5,0 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 200 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, таких, що перевищують величину для 4,0.

5,5 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 100 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, що перевищують величину для 5,0.

6,0 — ходьба з періодичною/однорічною постійною підтримкою близько 100 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.

6,5 — ходьба з постійною двобічною підтримкою близько 20 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.

7,0 — Не пройти навіть і 5 м зі сторонньою допомогою. Прикутий до інвалідного візка, в якому пересувається самостійно.

Сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність в інвалідному візку 12 годин на день. 4 ступінь більш ніж в одній ФС. Дуже рідко — 5 ступінь в пірамідній системі.

7,5 — Може пройти всього декілька кроків. Пересувається тільки в інвалідному візку. Потребує допомоги в пересуванні. Не може перебувати в інвалідному візку протягом усього дня. 4 ступінь більш ніж в одній ФС.

8,0 — Прикутий до ліжка/стілця або пересувається в інвалідному візку. Може перебувати поза ліжком більшу частину дня. Основні функції самообслуговування збережені. Активно користується руками. 4 ступінь в декількох ФС.

8,5 — Прикутий до ліжка більшу частину дня. Деякою мірою може користуватися руками. Самообслуговування часткове. 4 ступінь в декількох ФС.

9,0 — Безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Може контактувати і їсти. 4 ступінь в більшості ФС.

9,5 — Повністю безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Не може повністю вступати в контакт або їсти/ковтати. 4 ступінь практично в усіх ФС.

10 — Смерть через розсіяний склероз.

Відповідність оцінки тяжкості стану хворих за Expanded Disability Status Scale та шкалою Куртцке

| EDSS | Зв'язок зі шкалами ФС |
|---|--|
| За всіма шкалами ФС = 0 | |
| 1,0 — тільки мікросимптоми (пірамідні знаки або зниження вібраційної чутливості) | одна з шкал ФС = 1 |
| 1,5 — тільки мікросимптоми | більше ніж одна шкала за ФС = 1 |
| 2,0 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окорухові порушення, амбулаторний хворий | одна шкала ФС = 2, за рештою 0 або 1 |
| 2,5 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окорухові порушення, амбулаторний хворий | дві шкали ФС = 2, за рештою 0 або 1 |
| 3,0 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, амбулаторний хворий | одна шкала ФС = 3 або за 3—4 шкалами ФС = 2 |
| 3,5 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, залишається амбулаторним | одна ФС = 3 і одна-дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2 |
| 4,0 — відносно виражена слабкість, до 12 годин на день може перебувати у вертикальному стані, залишається амбулаторним, хворий себе обслуговує, може пройти без допомоги і відпочинку 500 м | одна ФС = 4 і решта 0 або 1, або менш тяжкі комбінації |
| 4,5 — потрібна мінімальна допомога, може працювати повний день, пройти без допомоги і відпочинку 300 м | одна ФС = 4, в решті — більш тяжкі комбінації, ніж в EDSS = 4,0 |
| 5,0 — може пройти без допомоги і відпочинку 200 м, працювати повний день важко | одна ФС = 5, решта 0 або 1, або інші комбінації тяжче ніж в EDSS = 4,5 |
| 5,5 — може пройти без допомоги і відпочинку 100 м, не може працювати повний день | Далі враховують тільки вид підтримки і дистанцію ходьби |
| 6,0 — непостійна або однобічна підтримка при ходьбі на відстань 100 м | |
| 6,5 — постійна підтримка з двох боків для ходьби на 20 м без відпочинку | |

Продовження таблиці

| EDSS | Зв'язок зі шкалами ФС |
|---|------------------------------|
| 7,0 — не може пройти 5 м з допомогою, тільки в кріслі-візку, але сам пересувається в ній весь день | |
| 7,5 — не може ходити, потрібна допомога при пересуванні в кріслі-візку, не може бути в ній весь день | |
| 8,0 — обмежений ліжком або кріслом, себе обслуговує за допомогою рук | |
| 8,5 — обмежений ліжком або кріслом, самообслуговування можливо частково завдяки відносно збереженій функції рук | |
| 9,0 — пацієнт прикутий до ліжка, потребує стороннього догляду, може ковтати і говорити | |
| 9,5 — повністю безпорадний, порушені мовлення і ковтання | |
| 10,0 — смерть від РС | |

Нейровізуалізаційне обстеження — магнітно-резонансна томографія

Під час діагностичного дослідження обов'язково проводять МРТ головного мозку з контрастуванням за стандартизованим протоколом. МРТ бажано виконувати, використовуючи високопольне обладнання (1,5 Тл), хоча прийнятним є й середньопольне (1,0 Тл).

Якщо є потреба, згідно з клінічною картиною, виконують МРТ спинного мозку та/або МРТ орбіт.

МРТ спинного мозку слід виконати в разі його клінічно передбачуваної залученості та/або коли результати МРТ головного мозку не є переконливими.

Для підтвердження діагнозу неврити зорового нерва немає потреби в проведенні МРТ орбіт; її проведення рекомендовано тільки в атипових випадках.

Стандартизований протокол для традиційної МРТ у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі послідовності: аксіальні T1 до та після введення контрасту, аксіальні T2 і PD (або T2-FLAIR) і сагітальні 2D або ізотропні 3D T2-FLAIR.

Стандартизований протокол для МРТ спинного мозку у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі послідовності: сагітальні T2 і PD (або STIR), T1 після введення контрасту (якщо є T2 осередки), в разі потреби — аксіальні T2 та постконтрастні T1.

Діагностичні критерії МакДональда варто застосовувати тільки тоді, коли осередки ураження, які виявлені на МРТ, належать до типу, який спостерігається при РС.

Контрастні засоби, що містять гадоліній, треба вводити відповідно до рекомендацій, встановлених органами охорони здоров'я.

Диференціальна діагностика розсіяного склерозу

У багатьох випадках, особливо на початку розвитку патологічного процесу, при неоднозначних результатах клінічного і лабораторно-інструментального обстежень треба проводити диференціальну діагностику РС з іншими захворюваннями.

Діагностування **оптиконеуромієліту** має здійснювати відповідний спеціаліст, ґрунтуючись на затверджених на сьогодні критеріях діагностики.

Нейроборреліоз (хвороба Лайма) — провідним клінічним симптомом є спастичні пара- і тетрапарези, атаксія, екстрапірамідні розлади, когнітивні порушення, парези черепних нервів, переважно вестибулокохлеарного. Безперечним у диференціальній діагностиці є епіданамнез з фактів укусу кліща і утворення ерітеми на шкірі. Під час дослідження на МРТ у хворих виявляють перивентрикулярні осередкові зміни, схожі на РС. Критерієм у встановленні діагнозу є виявлення запальних змін в СМР у вигляді лімфоцитарного плеоцитозу, підвищення рівня білка з виявленням IgM та IgG до боррелії. Також можливо поліорганне ураження суглобів, серця, очей.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — клініко-імунологічний симптомокомплекс, який охоплює рецидивні венозні і артеріальні тромбози. При АФС розвивається ураження центральної і периферичної нервової системи. Незважаючи на те, що основними неврологічними проявами при АФС є цереброваскулярна патологія, новітні дослідження вказують на наявний «синдром РС» при цьому захворюванні. Часто при АФС на МРТ виявляють гіперінтенсивні в T2-режимі осередки в перивентрикулярних ділянках, в зоні моста, мозочка. Але частіше виявляють ознаки гідроцефалії, локалізацію осередків в лобній ділянці та їх великі розміри. На відміну від РС, виявляють більший титр антитіл до кардіоліпіну G та клінічні ознаки вазоспастичного синдрому, суглобового синдрому, наявні тромбози та акушерсько-гінекологічна патологія (звичне невиношування вагітності).

Системні васкуліти (синдром Шагрена, ревматизм, вузликовий периартеріїт, системний червоний вовчак). Васкуліт — це патологічний процес, що характеризується запаленням і некрозом стінки судин, що призводить до ішемічних змін органів і тканин. При системних васкулітах спостерігаються різноманітні неврологічні та психічні симптоми (полінейропатія, мієлопатія, епілептиформний синдром, синдром осередкового ураження білої

речовини перивентрикулярної локалізації і стовбура мозку, деменція, депресія, хорея, вегетативні порушення).

Для диференціальної діагностики важливо визначення антикардіоліпінових антитіл, антитіл до нативної ДНК, якщо є потреба — церебральна ангіографія, біопсія. РС відрізняє від системних васкулітів те, що немає системного ураження судин нервової системи, внутрішніх органів і периферичних судин. При синдромі Шагрена — позитивний тест Квейма, підвищений рівень ангіотензин-перетворювального ферменту в сироватці і СМР, біопсія доступного осередку.

Мальформація Арнольда — Кіарі спостерігається у дорослих і характеризується симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску, прогресуванням мозочкової атаксії, явищами сириномієлії і комбінацією ураження каудальної групи черепно-мозкових нервів, мозочка, довгастого і спинного мозку. Спостерігається перманентний перебіг захворювання з поступовим розвитком через декілька років спастичного парапарезу. Встановлення діагнозу полегшується за допомогою МРТ. Візуалізуються ураження краніоцеребральної ділянки, немає ураження білої речовини головного мозку.

СНІД: ураження ЦНС є досить частим при ВІЛ-інфекції. Зазвичай воно настає на пізніх стадіях, хоча в 10 % випадків неврологічні симптоми є першими проявами хвороби. Спостерігається такий симптомокомплекс: ВІЛ-асоційована деменція, мієлопатія та мінімальні рухові розлади.

СНІД-енцефалопатія полягає в генералізованій атрофії з розширенням шлуночків і кіркових борозен. Прогресування мультифокальної енцефалопатії призводить до утворення осередків, які є тільки в білій речовині і поширюються на U-образні волокна. Накопичення контрастної речовини зазвичай немає, але бувають винятки. Антитіла до ВІЛ виявляються у 95 % інфікованих на ранніх стадіях і у 50 % — в більш пізні терміни, на стадії СНІД. Тест має високу чутливість і відносно малу специфічність — дає до 5 % хибнопозитивних результатів.

Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (синдром CADASIL) характеризується частими інсультоподібними нападами, які закінчуються підкорковою деменцією. Пов'язаний з хромосомою 19q12 і виникає у віці 30—50 років. На МРТ виявляють ураження білої речовини підкоркових зон, що нагадують бляшки РС. Діагноз встановлюють на підставі типового клінічного перебігу, результатів нейрорадіологічних досліджень та артеріопатичних уражень.

Саркоїдоз уражає ЦНС в 5 % випадків. У разі початку захворювання з неврологічних проявів, як це буває в 6 % випадків, діагностика є дуже складною. В перебігу можливі як загострення, так і часткові та повні ремісії. Дуже важливим симптомом є неврит зорового нерва, що характеризується затуманеним зором, болем в очах і часто є єдиним неврологічним проявом. Рецидивні паралічі м'язів і бульбарні паралічі зазвичай тривають від декількох тижнів до декількох місяців. Також описані випадки прогресування спастичного парезу внаслідок компресії, ішемії і паренхіматозного ураження спинного мозку при саркоїдозі. Дослідження ліквору у цих пацієнтів виявляє місцевий синтез олігоклонального IgG.

Гострий розсіяний енцефаломієліт належить до демієлінізуючих розладів ЦНС. На відміну від РС, це монофазна хвороба, якій передують чи часто супроводжує вірусна інфекція. МРТ виявляє багатоосередкові асиметричні ураження білої речовини головного мозку. Розпочинається гостро, полісимптомно. Може супроводжуватися головним болем та загальномозковими розладами. Під час дослідження ліквору виявляється білково-клітинна дисоціація, помірний плеоцитоз. Остаточним в диференціальній діагностиці є спостереження за перебігом захворювання і МРТ-картиною.

Фунікулярний мієлоз виникає внаслідок дефіциту вітаміну В₁₂. Демієлінізація спинного мозку з симетричним ураженням бічних і задніх канатиків є основною характерною рисою цього процесу. Хоча в процесі діагностики слід зважати чи є шлункова ахлоргідрія, мегалобластна і макроцитарна анемія, основним методом остаточної верифікації є зміни рівня вітаміну В₁₂ в сироватці крові. Найкращим методом на функціональний дефіцит В₁₂ є рівень гемоцистеїну сироватки крові.

Мітохондріальні енцефалопатії

Якщо є ця патологія, уражаються як м'язи, так і нервова система. В клініці спостерігаються інсультподібні епізоди (синдром MELAS — мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди) та міоклонус-епілепсія з ураженням смугастих м'язових волокон. Клінічно спостерігаються зовнішня офтальмоплегія, прогресування птозу, слабкість в проксимальних відділах кінцівок та генералізовані тоніко-клонічні судоми. Під час МРТ виявляються гіперінтенсивні осередки в корі великих півкуль, мозочку. Для диференціальної діагностики важливо визначення лактату і пірувату в плазмі і СМР, визначення мутацій мітохондріальної ДНК, біопсія скелетних м'язів для виявлення мітохондріальних розладів.

Рекомендації щодо лікування метилпреднізолоном

Лікування рецидиву РС метилпреднізолоном має призначати фахівець з досвідом ведення подібних пацієнтів, тому що не всі рецидиви потребують такого лікування.

Метилпреднізолон скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

Обов'язкові дії:

1. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу в/в протягом 3—5 днів.

2. У пацієнтів з РС та КІС з атакою, що інвалідизує, **не рекомендовано лікування метилпреднізолоном.**

3. До початку терапії глюкокортикостероїдами слід визначити рівень глюкози в крові та сечі, калію та натрію в сироватці крові; якщо є в анамнезі виразка та диспепсія, провести езофагогастро-дуоденоскопію (з метою запобігання шлунково-кишкової кровотечі), виміряти артеріальний тиск, пульс, температуру тіла. Терапію метилпреднізолоном треба проводити до 12:00 дня з профілактикою можливих побічних дій.

4. Обговоріть з пацієнтом переваги та ризики лікування метилпреднізолоном, беручи до уваги вплив рецидиву на здатність пацієнта виконувати повсякденні дії та на його загальне самопочуття.

5. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну потенційні ускладнення й побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах (депресія, сплутаність свідомості, збудження тощо) і погіршення показників рівня глюкози в крові у людей з цукровим діабетом.

6. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну, що рецидив РС може мати короткостроковий вплив на когнітивні функції.

7. Призначте омепразол або пантопразол до або під час прийняття їжі (запивати водою), протягом п'яти днів лікування метилпреднізолоном з метою попередження ульцерогенного ефекту останнього.

8. Для профілактики ускладнень на час терапії метилпреднізолоном пацієнтові призначають препарати для захисту слизової оболонки шлунка (ранітидин, омепразол та ін.), дієту, збагачену калієм (курага, родзинки, горіхи кедрові, мигдаль, арахіс, картопля в мундирі) та/або препарати калію (магнію аспарагінат + калію аспарагінат).

9. Для лікування найскладніших гострих рецидивів РС, які резистентні до стандартних методів лікування, або якщо є часті

рецидиви (частіше ніж два на рік) своєчасно скерувати пацієнта до високоспеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу.

10. Не видавати пацієнтам з РС запас метилпреднізолону для самостійного лікування вдома ймовірних майбутніх рецидивів.

11. Лікування соматичних станів здійснюють згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Бажані дії:

Надати пацієнтам з РС та КІС та членам їхньої родини або особам, які доглядають за пацієнтами, інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

Особливості переведення хворого на розсіяний склероз на терапію іншим препаратом патогенетичної терапії

Загальні критерії переведення:

— при непереносимості препарату (включно з обтяжливими способами введення);

— при активності захворювання:

1) активність хвороби — клінічні рецидиви;

2) МРТ-активність — доповнення до оцінки активності захворювання: більше ніж один новий Gd+-осередок на T1-зз та/або 2 нових або збільшених у розмірах осередки на T2-зз протягом року;

— на фоні достатньо довгого лікування повною мірою реєструється один або більше рецидивів, два або більше нових уражень на МРТ, або підвищення інвалідизації під час огляду пацієнта через рік застосування терапії препаратами, що модифікують перебіг хвороби;

— у разі, коли побічні дії ліків впливають на прихильність пацієнта до лікування.

Треба інформувати пацієнтів з РС, які розглядають приймання фінголімоду, окрелізумабу про ризик ПМЛ, пов'язаний з цими препаратами.

Попереджати пацієнтів, що нові препарати ХМТ без довгострокових даних про безпеку мають невизначений ризик малігнізації та інфікування для людей із РС, які починають приймати або застосовують їх.

Переведення з препаратів низькодозного інтерферону бета на високодозний інтерферон бета можна розпочинати одразу після припинення застосування низькодозного інтерферону бета, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення на терапію терифлуномідом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення з терапії терифлуномідом на препарати інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування терифлуноміду, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення на терапію диметилфумаратом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення з терапії диметилфумаратом: якщо активність хвороби зберігається через 6—12 місяців від початку лікування, слід подумати про заміну терапії з переведенням на інший, ефективніший препарат, щоб уникнути прогресування хвороби. У таких випадках недоцільно застосовувати всі доступні препарати ХМТ першої лінії, а рекомендовано переведення на препарати ХМТ другої лінії.

Переведення на терапію фінголімодом:

— до початку терапії фінголімодом рекомендується досліджувати імунний статус, тобто провести аналіз крові з визначенням Т-лімфоцитів (CD4, CD8), В-клітин (CD19). Зміни показників імунного статусу (цитопенія) мають бути усунуті до початку приймання фінголімоду.

— *переведення з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат* на фінголімод можна розпочинати одразу після припинення застосування, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему, наприклад, нейтропенії. Якщо є порушення, терапію фінголімодом починають тільки після їх усунення;

— не треба розпочинати терапію фінголімодом протягом 2—3 місяців після закінчення терапії наталізумабом;

— *переведення з терифлуноміду* на фінголімод. До початку терапії фінголімодом рекомендується процедура прискореної елімінації терифлуноміду, або ж як альтернатива — період вимивання не менше як 3,5 місяці.

— *переведення з імуносупресивної терапії мітоксантроном* на фінголімод. Період очікування до початку терапії фінголімодом повинен становити не менше ніж 6 місяців.

Переведення з терапії фінголімодом

Основний ризик при переведенні пацієнта з фінголімоду на інші препарати ХМТ може бути пов'язаний з розвитком інфекційних захворювань на фоні лімфопенії, зумовленої механізмом дії фінголімоду, а також з відновленням високої активності захворювання в період очікування відновлення нормальних показників лімфоцитів. Незважаючи на період напіввиведення фінголімоду, що становить 6—9 днів, треба брати до уваги, що кількість лімфоцитів

відновлюється до нормальних величин протягом 1—2 місяців після припинення лікування, хоча можлива і триваліша лімфопенія. Ризик наростання активності РС після відміни фінголімоду підвищується приблизно до 2—4 місяців:

— *переведення з фінголімоду на інтерферон бета або глатирамеру ацетат*. Рекомендовано витримувати мінімальний 4-тижневий період очікування та для виключення лімфопенії провести загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— *переведення з фінголімоду на терифлуномід*. Рекомендовано дотримуватися 6-тижневого часового інтервалу після відміни фінголімоду для елімінації з організму перш ніж почати терапію препаратом терифлуномід. Це зумовлено потребою запобігти поєднаного впливу препаратів на імунну систему. Перед початком терапії терифлуномідом треба переконатися в тому, що рівень лімфоцитів в крові у пацієнта відновився до нормальних величин.

— *переведення з фінголімоду на окрелізумаб*:

1) швидке переведення (високий ризик у разі виявлення персистентної лімфопенії) — початок терапії може бути до нормалізації лімфоцитів, з високим ризиком активації процесу демієлінізації;

2) період «відмивання». Швидке переведення (середній ризик, переважно завдяки відновленню активності процесу демієлінізації) — через 6—12 місяців після нормалізації рівня лімфоцитів;

3) метод бриджингу (низький ризик, переважно у зв'язку з нижчою ефективністю проміжного препарату та призначення окрелізумабу після нього):

— переведення через проміжний препарат ХМТ першої лінії на період 3—12 місяців;

— терапію окрелізумабом починають після нормалізації рівня лімфоцитів;

— *переведення з фінголімоду на мітоксантрон*: рекомендовано витримувати мінімум 6—8-тижневий період очікування та досліджувати імунний статус (підрахунок лейкоцитарної формули CD4, CD8 та CD19).

Переведення на терапію окрелізумабом:

— *переведення з препаратів першої лінії інтерферону бета, глатирамеру ацетат на окрелізумаб* відбувається без періоду «відмивання»;

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень в результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить менш ніж 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9$ /л, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— період скринінгу становить не більше ніж 4 тижні.

Переведення з терифлуноміду на окрелізумаб.

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9$ /л, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля.

Переведення з диметилфумарату на окрелізумаб.

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9$ /л доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника.

Переведення з мітоксантрону на окрелізумаб:

— кумулятивна доза мітоксантрону — 80 мг/м² поверхні тіла та більше (120 мг/м²)

Індукційний вплив мітоксантрону триває тривалий час після інфузії. Застосування цього препарату обмежують серйозні небажані явища — кардіотоксичність (12 % випадків) і гостра мієлоїдна лейкемія (0,8 % випадків, ризик підвищений при кумулятивній дозі більше ніж 70 мг/м²);

— якщо кумулятивна доза мітоксантрону більше ніж 80 мг м² — моніторинг протягом 5 років;

— якщо кумулятивна доза мітоксантрону менш ніж 80 мг/м² — період очікування для переведення на окрелізумаб — 12 місяців.

Переведення на терапію алемтузумабом:

— *переведення з препаратів першої лінії: інтерферони бета, глатирамеру ацетат на алемтузумаб* відбувається без періоду «відмивання»: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів;

— *переведення з терифлуноміду на алемтузумаб:*

— час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9$ /л, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля;

— *переведення з диметилфумарату на алемтузумаб*: час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити від 4 тижнів: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів.

— *переведення з фінголімоду на алемтузумаб*:

— негайне переведення (високий ризик, в разі персистентної лімфопенії). Призначення препарату алемтузумаб відбувається до відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до референтних величин;

— період «відмивання» (середній ризик — переважно, зважаючи на відновлення активності РС). У разі вираженої лімфопенії терапію препаратом алемтузумаб слід починати через 2—6 місяців, але не раніше відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до > 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9$ /л;

— при високому ризику відновлення активності РС після припинення терапії препаратом фінголімод може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно через нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Після припинення терапії фінголімодом пацієнту призначають один з препаратів ХМТ першої лінії на 3—12 місяців, після чого оцінюють абсолютну кількість лімфоцитів. Терапію алемтузумабом може бути розпочато після досягнення референтних величин лімфоцитів.

Переведення з імуносупресивної терапії на алемтузумаб:

Варіант 1: негайне переведення (високий ризик ПМЛ, можлива маніфестація асимптоматичної ПМЛ після імуносупресії). Після припинення імуносупресивної терапії виконують МРТ головного мозку. У разі підозри на асимптоматичний розвиток ПМЛ за даними МРТ, рекомендовано виконати люмбальну пункцію, з метою проведення полімеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК JC-вірусу. Якщо немає ПМЛ, проводять перший курс препаратом алемтузумаб.

Варіант 2: період очікування після припинення терапії імуносупресивним препаратом і перед призначенням препарату алемтузумаб становить від 3 до 6 місяців (середній ризик — переважно, з огляду на ребаунд-ефект — *rebound*). Після припинення терапії імуносупресивним препаратом треба оцінити ризик розвитку ПМЛ. При низькому ризику рекомендовано розпочати терапію препаратом алемтузумаб через 3 місяці з попереднім обстеженням пацієнта: МРТ головного мозку і всі потрібні аналізи (опціонально — полімеразна ланцюгова реакція СМР для визначення ДНК JC-вірусу в разі підозри на асимптоматичну ПМЛ). У випадках високого

ризик розвитку ПМЛ інтервал збільшують до 6 місяців, також з проведенням попереднього обстеження.

Варіант 3: при високому ризику відновлення активності РС після припинення імуносупресивної терапії може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно, з огляду на нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Для зниження ризику ребаунд-ефекту проводять прискорене виведення імуносупресивного препарату протягом 4 тижнів, після чого пацієнтові призначають один з таблетованих препаратів ХМТ (терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод) на 6—12 місяців. Призначення інтерферонів бета і глатирамеру ацетату не показали своєї ефективності в запобіганні ребаунд-ефекту. Перед призначенням таблетованої ХМТ також проводять усі потрібні аналізи і МРТ головного мозку. Протягом цього часу пацієнт перебуває під спостереженням лікаря, зокрема з метою запобігання розвитку ПМЛ. У разі виявлення осередків на МРТ, які можна розцінити як осередки ПМЛ, пацієнту рекомендовано провести полімеразну ланцюгову реакцію СМР з метою визначення ДНК JC-вірусу. Далі таблетований препарат відмінюють, в разі потреби проводять процес прискореної елімінації препарату (терифлуномід) або очікують відновлення кількості лімфоцитів до нормальних величин (диметилфумарат, фінголімод) протягом 3—4 тижнів. Виконують МРТ головного мозку, після чого пацієнтові може бути призначений препарат алемтузумаб.

Особливості застосування препаратів хворобо-модифікуючої терапії та корекція небажаних явищ

Спостереження за хворими, які отримують препарат імуномодулювальної терапії, що змінює перебіг РС, передбачає оцінку небажаних явищ (НЯ). Оцінюють як клінічні прояви, так і лабораторні показники. Клінічні НЯ можуть розвинутися безпосередньо після приймання препарату або найближчим часом. Лабораторні дані оцінюють перед призначенням препаратів. Надалі огляд і лабораторний контроль проводять не пізніше, ніж за місяць від початку лікування. Далі протягом першого року контроль проводять кожні 3 місяці, в подальшому — один раз на пів року. Якщо є НЯ легкої та середньої тяжкості, надають рекомендації щодо їх зменшення, якщо є потреба — проводять консультацію фахівців за профілем НЯ. У разі тяжких НЯ потрібна термінова відміна препарату, негайна консультація лікаря-невролога — фахівця з РС, а якщо буде потреба — скерування до стаціонару, спеціалізованого з РС.

Інтерферони бета, глатирамеру ацетат

Протипоказання для терапії інтерферонами:

- тяжкі депресивні розлади та/або суїцидальні думки в анамнезі;
- захворювання печінки в стадії декомпенсації;
- епілепсія (яка адекватно не контролюється);
- вагітність і годування груддю;
- підвищена чутливість до природного або рекомбінантного інтерферону бета, або людського альбуміну в анамнезі;
- з обережністю слід застосовувати інтерферони бета при тяжкій патології серця (виражена серцева недостатність, кардіоміопатія), моноклональній гаммапатії, анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії.

Протипоказання для терапії глатирамеру ацетатом:

- підвищена чутливість до глатирамеру ацетату або манітолу;
- вагітність і годування груддю;
- панічні атаки.

До початку та під час терапії інтерферонами та глатирамеру ацетатом треба провести:

- ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на можливі протипоказання (до початку терапії);
- клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;
- визначити показники функції печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, білірубін);

- С-реактивний білок;
- серологічне дослідження на гепатит В та С і на ВІЛ;
- тест на вагітність для жінок;
- МРТ, не раніше ніж за 3 місяці (до початку терапії) та кожні 6 місяців протягом терапії;
- при підозрі на туберкульоз — квантифероновий тест на туберкульоз і рентген грудної клітки (до початку терапії).

Найчастіше під час використання препаратів імуномодулювальної терапії — інтерферону бета (1a та 1b) та глатирамеру ацетат виникають:

- місцеві реакції (почервоніння та набряк, свербіж, ущільнення, дискомфорт, крововилив, ліпоатрофія, некроз);
- гриппоподібний синдром (переважно — при прийманні інтерферонів).

Для зменшення вираженості побічних реакцій пропонується:

- титрування дози при призначенні препарату;
- використання автоінжекторів;
- для пацієнтів, що працюють — починати терапію перед вихідним днем.

Для запобігання розвитку побічних шкірних реакцій під час застосування інтерферону бета (1a та 1b) та глатирамеру ацетату потрібно:

- ротація місць ін'єкцій;
- в усіх випадках появи місцевих реакцій треба проконтролювати техніку ін'єкцій;
- при зберіганні препарату в холодильнику — перед ін'єкцією витримати препарат при кімнатній температурі протягом 20—30 хвилин.

При почервонінні та набряку:

— симптоми тривають менше ніж 24 години — прикласти охолоджуючий гель-пакет до місця ін'єкції, але не довше ніж на 2—3 хвилини; змінити глибину ін'єкції, використовувати автоінжектор;

— симптоми тривають більше ніж 24 години після ін'єкції — нанести на ділянку ін'єкції протизапальний крем або заспокійливий гель, не можна вводити препарат в місце подразнення, поки симптоми не зникнуть, також потрібно, щоб тканина одягу не прилягала щільно до місця ін'єкції й не спричиняла подразнення його;

— при появі кров'яних або інших виділень з місця ін'єкції треба проконсультуватися з лікарем для виключення можливого інфікування.

При свербінні в місцях ін'єкцій:

- прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;
- використовувати автоінжектор;
- приймати антигістамінний препарат для полегшення симптомів;
- переконатися, що одяг сидить вільно і не пошкоджує місце ін'єкції.

При ущільненні в місцях ін'єкцій:

- прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;
- проводити легкий масаж місця ін'єкції після зникнення ознак запалення;
- використовувати автоінжектор.

При дискомфорті:

- прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;
- змінити глибину ін'єкції при використанні автоінжектора;
- використовувати автоінжектор, якщо раніше препарат вводили вручну.

При крововиливах:

- прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;
- зменшити натискання на автоінжектор;
- використовувати ручне введення препарату.

При ліпоатрофії: уникати введення препарату в ділянку змін.

При місцевих некрозі і виразках:

- консультація хірурга;
- уникати введення препарату в ділянку змін;
- в разі появи у пацієнта багатьох місць некрозу слід розглянути можливість заміни препарату.

Найпоширенішою загальною реакцією на введення інтерферонів є **грипоподібний синдром**, який встановлюють, якщо є, щонайменше, два з таких небажаних проявів: підвищення температури тіла, озноб, біль у м'язах, біль у суглобах, пітливість, втома, що різко збільшується після ін'єкції.

Найбільш виправданими способами його корекції є:

- виконання ін'єкцій на ніч або у вечірній час;
- приймання жарознижуючих препаратів за 30 хвилин до ін'єкції та/або після (парацетамол або ібупрофен), можливе повторне приймання через 4 години після першої дози, однак, слід пам'ятати про ризик гепатотоксичності цих препаратів;

— зменшення дози інтерферону до 75—50 % від повної дози на 2—4 тижні з подальшим прийманням парацетамолу або ібупрофену.

Терифлуномід

Протипоказання до проведення терапії терифлуномідом:

— підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— вагітність; перед початком терапії терифлуномідом треба виключити вагітність;

— годування груддю;

— жінки зі збереженим дітородним потенціалом, які не використовують надійні методи контрацепції і при плазмовій концентрації терифлуноміду вище ніж 0,02 мг/л;

— тяжкий імунodefіцитний стан (наприклад, СНІД);

— тяжке порушення кістково-мозкового кровотворення, включно з клінічно значущою анемією, лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією.

— тяжка ниркова недостатність, що потребує проведення гемодіалізу;

— тяжка форма печінкової недостатності — клас *C* за шкалою Чайлд — П'ю (Child-Pugh);

— тяжкі активні інфекції;

— тяжка гіпопротеїнемія;

— дефіцит лактази, непереносимість галактози, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

До початку терапії:

— збирання анамнезу основного захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;

— клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, серологічні дослідження крові на ВІЛ-інфекції, вірусні гепатити *B* і *C*. Пацієнти з активними гострими та хронічними інфекціями не повинні починати приймання терифлуноміду до повного одужання;

— для виключення латентної туберкульозної інфекції потрібно проведення квантиферонового тесту (при недоступності квантиферонового тесту — виконання проби Манту і флюорографії органів грудної клітки). При підозрі на туберкульозну інфекцію — консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку приймання препарату;

— контролювати артеріальний тиск перед початком лікування. Консультація лікаря-кардіолога для виключення артеріальної гіпертензії та розгляду можливості початку терапії терифлуномідом. Якщо пацієнт страждає на артеріальну гіпертензію, від терапії терифлуномідом краще утриматися;

— біохімічний аналіз крові з обов'язковим дослідженням рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), рівня загального білірубіну. Терифлуномід протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня;

— в межах 4-х тижнів до запланованої дати початку приймання терифлуноміду треба виконати тест на вагітність. Жінкам дітородного віку перед початком лікування слід оцінити можливий потенційний ризик для плода і використовувати ефективні засоби контрацепції.

Під час терапії:

— огляд лікаря-невролога — спеціаліста з РС перші 6 місяців — кожні 3 місяці, потім один раз на 6 місяців;

— тест на вагітність — щомісяця. У разі затримки менструації на тлі приймання терифлуноміду треба терміново інформувати про це лікаря та виконати тест на вагітність. У разі позитивного результату лікар повинен обговорити з пацієнткою всі ризики, пов'язані з вагітністю, рекомендувати проведення прискороного виведення препарату. У разі якщо після проведення процедури прискороної елімінації концентрація терифлуноміду у плазмі крові перевищує 0,02 мг/л, рекомендується повторно виконати процедуру прискороної елімінації;

— аналізи на АЛТ і АСТ проводити перші 6 місяців не рідше як один раз на місяць, згодом — кожні 8 тижнів. Для АЛТ допустимим вважається підвищення рівня, кратне 2—3 від верхньої межі норми, при цьому моніторинг треба проводити щотижня. Терапію терифлуномідом треба припинити, якщо є підозра на ураження печінки;

— періодично проводити вимірювання артеріального тиску. В разі його підвищення потрібна консультація лікаря-кардіолога і підбір відповідної антигіпертензивної терапії;

— на початку терапії перші два місяці доцільно щомісяця проводити моніторинг загального клінічного аналізу крові. У разі виявлення гематологічних реакцій, включно з панцитопенією, лейкопенією або тромбоцитопенією, терапію препаратом слід припинити і провести процедуру прискороної елімінації;

— при появі симптомів інфекції треба призначити протиінфекційну терапію за показаннями і обов'язково провести загальний

клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів;

— при можливій появі симптомів периферичної нейропатії (полінейропатії і мононейропатії) скерувати пацієнта на електро-нейроміографію;

— на фоні терапії терифлуномідом застосування живих ослаблених вакцин протипоказано;

— для виключення туберкульозної інфекції проводити консультацію лікаря-фтизіатра один раз на рік;

— МРТ головного мозку з контрастуванням — один раз на рік;

— у разі процедури прискореної елімінації після її проведення потрібна консультація лікаря-гастроентеролога.

Диметилфумарат

Протипоказання до проведення терапії диметилфумаратом:

— гіперчутливість до діючої речовини або якої-небудь з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— рівень лімфоцитів нижче ніж $1,5 \cdot 10^9$ /л;

— тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну).

До початку терапії:

— збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— клінічний аналіз крові;

— біохімічний аналіз крові;

— дослідження на ВІЛ-інфекцію;

— дослідження на вірусні гепатити В і С;

— загальний аналіз сечі за 4 тижні до початку терапії;

— з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії диметилфумаратом;

— пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання диметилфумарату;

— консультація лікаря-гастроентеролога з метою виключення загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, якщо буде потреба — проведення гастроскопії;

— МРТ головного мозку з контрастуванням за 3 місяці до початку терапії (а також в разі підозри на розвиток ПМЛ);

— жінкам дітородного віку треба дотримуватися адекватної контрацепції протягом усього періоду лікування.

Під час терапії:

— огляд лікаря-невролога — фахівця з РС через місяць від початку терапії, потім — через 2 місяці та далі — кожні 3 місяці;

— у разі реєстрації факту вагітності — негайне припинення терапії диметилфумаратом;

— клінічний аналіз крові через місяць після терапії, потім — через 2 місяці, потім — кожні 3 місяці. При рівні лімфоцитів менше ніж $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ — клінічний аналіз крові щомісяця;

— в перші два місяці терапії можлива транзиторна еозинофілія. При розвитку лімфопенії 3-го ступеня токсичності (менше ніж $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) терапію диметилфумаратом слід негайно припинити і проводити моніторинг цього показника до його відновлення (в середньому — 3—4 місяці);

— біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін, азот сечовини, креатинін) — кожні 3 місяці.

Необхідність перерви в терапії диметилфумаратом слід розглядати в разі підтвердженого підвищення активності печінкових ферментів більш ніж в 3 рази вище верхньої межі норми; до нормалізації показників і встановлення причин:

— аналіз сечі (для виключення протеїнурії, кетонурії) — кожні 3 місяці;

— визначення в крові JC-вірусу;

— у разі розвитку тяжкого інфекційного захворювання, що супроводжується лімфопенією, слід розглянути необхідність перерви в лікуванні диметилфумаратом до повного одужання і нормалізації показників крові;

— застосування живих ослаблених вакцин протипоказано на фоні терапії диметилфумаратом;

— корекція гастроінтестинальних порушень (діарея, нудота, блювота, болі в епігастрії) на фоні терапії диметилфумаратом. Рекомендовано приймати препарат з їжею з високим вмістом жирів, збільшити період титрування до приймання повної дози з одного тижня до місяця, якщо буде потреба — використовувати симптоматичну терапію;

— гіперемія шкірних покривів безпосередньо пов'язана з механізмом дії препарату і належить до простагландин-опосередкованих, її можна зменшити прийманням аспірину.

Фінголімод

Протипоказання до проведення терапії фінголімодом:

- синдром імунодефіциту.
 - підвищений ризик опортуністичних інфекцій, зокрема у пацієнтів із ослабленим імунітетом, які отримують імуносупресивну терапію, або у пацієнтів із ослабленим імунітетом до терапії;
 - тяжкі гострі інфекції, активні хронічні інфекції (гепатит, туберкульоз);
 - новоутворення;
 - тяжкі порушення функції печінки (клас C за Чайлд — П'ю);
 - гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
 - інфаркт міокарда, який стався у період останніх 6 місяців.
 - нестабільна стенокардія;
 - інсульт;
 - транзиторна ішемічна атака;
 - декомпенсована серцева недостатність, що потребує госпіталізації;
 - серцева недостатність класу III/IV;
 - є або була в анамнезі атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобітц II або атріовентрикулярна блокада III ступеня;
 - синдром слабкості синусового вузла (якщо пацієнт не має кардіостимулятора);
 - базовий інтервал QTc \geq 500 мс;
 - одночасне застосування з антиаритмічними засобами.
- До початку терапії:*
- збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних;
 - інформування пацієнта про ймовірні побічні дії;
 - клінічний аналіз крові;
 - ЕКГ перед прийманням першої дози, щоб виключити брадикардію (частота серцевих скорочень не менш ніж 55 уд./хв) та атріовентрикулярну блокаду;
 - біохімічний аналіз крові;
 - серологічне дослідження на виявлення антитіл до вірусу вітряної віспи (*Varicella Zoster*) і у разі серонегативності до цього вірусу рекомендувати пацієнтам провести повний курс щеплення від вітряної віспи. Лікування фінголімодом може бути розпочато не раніше ніж через 4 тижні після вакцинації;
 - дослідження на ВІЛ-інфекцію;
 - дослідження на вірусні гепатити B і C;
 - загальний аналіз сечі — за 4 тижні до початку терапії;

— з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії фінголімодом;

— пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання препарату;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виключення макулярного набряку та подальшої оцінки очного дна в динаміці. Таке обстеження є обов'язковим для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку набряку макули (у пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі);

— дерматологічне дослідження, особливо у пацієнтів з ризиком новоутворень шкіри.

Під час приймання першої дози препарату:

— приймання першої дози здійснюють в стаціонарних умовах з моніторингом стану пацієнта протягом 6 годин після прийняття першої дози фінголімоду:

— щогодинне вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску;

— повторне ЕКГ-дослідження через 6 годин;

— якщо виявлені перелічені нижче ознаки, ЕКГ-моніторинг слід проводити в умовах медичного закладу до їх зникнення:

— частота серцевих скорочень становить менш як 45 уд./хв або найменшу величину за весь період спостереження;

— виявлено атріовентрикулярну блокаду другого ступеня чи вище;

— якщо інтервал QTc \geq 500 мс;

— є симптоматична брадикардія;

— пацієнт з високим ризиком розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади серця через супутнє захворювання або приймання ліків;

— якщо виникає потреба медикаментозного втручання, слід забезпечити належне лікування та проводити моніторинг протягом ночі та до зникнення симптомів, а також при прийманні другої дози фінголімоду мають бути повторені всі процедури моніторингу як при прийманні першої дози препарату;

— при збереженні частоти серцевих скорочень менш як 45 уд./хв препарат треба відмінити;

— моніторинг першого приймання дози препарату, як і на початку лікування, рекомендується у разі переривання лікування на:
— один день або більше протягом перших двох тижнів лікування;

- більш ніж на 7 днів протягом 3-го і 4-го тижнів лікування;
- більше двох тижнів після місяця лікування.

Моніторинг та обстеження під час терапії фінголімодом:

— загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою проводять на 2-му та 4-му тижні після початку лікування. Надалі лабораторні обстеження слід проводити кожні 3—6 місяців;

— при лімфопенії з кількістю лімфоцитів менше ніж 200/мкл (підтвердженої при повторному обстеженні через два тижні) терапію фінголімодом треба припинити і можна відновити тільки тоді, коли абсолютна кількість лімфоцитів буде вище ніж 600/мкл;

— визначення показників активності печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ, ГГТ) слід проводити через 2 та 4 тижні після початку лікування та надалі — з 3-місячними інтервалами протягом року лікування і потім — періодично;

— у разі збільшення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми аналізу АСТ, АЛТ, ГГТ, а також білірубіну та лужної фосфатази в сироватці крові слід проводити щотижня. При повторному підтвердженні підвищення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми лікування фінголімодом слід припинити. Відновлення терапії можливо у разі нормалізації рівнів трансаміназ;

— клінічну неврологічну оцінку для виявлення ймовірних серйозних побічних дій проводять після першого місяця лікування, а потім — раз на 3 місяці;

— МРТ виконують один раз на рік;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виявлення набряку макули рекомендується провести через 3—4 місяці після початку лікування, а також — у разі виявлення порушень зору, які не пов'язані з невритом зорового нерва, пацієнт має бути оглянутий лікарем-офтальмологом, якщо буде потреба — має бути проведена оптична когерентна томографія;

— у пацієнтів з діабетом та пацієнтів з увітою в анамнезі слід проводити регулярне (двічі на рік) обстеження очного дна;

— у разі розвитку макулярного набряку рекомендується відміна препарату. Під час вирішення питання про відновлення терапії після зникнення макулярного набряку слід зважати потенційні переваги та ризики для кожного пацієнта;

— дерматологічне обстеження рекомендується виконувати один раз на рік;

— якщо є порушення функції легень, потрібно обстеження у лікаря-пульмонолога.

Окрелізумаб

Протипоказання до проведення терапії окрелізумабом:

— гіперчутливість до окрелізумабу або будь-якого компонента препарату в анамнезі;

— активний гепатит В;

— вагітність і період грудного вигодовування;

— дитячий вік до 18 років;

— ін'єкційні реакції, які є загрозою для життя, при застосуванні окрелізумабу в анамнезі;

Терапія не рекомендована:

— імуносупресивна терапія, яка здійснюється в цей час;

— одночасна терапія інтерферонами або глатирамеру ацетатом;

— вроджений, або набутий імунодефіцит (СНІД або ВІЛ-інфікування, трансплантація органів, променева терапія);

— поточні злоякісні захворювання (при застосуванні окрелізумабу може бути підвищений ризик малігнізації, включно з ризиком розвитку раку молочної залози);

— хронічні інфекції (сифіліс, туберкульоз, гепатит С);

— якщо є протипоказання до проведення МРТ.

Терапія потребує обережності:

— пацієнти із застійною серцевою недостатністю (класи III і IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації з вивчення захворювань серця);

— пацієнти, які отримують імунізацію живими і живими ослабленими вірусними вакцинами;

— пацієнти віком 65 років і старше;

— пацієнти з порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступеня тяжкості (ефективність і безпека застосування окрелізумабу не вивчались);

— пацієнти з гострим інфекційним захворюванням (або загостренням хронічної інфекції). Застосування окрелізумабу слід відкласти до усунення інфекції.

До початку терапії:

— збирання анамнезу захворювання і даних про попередні імуномодулювальну терапію, імуносупресивну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові (рівень нейтрофілів не повинен бути менш ніж 1500 кл/мкл, або $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; рівень лімфоцитів — щонайменше 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$);

— біохімічний аналіз крові з визначенням активності печінкових ферментів, рівня білірубіну, креатиніну, сечовини;

— дослідження Т-клітинного імунітету для виключення імунодефіциту (CD4; CD8) (рівень CD4 щонайменше 400 кл/мкл, рівень CD8 щонайменше 250 кл/мкл). При відхиленнях — моніторинг кожні 2—4 тижні до нормалізації;

— тести на ВІЛ-інфекцію;

— тести на гепатит В і С;

— тест на сифіліс;

— тест на вагітність (контрацепція на час терапії у жінок дітородного віку);

— рентгенографія грудної клітки і квантиферон-тест для виключення туберкульозу. Всі дослідження повинні бути виконані не пізніше ніж за 30 днів до початку терапії;

— МРТ головного мозку з обов'язковим контрастним посиленням — за 3 місяці до початку терапії (а також у разі виникнення підозри на розвиток ПМЛ);

— онкологічний скринінг, зокрема на рак молочної залози; якщо буде потреба — консультація онколога-мамолога.

Спосіб застосування та дози:

Рекомендована доза окреліумабу становить 600 мг кожні 6 місяців у вигляді в/в інфузій. Початкову дозу слід вводити у вигляді двох окремих в/в інфузій: з першою інфузією вводять 300 мг препарату (день 1) і через два тижні (день 15) — ще 300 мг. Наступну дозу слід вводити через 6 місяців після першої інфузії початкової дози. В подальшому препарат вводять у вигляді одноразової в/в інфузії в дозі 600 мг кожні 6 місяців. Мінімальний інтервал між кожним введенням препарату — 5 місяців.

Моніторинг під час терапії окреліумабом:

— введення слід проводити під ретельним наглядом досвідченого медичного працівника і якщо є доступ до засобів для надання екстреної допомоги в разі виникнення тяжких реакцій, як-от серйозні інфузійні реакції (ІР);

— після інфузії треба спостерігати за пацієнтом не менше як годину через можливість розвитку ІР;

— перед кожним введенням окреліумабу слід проводити премедикацію метилпреднізолоном (або еквівалентним препаратом) в дозі 100 мг в/в приблизно за 30 хвилин до інфузії для зниження частоти і тяжкості ІР;

— з метою подальшого зниження частоти і тяжкості ІР рекомендується проводити додаткову премедикацію антигістамінними препаратами приблизно за 30—60 хвилин до кожної інфузії окрелізумабу;

— якщо є потреба — використовують премедикацію антипіретиком (парацетамол) за 30—60 хвилин до початку кожної інфузії окрелізумабом;

— під час терапії окрелізумабом можливо зниження артеріального тиску, тому пацієнт повинен в день інфузії (вранці) утриматися від приймання антигіпертензивних препаратів;

— якщо при премедикації будуть використані антигістамінні препарати з седативним ефектом, то пацієнта також слід попередити про подібний ефект;

— у разі пропуску планового введення окрелізумабу треба в найкоротший термін ввести препарат в дозі, що рекомендується, не чекаючи наступного запланованого введення;

— графік введень окрелізумабу повинен бути скоректований з метою дотримання 6-місячного інтервалу між введеннями;

— зниження дози окрелізумабу не рекомендується.

Під час терапії:

Перед кожним введенням окрелізумабу (зокрема і після інфузії початкової дози):

— розгорнутий клінічний аналіз крові;

— біохімічний аналіз крові;

— аналіз крові на гепатити *B, C*, ВІЛ, сифіліс;

— тест на вагітність;

— МРТ головного мозку — один раз на 12 місяців для оцінки безпеки та ефективності терапії;

— рентгенографія грудної клітки для виключення туберкульозної інфекції;

Рівень CD19-лімфоцитів не впливає на графік введення препарату.

Під час лікування окрелізумабом може спостерігатися зниження загальної концентрації імуноглобулінів, переважно завдяки зниженню рівня IgM.

Інфузійні реакції

Під час інфузії окрелізумабом можливе виникнення ІР різного ступеня тяжкості, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів і/або хімічних медіаторів. Симптоми ІР можуть розвинути під час будь-якої інфузії, але найчастіше вони спостерігаються під час першого введення окрелізумабу. ІР також можуть виникати протягом 24 годин після інфузії. Симптомами можуть

бути: свербіж, висип, кропив'янка, еритема, подразнення горла, біль в ротоглотці, задишка, набряк глотки або гортані, припливи, зниження артеріального тиску, підвищення температури тіла, підвищена стомлюваність, головний біль, запаморочення, нудота і тахікардія. За пацієнтами слід ретельно наглядати не менше години після завершення інфузії, щоб виявити ймовірні ІР. Лікар повинен попередити пацієнта про те, що ІР можуть спостерігатися протягом 24 годин після інфузії.

У разі виникнення ІР під час будь-якої інфузії препарату треба припинити введення окрелізумабу. Пацієнт повинен отримати відповідну підтримувальну терапію. Застосування окрелізумабу слід відмінити і не відновлювати в подальшому.

При розвитку тяжкої ІР або при одночасній появі почервоніння обличчя, лихоманки і болю в горлі інфузію треба негайно перервати і провести симптоматичне лікування.

При розвитку легкої або помірної ІР швидкість інфузії слід знизити до половини швидкості на момент початку явища. Слід продовжувати введення з цією зниженою швидкістю не менш як 30 хвилин. У разі хорошої переносимості інфузії швидкість введення можна збільшити відповідно до початкової. Після проведення симптоматичного лікування пацієнт повинен перебувати під наглядом до повного зникнення симптомів.

Під час інфузії окрелізумабу можливо зниження артеріального тиску, що може бути симптомом ІР. У зв'язку з цим слід розглянути можливість припинення лікування антигіпертензивними препаратами за 12 годин до початку і протягом кожної інфузії окрелізумабу.

На тлі терапії окрелізумабом можливий розвиток реакції гіперчутливості (гостра алергічна реакція на препарат). ІР можуть клінічно не відрізнятися від реакцій гострої гіперчутливості першого типу (опосередкованих IgE). При підозрі на появу реакції гіперчутливості під час інфузії слід негайно припинити введення препарату і не відновлювати його в подальшому. Пацієнтам із порушенням установленої IgE-опосередкованої гіперчутливості до окрелізумабу протипоказана терапія цим препаратом.

Алемтузумаб

Протипоказання до проведення терапії алемтузумабом:

— імуносупресивна або протипухлинна терапія, що проводиться в цей час;

— одночасна терапія з іншими препаратами першої та другої ліній ХМТ;

— вторинно-прогресуючий і первинно-прогресуючий перебіг РС;

— оптикомієліт Девіка (Devic's disease) або оптикомієліт-асоційовані синдроми;

— активні опортуністичні інфекції за клінічними, лабораторними та інструментальними методами обстеження або придбані імунodefіцити — СНІД або ВІЛ;

— інфікування, трансплантація органів, променева терапія;

— злоякісні захворювання;

— активні та латентні хронічні інфекції, сифіліс, туберкульоз, гепатити;

— вагітність і лактація;

— зареєстрована реакція гіперчутливості на попередні інфузії алемтузумабом;

— захворювання щитовидної залози, що супроводжуються тяжким тиреотоксикозом і його ускладненнями;

— захворювання крові: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, інші аутоімунні цитопенії; захворювання системи згортання крові, гемобластози, нейтропенія, лімфопроліферативні захворювання;

— серйозні захворювання нирок і печінки;

— серонегативний статус до вірусу *Varicella Zoster*.

Обстеження перед призначенням терапії:

— збирання анамнезу і даних про попередню імуномодулювальну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові з обов'язковим підрахунком тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів;

— коагулограма;

— біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін, сечовина, глюкоза);

— аналіз сечі (білок, мікроскопія);

— тести на ВІЛ, гепатит В, С, сифіліс;

— рентгенографія органів грудної клітки та квантиферон-тест, виконані не пізніше ніж за 6 місяців до початку терапії, для виключення туберкульозу;

— ЕКГ;

— дослідження функції щитовидної залози (ТТГ, вільні фракції тиреоїдних гормонів), визначення антитіл до рецепторів ТТГ і антитіл до тиреоїдної пероксидази;

— якщо немає відомостей в анамнезі про перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією

препаратом треба провести серологічне дослідження титру антитіл до цього вірусу. При отриманні негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом;

— з жінками дітородного віку обговорити питання про необхідність дотримання адекватної контрацепції протягом усього періоду терапії і 4 місяців після закінчення терапії;

— МРТ головного мозку з контрастуванням, виконана не пізніше як за 3 місяці до початку терапії.

Спосіб застосування, дози:

Під час інфузії алемтузумабу застосовують:

— антигістамінні засоби та/або жарознижуючі засоби;

— ранітидин за годину до інфузії;

— метилпреднізолон в дозі 1000 мг за годину до початку інфузії; терапію метилпреднізолоном проводять в перші 3—5 днів будь-якого курсу алемтузумабу.

Приймання алемтузумабу — 12 мг в 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози. Швидкість інфузії — 25 мл/год. Тривалість інфузії — не менш як 4—6 годин, в разі потреби вона може бути збільшена до 8 годин:

— перший цикл — 5 днів;

— другий цикл — 3 дні.

Активне спостереження під час інфузії з вимірюванням артеріального тиску, пульсу кожні 60 хвилин.

Після інфузії:

— додаткові 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину протягом 30 хвилин;

— спостереження протягом 2—4 годин;

— ацикловір по 200 мг два рази на добу всі дні інфузій і наступні 28 днів;

— парацетамол 500 мг — якщо є потреба.

Інфузію алемтузумабу треба проводити тільки в стаціонарі, з можливістю надання невідкладної допомоги у разі розвитку анафілактичної реакції.

Терапія алемтузумабом пов'язана з ризиком розвитку низки небажаних реакцій. Тому спостереження за пацієнтом треба здійснювати з певною періодичністю під час усього курсу лікування, а також протягом 48 місяців після останньої інфузії.

Після інфузії препарату алемтузумаб треба виконувати низку лабораторних досліджень:

— клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів;

- рівень сироваткового креатиніну;
- загальний аналіз сечі і мікроскопія осаду;
- дослідження функції щитовидної залози, наприклад, рівень ТТГ (до початку лікування і потім кожні 3 місяці);
- після закінчення 48 місяців після останньої інфузії додаткові обстеження проводять при появі будь-яких клінічних ознак нефропатії або порушення функції щитовидної залози.

Додаткові курси терапії алемтузумабом (третій і подальші). Більшість пацієнтів з РС, які отримали два повних курси терапії, не потребували призначення додаткової терапії алемтузумабом. Але деяким пацієнтам у зв'язку з активністю захворювання потрібно проведення додаткового курсу.

Критерієм проведення повторного 3-денного курсу терапії алемтузумабом після завершення двох циклів є:

- розвиток клінічного загострення, яке інвалідизує (зі збільшенням показника за шкалою EDSS на 1 бал і більше);
- одночасна поява двох і більше нових осередків (або на T2-зз, або таких, що накопичують контрастний препарат на T1-зз), за даними МРТ.

Кладрибін

Протипоказання до проведення терапії кладрибіном:

- підвищена чутливість до кладрибіну, або інших компонентів препарату, або непереносимість фруктози;
- одночасне отримання інтерферону бета;
- загострення хронічної інфекції, туберкульоз, гепатит;
- ВІЛ-інфекція;
- пацієнти з ймовірним імунодефіцитом, зокрема ті, які отримують імуносупресивну або мієлосупресивну терапію;
- середній і тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності;
- вагітні, а також жінки у період грудного вигодовування;
- вакцинація живими, зокрема ослабленими вакцинами, протипоказана під час лікування і доти, поки кількість лейкоцитів не досягне нормальної величини. Не рекомендується починати терапію кладрибіном в таблетках раніше ніж через 4 тижні після вакцинації живими вакцинами, зокрема ослабленими;
- вік до 18 років.

Застосовувати з обережністю:

- особам похилого віку (старші за 65 років) — з урахуванням супутніх хронічних захворювань та інших препаратів, які застосовують;

— при комбінованій терапії з препаратами, що мають гематотоксичні властивості, індукторами транспортних білків BCRP і P-глікопротеїну;

— якщо є злоякісне новоутворення.

Обстеження перед початком терапії:

— збирання анамнезу та даних про проведення попередньої імуномодулювальної, або імуносупресивної терапії;

— неврологічний огляд;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції терапії;

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (абсолютна кількість лімфоцитів має бути в нормі перед початком першого року терапії);

— вакцинація проти вірусу вітряної віспи у серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном в таблетках (лікування в такому випадку можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації);

— обстеження на латентні інфекції, туберкульоз, ВІЛ, гепатити В і С;

— обстеження на злоякісні новоутворення;

— тест на вагітність жінкам репродуктивного віку;

— МРТ головного мозку за 3 місяці до початку терапії.

Зазначені рекомендації щодо обстеження доцільно виконувати перед початком як першого, так і другого року терапії (за винятком МРТ).

Спосіб застосування та дози

Кладрибін — єдиний препарат для лікування РС, дозу якого розраховують за масою тіла. Рекомендована кумулятивна доза кладрибіну становить 3,5 мг/кг маси тіла пацієнта протягом двох років. Кладрибін в таблетках призначають двома короткими курсами на рік в перші два роки лікування з подальшим періодом без приймання препарату на 3-й і 4-й роки.

Річний курс терапії складається з двох тижнів лікування: перший тиждень на початку першого місяця і перший тиждень на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожен тиждень лікування становить 4 або 5 днів, протягом яких препарат приймають один раз на день у дозі 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки), залежно від маси тіла пацієнта.

Пацієнтам слід дотримуватися проміжку мінімум в 3 години між прийманням кладрибіну в таблетках і рештою пероральних препаратів, а 20 мг (2 таблетки) приймати як одну дозу. У разі пропуску дози таблетку потрібно прийняти в той же день, подвоювати дозу не рекомендується, а лікування можна продовжити.

Під час терапії кладрибіном в таблетках:

1. Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою через 2 і 6 місяців після початку терапії в перший і другій рік лікування. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж $0,5 \cdot 10^9$ /л, активний контроль треба проводити до відновлення кількості лімфоцитів. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж $0,2 \cdot 10^9$ /л, доцільно розглянути питання про профілактичне призначення протигерпетичної терапії на період збереження лімфопенії IV ступеня.

2. Жінкам дітородного віку рекомендується пройти тест на вагітність перед початком першого і другого року терапії. Жінки і чоловіки повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування кладрибіном в таблетках і ще як мінімум 6 місяців після прийняття останньої дози. Якщо жінки як контрацепцію використовують системні гормональні препарати, на час лікування варто додати бар'єрний метод контрацепції і протягом як мінімум 4 тижні після прийняття останньої дози в перший і другій рік. Якщо під час терапії жінка завагітніла, лікування кладрибіном в таблетках слід припинити.

Загальні критерії припинення терапії

1. Немає зниження частоти або тяжкості рецидивів порівняно з фазою, що передувала лікуванню у разі коректного проведення хворобо-модифікуючої терапії (різниться в кожному конкретному випадку, але повинна тривати не менш як 6 місяців).
2. Непереносимість препарату.
3. Порушення функції ходьби (EDSS 7,0) внаслідок розвитку РС, що триває понад 6 місяців.
4. Підтверджений ВПРС з помітним збільшенням інвалідизації протягом більш ніж 12-місячного періоду, якщо немає рецидивної активності. ВПРС зазвичай діагностують лише у пацієнтів із EDSS 6,0 і більше.

Додаток 11

**Перелік препаратів, які можуть бути використані
для лікування основних поширених симптомів**

| Найменування лікарського засобу | Середньодобова доза |
|---|---|
| Препарати для корекції підвищеної втомлюваності Амантадин | 200 мг |
| Препарати для корекції депресії з ознаками тривожності та емоційної лабільності Амітриптилін Сертралін Флуоксетин Циталопрам | 50 мг 50 мг 20 мг 20 мг |
| Препарати для корекції когнітивних розладів Донепезил Мемантин | 10 мг 20 мг |
| Препарати для корекції спастичності Баклофен Ботулінічний токсин А Габапентин Діазепам Тизанідин | 25 мг залежить від препарату 300 мг 15 мг 4 мг |
| Препарати для усунення больових синдромів Амітриптилін Габапентин Карбамазепін Прегабалін | 50 мг 900 мг 400 мг 150 мг |
| Препарати для корекції функції сечовипускання Десмопресин Оксибутинін Соліфенацин Толтеродин Троспіум | 20 мкг 5 мг 5 мг 4 мг 40 мг |
| Препарати для терапії пароксизмальних станів Габапентин Карбамазепін Ламотриджин Прегабалін | 600 мг 400 мг 100 мг 150 мг |
| Препарати для корекції грипоподібного синдрому Ібупрофен Парацетамол | 400 мг 400 мг |
| Препарати для корекції інтенційного тремору Габапентин Карбамазепін Клоназепам Пропранолол Топірамат | 300 мг 400 мг 4 мг 80 мг 50 мг |
| Препарати для корекції осцилопсії Габапентин Мемантин | 300 мг 5 мг |

Список використаної літератури

1. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза / А. Н. Бойко // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78—86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-7-18>.
2. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы / А. Н. Бойко, О. В. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 10 (2). С. 77—91. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22869449>.
3. Волошина Н. П. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность / В. В. Василовский, Н. П. Волошина, О. В. Егоркина // Український медичний часопис. 2012. № 4 (90) — VII/VIII. С. 32—36. URL: <https://uvnprn.com.ua/upload/iblock/4c7/4c778f6cc0c5021e6941e6fca-168fa8b.pdf>.
4. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб / В. М. Алифирова, Г. Н. Бисага, А. Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 2 (2). С. 115—126. URL: https://www.ructrims.org/files/Клинические_рекомендации_по_применению_препарата_алемтузумаб_2018.pdf.
5. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат (Текфидера) при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе / В. М. Алифирова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 1. С. 97—102. DOI: 10.17116/nevro201711171197-102.
6. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом / А. Н. Бойко, М. В. Давыдовская, Хачанова Н. В. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. № 11 (3). С. 16—25. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-16-25>.
7. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуномид / В. М. Алифирова, К. З. Бахтиярова, А. Н. Белова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. № 10 (2). С. 96—102. DOI: 10.17116/nevro2016111610298-104.
8. Кобись Т. О. Особливості активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи його корекції / Т. О. Кобись, О. А. Мяловицька, С. Сепехрі // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3 (64). С. 84—85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2010_18_3_46.
9. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко [та ін.] // Проблемы экологии и медицины. 2012. Т. 16. № 3—4. С. 13—15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivniy-profil-patsientiv-iz-rozsiyanim-sklerozom>.
10. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. № 115, 8(2). С. 44. DOI: 10.17116/nevro20151158244.
11. Литвиненко Н. В. Ефективність нейромідину в комплексній терапії когнітивних розладів у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко // Український вісник

психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 4 (77). С. 130—132. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2013_21_4_29.

12. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8. С. 26—32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6.

13. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8 (78). С. 26—32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6.

14. М'яловицька О. А. Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації осередків демієлінізації в головному мозку / О. А. М'яловицька, Ю. В. Хижняк // Український неврологічний журнал. 2017. № 3. С. 33—37. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2017_3_6.

15. Наказ МОЗ № 898 від 11.02.2021 р. щодо сприяння реалізації заходів з мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, вакцин, туберкуліну (п. 4.5 розділу). Затверджені ДП «Державний експертний центр МОЗ України»: Додаткові заходи з мінімізації ризиків лікарського засобу ТАКТРОЛ (фінголімод).

16. Негрич Т. І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу / Т. І. Негрич, Б. В. Сорокін, С. Г. Євтушенко // Международный неврологический журнал. 2012. № 3 (49). С. 152—158. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29729>.

17. Негрич Т. І. Дослідження впливу солу-медролу на процеси апоптозу при розсіяному склерозі / Т. І. Негрич, Р. С. Стойка // Український медичний часопис. 2005. № 3 (47). V/VI. С. 54—56.

18. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов р450 — метаболизаторов варфарина — в Восточной Сибири / Т. А. Баирова, Е. А. Новикова, Ф. И. Белялов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(5): 39—48. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.6>

19. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом / К. З. Бахтиярова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. № 12(3). С. 93—99. URL: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/1359/1050>.

20. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом в Україні / Л. І. Соколова, Т. І. Негрич, Н. П. Волошина [та ін.] // Український неврологічний журнал, 2018. № 2. С. 93—96. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNZ2018293>.

21. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування / Т. І. Негрич, Н. П. Волошина, О. А. М'яловицька, Т. М. [та ін.] // Здоров'я України. 2020. № 2. С. 14—16. URL: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5\(116\)/nn20_5_54-57.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5(116)/nn20_5_54-57.pdf).

22. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. / В. В. Брюхов, И. А. Кротенкова, С. Н. Морозова, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 2. Вып. 2. С. 66—73. DOI: [10.17116/jnevro20171172266-73](https://doi.org/10.17116/jnevro20171172266-73).

23. Соколова Л. И. Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста / Л. И. Соколова, М. М. Сепиханова // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. № 23 (2). С. 289—297. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpnsmapo_2014_23_%282_%29_40.

24. Соколова Л. И. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології / Л. И. Соколова // Український вісник психоневрології. 2017. № 25, вип. 1 (90). С. 106—107. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_83.

25. Спирин Н. Н. Ведение больных с рассеянным склерозом : методические рекомендации / под ред. Спирина Н. Н., Бойко А. Н., Степанова И. О., Шмидт Т. Е. Москва : РООИ «Здоровье человека», 2015. 68 с.

26. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза. Сообщение I «Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза» / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4 (98). С. 21—31 и Сообщение II. Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 7 (101). С. 11—16. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_4_5; http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_7_4.

27. Хабиров Ф. А. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения : монография / Ф. А. Хабиров, Т. И. Хайбуллин. Казань : Медицина, 2017. 89 с.

28. Хижняк Ю. В. Аналіз клініко-параклінічних показників у хворих на розсіяний склероз із симптомом втоми / Ю. В. Хижняк, О. А. Мяловицька, Я. Я. Небор // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014. № 3. С. 105—108. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2014_3_26.

29. Холтеровское мониторирование ЭКГ при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном обострений рассеянного склероза / Т. Н. Муратова, В. В. Бугерук, С. И. Дрибина [и др.] // VI Південноукраїнська науково-практична конференція (6 квітня 2011 р.).

30. Эффективность бетаферона у больных с неопределенным прогнозом при рецидивирующем течении рассеянного склероза / В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 2 (91). С. 5—11. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_2_3.

31. Эффективность митоксантрона у больных с прогредиентными типами течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, Т. В. Негреба, М. Є. Черненко // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 7(77). С. 17—27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-mitoksantrona-u-bolnyh-s-progredientnymi-tipami-techeniya-rasseyanogo-skleroza>.

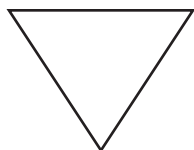
32. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / S. K. Yadav, J. E. Mindur, K. Ito, S. Dhib-Jalbut // Curr Opin Neurol. 2015. № 28(3). P. 19—20. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000205.

33. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis / M. O. Willis Pearson, Z. Illes [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jan 10. No. 4(2). P. 320. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000320.

34. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response / M. Rotondi, M. Molteni, P. Leporati [et al.] // *Front. Endocrinol.* 2017. No. 8. P. 254. DOI: 10.3389/fendo.2017.00254.
35. Berkovich R. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets / R. Berkovich, L. Weiner // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2015. № 4 (4). P. 339—341. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.002.
36. Claussen M. C. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide / M. C. Claussen, T. Korn // *Clin Immunol.* 2012. No. 142. P. 49—56. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.011.
37. Confavreux C. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years / C. Confavreux, D. K. Li, M. S. Freedman // *Mult Scler.* 2012. No. 18(9). P. 1278—1289. DOI: 10.1177/1352458512436594.
38. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study / J. T. Phillips, A. A., Erwin, S. Agrella [et al.] // *Neurology and Therapy.* 2015. No. 4(2). P. 137—146. DOI: 10.1007/s40120-015-0037-x.
39. Coyle P. K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth / P. K. Coyle // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2016. No. 9(3). P. 198—210. DOI: 10.1177/1756285616631897.
40. Dörr J. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis / J. Dörr, F. Paul // *Curr Treat Options Neurol.* 2015. No. 17(6). P. 354—358. DOI: 10.1007/s11940-015-0354-5.
- 41.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis / X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson [et al.] // *Mult Scler.* 2018 Feb; 24(2): 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
42. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) / R. Gold, G. Giovannoni, J. T. Phillips [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal.* 2015. No. 21(1). P. 57—66. DOI: 10.1177/1352458514537013. DOI: 10.1177/1352458514537013.
43. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) / J. Wolinsky, X. Montalban, D. L. Arnold [et al.] // *Forum 2017; February 23—25; Orlando, FL, USA. Poster P015.*
44. Freedman M. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. / M. Freedman, C. A. Rush // *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016. No. 22. P. 761—784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331.
45. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat / L. Hassoun, J. Eisele, K. Thomas, T. Ziemssen // *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2016. No. 1(1). DOI: 10.1186/s40893-016-0011-1.
46. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome / Okuda D. T., Mowry E. M., Beheshtian A. [et al.] // *Neurology.* 2009 Mar 3; 72(9): 800—5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.

47. Limsakun T. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis / T. Limsakun, F. Menguy-Vacheron // *Neurology*. January 2010. 74: A415.
48. New EMA recommendations on Tecfidera // *Reactions Weekly*. 2015. No. 1576(1). 7 p. DOI: 10.1007/s40278-015-10164-9.
49. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis / X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos [et al.] // *N Engl J Med*. 2017 Jan 19. No. 376(3). P. 209—220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
50. Prosperini L. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations / L. Prosperini, S. Pontecorvo // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016. No. 12. P. 339—350. DOI: 10.2147/TCRM.S85099.
51. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis / O'Connor, Wolinsky J., Confavreux C. [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2011. No. 365. P. 1293—1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
52. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors / J. Zurawski, A. Flinn, L. Sklover, J. A. Sloane // *Journal of Neurology*. 2016. No. 263(8). P. 1511—1517. DOI: 10.1007/s00415-016-8162-8.
53. Rudick R. A. Current approaches to the identification management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis / R. A. Rudick, C. H. Polman // *Lancet Neurology*. 2009. No. 8(6). P. 545—559. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70082-1.
54. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study / Giovannoni Gavin, Per Soelberg Sorensen, Stuart Cook [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. 2018. No. 24 (12). P. 1594—1604. DOI: 10.1177/1352458517727603.
55. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis / L. Kappos, S. L. Hauser, X. Montalban [et al.] // *MS & Demyelinating* | Vol. 405, Suppl. 52, October 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.313>.
56. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis / A. Bar-Or, M. S. Freedman, M. Kremenchutzky [et al.] // *Neurology*. 2013. No. 81(6). P. 552—558. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fbf.
57. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro / L. Li, J. Liu, T. Delohery [et al.] // *J Neuroimmunol*. 2013. No. 265(1—2). P. 82—90. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.003.
58. Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-approval Data / Cook, G. Giovannoni, T. Leist [et al.] // *Neurology*. Apr 2020, 94 (15 Suppl.) 1656.
59. Willis M. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis / N. Willis, M. Robertson // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. No. 525. Vol. 11. DOI: 10.2147/tcrm.s80112.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги хворим
на депресію (депресивні епізоди
та рекурентний депресивний розлад)



Укладачі:

Венгер Олена Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, неврології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль

Кожина Ганна Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету (ХНМУ) МОЗ України, м. Харків

Коростій Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи ХНМУ, заступник директора з медичної частини ННМК «Університетська клініка» ХНМУ, м. Харків

Марута Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), керівник відділу пограничної психіатрії, заступник голови ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», м. Харків

Панько Тамара Василівна, кандидат медичних наук, доцент, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Пшук Наталія Григорівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, м. Вінниця

Рахман Людмила Володимирівна, доктор медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Семікіна Олена Євгенівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Чабан Олег Созонтович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Хаустова Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Рецензенти:

Юр'єва Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Davidson M., Professor of Psychiatry Icahn Mount Sinai School of Medicine New York, Chairman Department Psychiatry Nicosia University

Перелік скорочень

| | |
|------------|---|
| АД — | антидепресант |
| ЕЕГ — | електроенцефалографія |
| ЗОЗ — | заклад охорони здоров'я |
| КПТ — | когнітивно-поведінкова терапія |
| СІЗЗС — | селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну |
| УздГ — | ультразвукова доплерографія |
| ВPRS — | Brief Psychiatric Rating Scale (Коротка психіатрична оціночна шкала) |
| CGI-S — | Clinical Global Impression Scale (Шкала загального клінічного враження) |
| HADS — | Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпітальна шкала тривоги і депресії) |
| HAM-A — | The Hamilton Anxiety Rating Scale (Шкала тривоги Гамільтона) |
| HAM-D17 — | Hamilton Depression Scale (Шкала депресії Гамільтона, 17 запитань) |
| MADRS — | Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Шкала оцінки депресії Монтгомері — Асберг) |
| M.I.N.I. — | Mini International Neuropsychiatric Interview (Короткий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник) |
| MMPI-2 — | Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (Мінесотський багатоаспектний особистісний опитувальник) |
| MMSE — | Mini-Mental State Examination (Коротка шкала оцінки психічного статусу) |
| NICE — | National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, Велика Британія) |
| PHQ-2 — | Patient Health Questionnaire (Опитувальник здоров'я пацієнта, 2 запитання) |
| PHQ-9 — | Patient Health Questionnaire (Опитувальник здоров'я пацієнта, 9 запитань) |
| PSP — | Personal and Social Performance scale (Шкала особистісного та соціального функціонування) |
| QLS-Q — | Questions on Life Satisfaction (Опитувальник із задоволеності життям) |
| SF-36 — | The 36-Item Short Form Survey (Опитувальник для оцінки якості життя, коротка форма) |
| YMRS — | Young Mania Rating Scale (Оціночна шкала манії Янга) |

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

1. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 3. Pharmacological Treatments, 2016.

2. Depression in adults: recognition and management. Guidelines by NICE, 2018.

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія. (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 № 1003).

2. Визначення патології (коди) відповідно до МКХ-10

Депресивний епізод (F32):

Легкий депресивний епізод (F32.0)

— без соматичних симптомів (F32.00)

— з соматичними симптоми (F32.01)

Помірний депресивний епізод (F32.1)

— без соматичних симптомів (F32.10)

— з соматичними симптоми (F32.11)

Тяжкий депресивний епізод

— без психотичних симптомів (F32.2)

— з психотичними симптомами (F32.3)

Інші депресивні епізоди (F32.8)

Депресивні епізоди неуточнені (F32.9)

Рекурентний депресивний розлад (F33):

Рекурентний депресивний розлад, поточний епізод легкої депресії (F33.0)

— без соматичних симптомів (F33.00)

— з соматичними симптомами (F33.01)

Рекурентний депресивний розлад, поточний епізод помірної депресії (F33.1)

— без соматичних симптомів (F33.10)

— з соматичними симптомами (F33.11)

Рекурентний депресивний розлад, поточний епізод тяжкої депресії

— без психотичних симптомів (F33.2)

— з психотичними симптомами (F33.3)

Рекурентний депресивний розлад, період ремісії (F33.4);

Інші рекурентні депресивні розлади (F33.8)

Рекурентний депресивний розлад, неуточнений (F33.9)

Депресивні розлади — це психопатологічні стани, основною клінічною симптоматикою яких є афективні порушення, а саме, зниження настрою, зниження зацікавлення до оточення та задоволення від життя. Також проявами депресії є симптоми тривоги, безсоння, порушення апетиту, диссомнії, втрата енергії, думки щодо власної нікчемності та неспроможності, труднощі з концентрацією та прийняттям рішень, а також суїцидальні симптоми.

Депресія є поширеним захворюванням в усьому світі, від якого страждають більше ніж 264 мільйони чоловік, в Європейському регіоні ВООЗ кількість становить 40 мільйонів — за даними ВООЗ на 2019 рік. Депресія відрізняється від звичайних змін настрою і короткочасних емоційних реакцій на проблеми в повсякденному житті. Депресія може стати серйозним порушенням здоров'я, особливо якщо вона затяглася і набуває помірну або тяжку форму. Вона може призводити до чималих страждань людини і до його поганого функціонування на роботі, в школі і в сім'ї. У гірших випадках вона може призводити до самогубства. Щороку близько 800 тисяч чоловік гинуть внаслідок самогубства — другої за значущістю причиною смерті серед людей віком 15—29 років.

Депресивні розлади великою мірою впливають на фізичне, психічне та соціальне функціонування і підвищують ризик передчасної смерті. Депресія утруднює задоволення базових потреб людини і негативно впливає на її повсякденну життєву активність, призводячи до істотного зниження якості життя. За результатами епідеміологічних досліджень, депресія спричиняє низку порушень соціального функціонування, що є тяжкими за наслідки хронічних соматичних захворювань, а саме стенокардія, артрит, бронхіальна астма та діабет.

Медико-соціальна значущість депресії зумовлена не лише негативним впливом депресивних розладів на якість життя самих пацієнтів. Допомога хворим на депресію передбачає чималі витрати на їх лікування та соціальне забезпечення. Ще один аспект тягаря — це втрати економічних та соціальних можливостей, яких зазнають особи з депресивними розладами та їхні родичі.

До найбільш значущих соціальних проблем, асоційованих з депресією, традиційно відносять суїциди. Суїцидальні наміри виявляють приблизно в 70 % хворих на депресію, 10—15 % осіб із депресивними розладами позбавляють себе життя. Імовірно, що офіційні дані лише частково відбивають загальну кількість самогубств, скоєних у стані депресії. Суїцид належить до категорії наслідків депресії, що можуть бути попереджені.

За даними опитування фахівців, серед усіх хворих, що звертаються до лікарів, 10—15 % страждають на депресію. Особливої уваги потребує збільшення кількості маскованих форм захворювання, діагностика яких у багатьох випадках є несвоєчасною. Такі хворі можуть тривалий час отримувати лікування у лікарів-інтерністів, або у інших фахівців, і не отримувати спеціалізоване лікування.

3. Умови надання допомоги (амбулаторної, стаціонарної, показання до госпіталізації)

Відповідно до статті 27 Закону України «Про психіатричну допомогу» встановлення діагнозу психічного захворювання та прийняття рішення про надання психіатричної допомоги в примусовому порядку або надання висновку для розгляду питання, пов'язаного з наданням психіатричної допомоги в примусовому порядку є винятково компетенцією лікаря-психіатра або комісії лікарів-психіатрів. Проте Закон не забороняє участь лікарів інших спеціальностей у наданні психіатричної допомоги. У сучасних умовах, з огляду на велике поширення депресії, діагностику і лікування легких та помірно виражених депресій можуть проводити лікарі, які надають первинну медичну допомогу (лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі-терапевти) і лікарі-спеціалісти (неврологи, кардіологи, гастроентерологи), лікарі-психіатри встановлюють діагноз депресивного розладу і призначають лікування в умовах низької ефективності попередніх втручань.

Терапія депресивних розладів має три основні етапи — активної терапії (в умовах стаціонару — 30 днів з подальшими рекомендаціями щодо амбулаторного лікування), стабілізуювальної та підтримувальної терапії.

І етап надання допомоги — первинна ланка

На *амбулаторному етапі* здійснюють активне виявлення депресії серед пацієнтів групи ризику.

Обов'язкові діагностичні заходи:

1. Під час проведення амбулаторного клінічного огляду звертати увагу на психологічний стан пацієнта, зокрема, пацієнтів групи ризику розвитку депресії.

2. Для вчасної діагностики депресії у пацієнтів групи ризику проводити скринінг з використанням запитань стандартизованого опитувальника — PHQ-2. При позитивній відповіді хоча б на одне запитання варто провести подальше обстеження з використанням опитувальника PHQ-9. Оцінювання тяжкості депресії проводять, підраховуючи суму балів за опитувальником PHQ-9, що дає змогу

поставити синдромальний діагноз депресії та визначити її тяжкість (Додаток 1).

3. Виявлення пацієнтів, які мають високий ризик суїциду. Формулювання синдромального діагнозу:

- депресивний синдром;
- тривожно-депресивний синдром.

4. Інформування пацієнта про те, що депресивний або тривожно-депресивний синдром може бути проявом депресивного розладу, який потребує спеціалізованої психіатричної допомоги, а також про те, де саме така допомога може бути надана пацієнту.

5. Виявлення пацієнтів, які потребують обов'язкової консультації лікаря-психіатра та скерування до відповідного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ).

Показання:

- високий ризик суїциду, самозневага;
- наявність психотичних симптомів та гострого збудження;
- коморбідний розлад (біполярний розлад, зловживання психоактивними речовинами);
- тяжка депресія (виражена дезадаптація у зв'язку з депресивним розладом);
- немає ефекту лікування пацієнта з легкою та помірною депресією протягом 4—6 тижнів;
- повторний епізод протягом року;
- погіршення соматичного стану незважаючи на терапію, що проводиться;
- вагітність хворої на депресію;
- власне бажання пацієнта.

У разі, якщо пацієнт становить небезпеку для себе або оточення — термінове скерування у ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу (спеціалізована психіатрична допомога).

Бажані заходи:

Використання Госпітальної шкали тривоги та депресії як скринінгової шкали для доклінічного виявлення підвищеного рівня тривоги та депресії (Додаток 2).

II етап надання допомоги — спеціалізована психіатрична допомога

Обов'язкові діагностичні заходи:

1. Застосування клініко-діагностичного інтерв'ю та клініко-біографічного методу збирання анамнезу.

Збирання та оцінка даних (демографічні дані пацієнта та його родини, оцінка скарг на здоров'я та особливості (можливості) психолого-соціальної самореалізації пацієнта).

Збирання анамнезу хвороби з оцінкою особливостей її динаміки, особливостей життя пацієнта, світогляду, формування його як особистості. Враховують психотравматичні моменти життя пацієнта, особливості його фізичного та психічного розвитку, соматичні захворювання протягом життя, звертаючи особливу увагу на ті, які безпосередньо чи опосередковано впливають на нервову систему (травми, інтоксикації та ін.). Звертають увагу на шкідливі звички; фармакологічний анамнез (зокрема зловживання неспсихотропними препаратами, серед них — гормональними та депресогенними); чинники соціуму, які можуть впливати на настрій; наявність соціальної підтримки; психологічні та соціальні амортизаційні чинники.

2. Клініко-психопатологічне дослідження психічного стану пацієнта за допомогою структурованого діагностичного інтерв'ю з описанням психічного статусу.

3. Шкала депресії Гамільтона (HAM-D17) і/або шкала Монтгомері — Асберг (MADRS).

4. Шкала тривоги Гамільтона (HAM-A).

5. Шкала загального клінічного враження (CGI-S).

Бажані діагностичні заходи:

Госпітальна шкала депресії та тривоги (HADS);

Опитувальники з якості життя QLS-Q, SF-36 або шкала особистісного та соціального функціонування PSP.

Для проведення *диференціальної діагностики* використовують:

Оціночну шкалу манії Янга (YMRS);

Коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE) — для пацієнтів, старших за 55 років — обов'язково;

Інші діагностичні методики.

Методи інструментального обстеження

Бажані заходи (якщо є потреба проведення диференціальної діагностики з депресивним розладом органічного походження):

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин шиї та голови;

Електроенцефалографія (ЕЕГ);

Магнітно-резонансна томографія (МРТ).

III етап надання допомоги — високоспеціалізована психіатрична допомога

Обов'язкові діагностичні заходи:

а) Клініко-психопатологічне обстеження

Збирання та оцінка даних (демографічні дані пацієнта та його родини, оцінка скарг на здоров'я та особливості психолого-соціальної самореалізації пацієнта).

Збирання анамнезу хвороби з оцінкою особливостей її динаміки, особливостей життя пацієнта, світоглядних позицій, його формування як особистості, психотравматичних моментів його життя, особливостей його фізичного та психічного розвитку, соматичних захворювань протягом життя, звертаючи особливу увагу на чинники, що травмують нервову систему (інтоксикації, черепно-мозкові травми, інфекції); шкідливі звички, фармакоанамнез (зокрема — зловживання неспсихотропними препаратами, звертаючи особливу увагу на гормональні препарати та депресогенні медичні засоби), чинники соціуму, які можуть впливати на настрій, наявність соціальної підтримки, психологічні та соціальні амортизаційні чинники.

б) Психодіагностичні методи

Обов'язкові:

Шкала депресії Гамільтона;

Шкала Монтгомері — Асберг;

Короткий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник (M.I.N.I.);

Шкала тривоги Гамільтона;

Госпітальна шкала депресії та тривоги;

Мінесотський багатоаспектний особистісний опитувальник (MMPI-2);

Тест тип ставлення до хвороби;

Опитувальники з якості життя QLS-Q, SF-36.

Бажані заходи:

Пітсбургський опитувальник якості сну.

Для встановлення патопсихологічного регістру синдрому та проведення диференціальної діагностики використовують:

Оціночну шкалу манії Янга;

Опитувальник гіпоманії;

Коротку психіатричну оціночну шкалу (BPRS);

Коротку шкалу оцінки психічного статусу;

Пакет нейропсихологічних нейрокогнітивних тестів (Монреальська шкала, Методика «Заучування 10 слів» А. Р. Лурія, таблиці Шульте).

в) Методи інструментального обстеження

Якщо є потреба — проведення диференціальної діагностики з депресивним розладом органічного походження: ЕЕГ; МРТ; УзДГ судин шиї та голови.

4. Програма діагностики

Депресивний епізод (F32), діагностичні критерії

Категорії легкого (F32.0), помірного (F32.1) і тяжкого (F32.2 і F32.3) депресивного епізоду використовують за умови поодинокого (первинного) депресивного епізоду. Решта депресивні епізоди кваліфіковано в одному із підрозділів рекурентного депресивного розладу.

Легкий (F32.0), помірний (F32.1), тяжкий (F32.2 і F32.3) депресивні епізоди — група клінічних станів, що характеризуються пригніченим настроєм більшу частину дня, втратою зацікавлення до навколишнього і втратою відчуття задоволеності. Ці симптоми не повинні бути зумовлені прийманням лікарських або наркотичних засобів, соматичними захворюваннями, реакціями втрати; їх поява має супроводжуватися істотними змінами стану хворого (симптоми депресії не повинні бути лише характерними рисами особистості хворого), спричиняти різні за важкістю суб'єктивні реакції і соціальну дезадаптацію.

Клінічні діагностичні критерії:

а) пригнічений настрій, відповідно до суб'єктивної оцінки й об'єктивного спостереження, може бути характерним добове коливання настрою (настрій гірший — після пробудження, вранці);
б) виражене зниження зацікавленості або втрата задоволення від виконання усіх або майже усіх видів діяльності, помітна для оточення апатія;

в) стомлюваність або занепад сил;

г) зниження розумової працездатності і концентрації уваги, нерішучість;

д) почуття власної марності, необґрунтовані ідеї винності (які можуть досягати маячного характеру);

е) виражена анорексія або підвищений апетит, втрачання маси тіла або її підвищення (більше ніж 5 % за 4 тижні), не пов'язані з дією;

ж) безсоння, пробудження зранку на дві і більше годин раніше, ніж зазвичай, або підвищена сонливість;

з) уповільнення реакцій або психомоторна ажитація;

и) повторювані думки про смерть, суїцидальні думки без конкретного плану, планування самогубства, суїцидальні спроби.

Диференціювання на легкий, помірний і тяжкий ступені депресивного епізоду ґрунтується на клінічному оцінюванні типу, важкості і кількості наявних симптомів. Важкість епізоду допомагає визначити ступінь порушення професійної діяльності, звичайної

соціальної активності та взаємин з іншими людьми (соціальна продуктивність — через індивідуальні соціальні і культуральні впливи — не є основним критерієм важкості).

Легкий депресивний епізод (F32.0) характеризується зниженим настроєм більшу частину дня, відповідно до суб'єктивної оцінки (відчуття зневіри, суму, смутку, пустоти) і об'єктивного спостереження (слізливість), зниженням зацікавлення до навколишнього і відчуття задоволеності, підвищеною стомлюваністю не менше як два тижні. Мають бути ще не менше ніж два симптоми з решти, описаних у клініко-діагностичних критеріях депресивного епізоду. Всі ці симптоми не досягають глибокого ступеня вираженості в хворих; утруднена, але не припиняється звичайна соціальна активність і трудова діяльність. Хворі визначають стан як такий, що відрізняється якісно від норми, і розцінюють його як хворобливий, але по медичну допомогу звертаються не завжди.

Легкий депресивний епізод проявляється в двох варіантах:

а) без соматичних симптомів (F32.00) — відповідає критеріям легкого депресивного розладу, можуть бути 2—3 соматичних симптоми, що не визначають клінічної картини хвороби;

б) із соматичними симптомами (F32.01) — характерні всі критерії легкого депресивного епізоду, є чотири і більше соматичних симптомів або 2—3 досить важких:

1) безсоння, пробудження зранку на дві і більше годин раніше, ніж зазвичай, або підвищена сонливість;

2) стомлюваність або занепад сил;

3) зниження або підвищення апетиту, втрачання маси тіла або її підвищення (більше ніж 5 % за 4 тижні), не пов'язані з дієтою;

4) зниження інтересу до сексуальної функції;

5) запори, сухість у роті;

6) головний біль і біль в різних частинах тіла;

7) скарги на порушення роботи серцево-судинної, шлунково-кишкової, сечостатевої, опорно-рухової систем.

Помірний депресивний епізод (F32.1) характеризується низкою симптомів, що досягають різного ступеня важкості і спостерігаються щодня більшу частину дня протягом двох тижнів і довше:

а) пригнічений настрій, відповідно до суб'єктивної оцінки й об'єктивного спостереження, може бути характерним добове коливання (тяжчий настрій після пробудження, зранку);

б) виражене зниження зацікавленості або втрата задоволення від виконання усіх або майже усіх видів діяльності, помітна для оточення апатія;

в) стомлюваність або занепад сил;
г) зниження розумової працездатності і концентрації уваги, нерішучість;

д) почуття власної марності, необґрунтовані ідеї винності (які можуть досягати маячного характеру);

е) виражена анорексія або підвищений апетит, втрачання маси тіла або її підвищення (більше ніж 5 % за 4 тижні), не пов'язані з дієтою;

ж) безсоння, пробудження зранку на дві і більше годин раніше, ніж зазвичай, або підвищена сонливість;

з) уповільнення реакцій або психомоторна ажитація;

и) повторювані думки про смерть, суїцидальні думки без конкретного плану, планування самогубства, суїцидальні спроби.

Помірний депресивний епізод проявляється в двох варіантах:

а) без соматичних симптомів (F32.10) — виконуються критерії помірного депресивного епізоду, є, але не обов'язково, 1—2 соматичні симптоми;

б) із соматичними симптомами (F32.11) — відповідає критеріям помірного депресивного епізоду, є чотири і більше соматичних симптомів (або 2—3 досить важких, що впливають на клінічну картину захворювання):

1) безсоння, пробудження зранку на дві і більше годин раніше, ніж зазвичай, причому з тяжким «переживанням» проблем після пробудження;

2) виражена анорексія або втрачання маси тіла (на 5 % і більше за місяць);

3) запор, сухість у роті, тахікардія, підвищена пітливість тощо;

4) повне зникнення лібідо, порушення менструальної функції;

5) постійні головний біль і біль у різних частинах тіла;

6) скарги на порушення роботи серцево-судинної, шлунково-кишкової, сечостатевої, опорно-рухової систем.

Тяжкий депресивний епізод без психотичних симптомів (F32.2) характеризується повним порушенням повсякденної життєдіяльності внаслідок розладу, критики до стану в хворого немає:

а) пригнічений настрій у вигляді емоційного болю, який набуває риси фізичного страждання, протягом усього дня, особливо в ранкові години, після пробудження;

б) повна втрата зацікавленості до раних значущих з оточення і відчуття задоволення; помітна для оточення апатія;

в) повний занепад сил;

г) виражена психомоторна загальмованість або збудження;

д) почуття власної марності, необґрунтовані ідеї винності (які можуть досягати маячного характеру);

е) очевидна анорексія, втрачання маси тіла (більше ніж 5 % за 4 тижні), не пов'язані з дієтою;

ж) безсоння, пробудження зранку на дві і більше годин раніше, ніж зазвичай, із болісним переживанням проблем і самобичуванням;

з) постійно повторювані суїцидальні думки, плани або спроби вкоротити собі віку.

Тяжкий депресивний епізод із психотичними симптомами (F32.3) характеризується ознаками, що відповідають критеріям тяжкого депресивного епізоду, а також є психотичні симптоми у вигляді маячення; можуть спостерігатися зумовлені депресією слухові, зорові, і (рідко) тактильні і нюхові галюцинації. Маячення — зазвичай параноїдне, самознищення і гріховності, ставлення і переслідування, провини, іпохондричне (зокрема і — нігілістичне), руйнування. У типовому випадку хворий вважає себе «найбільшим грішником усіх часів» і стверджує, що «за злочини» повинний піддатися найжорстокішим покаранням.

Рекурентний депресивний розлад (F33), діагностичні критерії

Рекурентний депресивний розлад — це розлад, що характеризується повторними епізодами депресій. Ця група розладів охоплює F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8 та F33.9.

Діагностика депресивного епізоду при рекурентному депресивному розладі загалом відповідає діагностиці окремого депресивного епізоду, але увагу лікар-психіатр спрямовує на диференціальну діагностику з біполярною депресією.

5. Чинники та групи ризику

Критерії для зарахування пацієнта до групи ризику розвитку депресії:

— є психічні та поведінкові розлади в особистому та/або сімейному анамнезі;

— є епізоди депресії в анамнезі;

— є тяжкі захворювання із хронічним перебігом;

— надмірне психоемоційне навантаження, втрата близької людини; втрата роботи тощо;

— соціальна ізоляція;

— психотравматичні чинники (безробіття, фінансові втрати, міжособистісні, сімейні конфлікти, втрата близьких людей).

6. Програма лікування

Особливості процесу надання медичної допомоги

У ЗОЗ, що надають **первинну медичну допомогу**, призначають лікування пацієнтам із вперше виявленим депресивним синдромом, тривожно-депресивним синдромом легкого та помірнього ступеня.

Обов'язковим компонентом медичної допомоги є надання пацієнту з депресією в доступній для нього формі інформації про стан його здоров'я, перебіг захворювання, рекомендації щодо немедикаментозного і медикаментозного лікування в усній та письмовій формі.

Послідовність вибору терапії — «покрокова допомога» — у ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, — це діапазон втручань: від моніторингу легких епізодів та керованої лікарем самопомоги/самоконтролю, короткострокового психотерапевтичного втручання, до призначення медикаментозних засобів першої лінії та, якщо є потреба, скерування у ЗОЗ вищого рівня надання медичної допомоги.

У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, антидепресантом вибору є препарати першої лінії, які характеризуються достатнім терапевтичним ефектом та безпекою у поєднанні з низькою ймовірністю розвитку побічних ускладнень. Препарати з групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) мають найбільшу доказову базу.

До лікаря-психіатра у ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу, скеровують пацієнтів з депресією (або лікаря-психіатра запрошують на консультацію) для встановлення діагнозу (відповідно до описаних критеріїв).

Лікування депресії у ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу, має містити психотерапію та медикаментозне лікування. Лікар-психіатр цього закладу може скерувати пацієнта для немедикаментозних втручань, зокрема психотерапії (психоосвітні заходи, навчання технікам самоконтролю тощо), до ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу. Пацієнтів з депресією та високим ризиком суїциду скеровують у спеціалізований стаціонар терміново.

Для забезпечення наступності етапів медичної допомоги пацієнтам з депресією у кожному закладі охорони здоров'я доцільно розробляти та впроваджувати локальний протокол медичної допомоги, у якому визначено клінічний маршрут пацієнта та обсяг лікувально-діагностичних заходів відповідно до матеріально-технічного та кадрового забезпечення.

Психотерапію розглядають як основний метод лікування легкої депресії, а також облігатно використовують в комплексі лікування і реабілітації пацієнтів з помірною і тяжкою депресією.

Обов'язкові медичні заходи: модифікація способу життя, дієта, фармакологічне лікування, психотерапія, психоосвіта.

Психотерапію проводять на різних етапах окремо або з психофармакотерапією, безпосередньо під час спілкування лікаря з пацієнтом або з використанням дистанційних засобів спілкування. Якщо депресія — не тяжка або ж пацієнт віддає перевагу психотерапії, то вона може бути ефективною як монотерапія. У лікуванні тяжкої депресії фармакотерапія зазвичай є більш ефективною. Комбіноване лікування (психотерапія плюс фармакотерапія) може бути ще ефективнішим.

Лікування депресивного епізоду

Загальні рекомендації:

Підставою для початку лікування є наявність депресивної симптоматики протягом більш ніж два тижні.

Залежно від тяжкості епізоду та психологічної установки пацієнта обирають форму втручання (психотерапія, антидепресанти).

Особливу увагу рекомендовано надавати прихильності пацієнта до лікування, оскільки частота раннього переривання терапії є дуже високою. Рекомендована мінімальна тривалість антидепресивної терапії становить 6—12 місяців.

Стратегія з поліпшення прихильності пацієнта до лікування має також містити психоосвіту пацієнтів та членів родини, активне залучення їх до процесу терапії. Пацієнт повинен бути поінформований про його хворобу, вплив препарату на його організм, очікуваний час появи перших ознак антидепресивного ефекту, етапи лікування, ймовірні побічні дії та тривалість лікування.

Обов'язкові заходи:

Лікування депресивних розладів передбачає обов'язкове комплексне призначення фармако- та психотерапії.

Психотерапія є облігатним заходом лікування депресії та спрямована на подолання негативних уявлень хворого про себе та світ. Основними застосовуваними методами є когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), міжособистісна терапія, психоосвіта, сімейна психотерапія.

На початку терапії рекомендовано оцінити попередню терапію за адекватністю, дозуванням, тривалістю, та бажано використання одного антидепресанту (АД), який не був застосований раніше.

Оцінювання тимолептичного ефекту проводять щотижнево, але рішення про змінення дози чи заміну препарату (якщо немає вираженої побічної дії) приймають лише після двох тижнів терапії.

Медикаментозна терапія базується на використанні антидепресантів (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Антидепресанти першої лінії для лікування депресивних розладів

| Назва препарату | Разова доза, мг | Добова доза, мг | Кратність приймання, разів |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Пароксетин | 20 | 20—40 | 1 |
| Сертралін | 50—100 | 50—200 | 1 |
| Циталопрам | 20 | 20—40 | 1 |
| Флуоксетин | 20 | 20—40 | 2 |
| Есциталопрам | 5—10 | 5—20 | 1 |
| Венлафаксин | 37,5—75—150 | 75—300 | 1—3 |
| Агомелатин | 25 | 25—50 | 1 |
| Міртазапін | 30 | 30—60 | 1 |
| Міансерин | 30 | 30 | 1 |
| Тразодон | 50—150 | 150—600 | 1—3 |
| Доксепін | 10—25 | 30—75 | 1—3 |
| Десвенлафаксин | 50 | 50—100 | 1 |
| Вортиоксетин | 5—10 | 5—20 | 1 |
| Дулоксетин | 30 | 30—60 | 1 |
| Флувоксамін | 50—100 | 50—200 | 1 |
| Бупропіон | 150—300 | 150—300 | 1 |

Таблиця 2. Антидепресанти другої лінії для лікування депресивних розладів

| Назва препарату | Разова доза, мг | Добова доза, мг | Кратність приймання, разів |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Амітриптилін | 25 | 75—250 | 3—4 |
| Піразидол | 25 | 75—300 | 3—4 |
| Мапротилін | 25 | 50—75 | 2—3 |
| Іміпрамін | 25 | 50 — 100 | 2—3 |
| Кломіпрамін | 25 | 75—150 | 2—3 |

У разі невеликого поліпшення афективного стану ще два тижні і далі застосовують призначену терапію обраним препаратом, а якщо немає прогресу — слід призначити АД іншої групи.

Якщо немає терапевтичного ефекту від АД протягом чотирьох тижнів, треба призначити інший АД цієї ж або іншої групи, або підсилити терапію одним з тимостабілізаторів, або нейролеп-

тиків нового покоління, або АД іншого класу чи препаратом бензодіазепінового ряду.

Якщо є виражені симптоми тривоги, рекомендується призначати транквілізатори (бензодіазепіни) на строк до двох тижнів.

При тяжкому депресивному епізоді, що потребує інтенсивного лікування і загрожує життю пацієнта, або коли немає прогресу у лікуванні депресивного епізоду будь-якого ступеня тяжкості зазначеними засобами, обов'язковим є стаціонарне лікування.

Депресивний епізод, що супроводжується психотичною симптоматикою, потребує обов'язкового поєднаного призначення АД і нейролептиків другого покоління.

Якщо немає ефекту від медикаментозного лікування, рекомендована електроконвульсивна терапія з медикаментозною релаксацією та анальгезією з дотриманням технік мінімізації ускладнень.

Коли немає ефекту від медикаментозного лікування, рекомендована транскраніальна магнітна стимуляція.

Психотерапія, психосоціальна терапія та психоосвітні заходи

Психотерапія рекомендована усім хворим на депресивний епізод облігатно, в комплексі з антидепресивною фармакотерапією.

Психотерапія пацієнтів із депресивним епізодом передбачає використання:

1. Когнітивно-поведінкової терапії (А. Бек);
2. Міжособистісної терапії (Раціональна емоційно-поведінкова терапія А. Елліса, інтерперсональна терапія Джеральда Клермана);
3. Психотерапії, спрямованої на розв'язання проблем (Короткострокова позитивна терапія);
4. Сімейної психотерапії (Парадокс терапія Дж. Вікс, Системна сімейна психотерапія В. Сатир);
5. Арт-терапії.

Вибір методів психотерапії залежить від ступеня тяжкості депресії, особистісних особливостей, мікросоціального оточення, наявних психотравматичних чинників.

Психоосвітні заходи спрямовані на створення терапевтичного альянсу, активацію пацієнта, дотримання рекомендацій лікаря, залучення родичів до лікування та відновлення якості життя пацієнта.

Лікування рекурентного депресивного розладу

Рекурентний депресивний розлад — це розлад, що характеризується повторними епізодами депресій. Ця група розладів охоплює F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8 та F33.9.

Лікування депресивного епізоду при рекурентному депресивному розладі загалом відповідає лікуванню окремого депресивного епізоду.

7. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

Традиційно лікування поділяють на етапи: активне лікування, тривале (стабілізувальне) і підтримувальне (профілактичне) лікування.

Цілі клінічного лікування можуть бути поділені на кінцеві, проміжні та довгострокові.

Кінцевою метою активного лікування депресивного епізоду є функціональне відновлення, що означає не тільки зникнення симптомів (в значенні — немає симптомів, відповідних критеріям діагнозу розладу, а також немає мінімальних залишкових симптомів), але також і явне поліпшення психосоціального функціонування та зайнятості.

Загальним завданням на всіх стадіях лікування депресивних розладів є запобігання самогубству як найбільш небезпечному наслідку.

8. Тривалість лікування

Тривалість етапу активної терапії — 8—16 тижнів.

Тривалість етапу стабілізувальної терапії — не менш як 6 місяців.

Підтримувальне лікування триває 12 місяців, або більше — для пацієнтів з рекурентною депресією, пацієнтів з хронічною соматичною патологією.

Чинники, які зумовлюють тривале (від двох років) підтримувальне лікування АД:

- похилий вік;
- три і більше епізодів рецидивування;
- хронічний перебіг;
- психотичні епізоди;
- тяжкі епізоди;
- епізоди, які погано піддаються лікуванню;
- серйозні супутні захворювання (психіатричні або соматичні);
- резидуальні симптоми (недостатня ремісія) під час поточного епізоду;
- рецидиви в анамнезі у разі припинення приймання АД.

9. Критерії якості лікування

Етап активної терапії

Редукція психопатологічних та соматовегетативних симптомів.

Поліпшення соціального функціонування, особливо у мікросоціальному оточенні.

Етап стабілізувальної терапії

Подолання резидуальної симптоматики.

Профілактика раннього рецидиву.

Відновлення повного соціального функціонування у сімейній, мікро- та макросоціальних сферах та якості життя.

Етап підтримувальної терапії

Підтримання прийнятних соціального функціонування та якості життя.

Профілактика рецидиву.

10. Ймовірні побічні реакції та ускладнення

В процесі лікування у пацієнтів можуть виникати побічні реакції, зумовлені дією фармакологічних засобів.

При використанні антидепресантів найчастіше рееструються побічні дії з боку ЦНС, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, а також загальні і антихолінергічні побічні реакції (табл. 3).

Таблиця 3. Частота виникнення побічних реакцій при лікуванні АД першої лінії (згідно з інструкціями для медичного застосування препаратів)

| Препарати | ЦНС | | | Холінолітичні | | | Серцево-судинні | | | Шлунково-кишкові | | | | Загальні | | | | | |
|--------------|----------------------------------|----------|---------------|---------------|----------------|-------------------|-----------------|---------------|--|------------------|-----------------------|---|--------|-----------|--------|-------|----------------------|-------------------|-----------------|
| | Сонливість, седатія, сомноленція | Безсоння | Головний біль | Тремор | Сухість у роті | Розпливчастий зір | Пітливість | Загримка сечі | Головокружіння/ортостатична гіпотензія | Гіпертензія | Тахікардія/серцебиття | Біль у шлунково-кишковому тракті, дистрес | Нудота | Бльовання | Діарея | Запор | Занепокоєння/тривога | Слабкість/астенія | Дерматити/висип |
| Циталопрам | Б | | А | Б | | Б | | | | | А | Б | А | А | | А | А | | |
| Есциталопрам | А | А | | А | | А | | А | | | А | Б | А | А | А | А | А | | |
| Флуоксетин | Б | Б | Б | Б | | А | | | | | А | Б | | | | Б | | А | |
| Флувоксамін | В | Б | В | Б | Б | * | Б | А | Б | * | * | А | В | * | А | Б | В | А | * |
| Пароксетин | Б | Б | Б | А | Б | А | Б | А | Б | * | * | А | Б | А | Б | Б | А | * | А |
| Сертралін | Б | Б | В | Б | Б | А | А | А | Б | * | А | А | В | А | Б | А | Б | Б | А |
| Агомелатин | А | А | А | * | * | * | А | * | А | * | * | А | А | * | А | А | А | А | * |
| Бупропіон | * | Б | * | А | Б | А | А | * | А | А | А | А | Б | А | * | Б | А | * | А |
| Дулоксетин | А | Б | А | А | Б | А | А | А | А | А | А | А | В | А | А | Б | А | А | * |
| Міртазапін | Г | * | * | А | Б | * | * | * | А | * | * | * | * | * | * | Б | * | А | * |

| Препарати | ЦНС | | | | Холінолітичні | | | Серцево-судинні | | | Шлунково-кишкові | | | | Загальні | | | | |
|-------------|----------------------------------|----------|---------------|--------|----------------|-------------------|------------|-----------------|--|-------------|-----------------------|---|--------|----------|----------|-------|----------------------|-------------------|-----------------|
| | Сонливість, седатія, сомноленція | Безсоння | Головний біль | Тремор | Сухість у роті | Розпливчастий зір | Пітливість | Затримка сечі | Головокружіння/ортостатична гіпотензія | Гіпертензія | Тахікардія/серцебиття | Біль у шлунково-кишковому тракті, дистрес | Нудота | Блювання | Діарея | Запор | Занепокоєння/тривога | Слабкість/астенія | Дерматити/висип |
| Тразодон | В | А | А | А | Б | А | * | А | Б | * | А | Б | * | * | * | А | * | Б | А |
| Венлафаксин | Б | Б | Б | А | Б | А | Б | А | Б | А | А | А | В | А | А | Б | В | * | А |

Примітки. Деякі рівні частоти побічних дій можуть бути рівними або менше тих, про які повідомлялося для плацебо. Не охоплені форми з контрольованим вивільненням; у них частота побічних дій може бути нижче. А — $\leq 9\%$, Б — $10\text{—}29\%$, В — $30\text{—}49\%$, Г — $\geq 50\%$. * — в описанні препаратів повідомляється про рівень нижче граничного ($\leq 5\%$)

Частота та вираженість побічних дій залежить від індивідуальної чутливості організму хворого та дотримання умов приймання ліків і дозування.

Серотоніновий синдром — стан, що його спричинило надмірне збудження серотонінових рецепторів (5-НТ2А та 5-НТ1А), переважно в межах ЦНС. *Причини:* найчастіше — одночасне приймання двох і більше препаратів, які підвищують активність серотоніну, особливо з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інгібіторів моноаміноксидази. Також може спостерігатися при змішаних отруєннях деякими препаратами (нейролептики, трициклічні антидепресанти), наркотичними препаратами, що стимулюють вивільнення серотоніну (поміж них — амфетамін та його похідні, а також деякі синтетичні «легальні наркотики»). *Основні групи симптомів:* нервово-м'язова гіперзбудливість — посилення сухожилкових рефлексів, двобічний симптом Бабінського, клонічні м'язові судоми, міоклонус, тремор, ригідність; надмірна стимуляція симпатичної нервової системи — підвищення температури тіла, тахікардія і надмірне потовиділення; порушення свідомості, переважно сплутаність свідомості з вираженим психомоторним збудженням. Важливими є ранні діагностика та початок лікування з огляду на серйозну загрозу для життя.

Холінолітичний (антихолінергічний) синдром — виникає внаслідок блокування мускаринових холінергічних рецепторів в ЦНС

високих доз деяких психотропних препаратів (амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, флуоксетин) але він доволі рідко трансформується у стани, що загрожують життю. *Симптоми* можуть мати дуже широкий спектр: від коми — до сильної ажитації. Ці симптоми поділяються на центральні й периферичні і можуть мати дві форми: депресивну і гіперактивну. Клінічні ознаки і симптоми — не специфічні при центральному антихолінергічному синдромі. Гіперактивна форма виявляється збудженням, галюцинаціями, делірієм, конвульсіями, атаксією і міоклоніями, депресивна — комою, сонливістю, ступором і пригніченням дихання. Периферичні симптоми можуть виявлятися у вигляді серцевої аритмії, гіпотензії, зниженням перистальтики, сухою шкірою, мідріазом, фотофобією, тахікардією.

З метою попередження вказаних ускладнень треба:

- надати пацієнтові потрібні відомості і навчити потрібним навичкам у лікуванні свого захворювання;
- проводити ретельний моніторинг результатів лікування, особливо на початку проведення фармакотерапії, з використанням валідних рейтингових шкал;
- періодично перевіряти прихильність пацієнта до лікування.

11. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Амбулаторне спостереження є доцільним протягом усього періоду лікування. Стан хворого та динаміку клінічних проявів, побічних реакцій можна оцінювати під час планових оглядів, частотою один раз на два місяці.

12. Реабілітаційні заходи

Надати рекомендації щодо здорового способу життя, загальних принципів самопомоги та самостійної корекції впливу соціальних і психологічних чинників, які можуть зумовити розвиток депресії.

Санаторне лікування — в разі потреби. Показано на етапі реабілітації хворим з легкою або помірною депресивною симптоматикою. Протипоказання: наявні психотичні симптоми, суїцидальні думки або поведінка; коморбідна симптоматика з вираженими триповожними порушеннями; коморбідна аддиктивна поведінка — алкогольна, наркотична залежність.

Особливу увагу під час санаторно-курортного лікування надають загальноозміцнювальному режиму та проведенню психотерапевтичних заходів.

Загальна мета психотерапії на цьому етапі — позитивізація поглядів хворого та відновлення спілкування та соціального функціонування.

Основні психотерапевтичні заходи — КПТ, арт-терапія, музико-терапія, данс-терапія, бібліотерапія.

13. Етапність надання медичної допомоги

I етап надання допомоги — первинна ланка

Обов'язкові заходи:

Усім пацієнтам рекомендувати дотримуватись режиму дня, гігієни сну, принципів раціонального харчування, режиму регулярної фізичної активності.

При легкій формі депресії та за умови призначення заходів немедикаментозної корекції повторний огляд пацієнта призначають не пізніше, ніж через 2—4 тижні.

Постійно підтримувати стратегію поведінки, спрямовану на підвищення прихильності пацієнта до виконання рекомендацій лікаря.

Пацієнтам із вперше виявленою депресією сестрі медичній рекомендовано проводити телефонний моніторинг стану не рідше, ніж один раз на 3 дні.

Бажані заходи:

Скерувати пацієнта до лікаря-психотерапевта — якщо є відповідна структура.

Запропонувати пацієнту та погодити з ним інші спеціалізовані та високотехнологічні види психотерапії (терапія розв'язання проблем, коротка КПТ і консультування — по 6—8 сеансів, близько 10—12 тижнів). Рішення щодо місця проведення та спеціаліста, який буде проводити конкретний вид психотерапії, приймати разом із пацієнтом.

Медикаментозне лікування

Обов'язкові заходи:

Пацієнтам з депресією (помірного ступеня або легкого, якщо є обтяжливі обставини або неефективні заходи немедикаментозної корекції протягом 2—4 тижнів) призначити антидепресанти. Препаратами вибору є СІЗЗС, що мають найбільшу доказову базу.

Вибір АД має бути індивідуальним, базуватися на аналізі клінічного стану пацієнта: характер симптомів, наявні супутні захворювання, профіль переносимості, аналіз результатів попереднього лікування, можливі взаємодії препаратів, побажання пацієнтів і вартість препаратів.

Роз'яснити, що не виникає звикання та залежності під час лікування АД.

Надати інформацію щодо відтермінованого ефекту початку дії препарату, тривалості курсу лікування, дотримання режиму лікування, симптомів відміни.

Надати інформацію про потенційні побічні дії препаратів.

Інформацію про медикаментозне лікування надати в усному та письмовому вигляді.

Медикаментозне лікування супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет тощо) продовжати відповідно до затверджених протоколів.

Амбулаторне лікування

Метою амбулаторного лікування є попередження рецидиву та забезпечення функціонального відновлення пацієнта.

Підставою для початку лікування є прояви депресивної симптоматики протягом більш ніж два тижні та явне порушення соціального функціонування.

Рекомендована мінімальна тривалість лікування АД — 4 місяці.

Стратегія з поліпшення прихильності пацієнта до лікування повинна також містити психоосвіту пацієнтів та членів родини, активне залучення їх до процесу терапії. Пацієнт повинен бути поінформований про його хворобу, вплив препарату на його організм, очікуваний час появи перших ознак антидепресивного ефекту, етапи лікування, ймовірні побічні дії та тривалість лікування. Також є доцільним використання когнітивно-поведінкової терапії, сімейної психотерапії.

II етап надання допомоги — спеціалізована психіатрична допомога

Обов'язкові заходи:

1. На початку терапії рекомендовано використання одного АД із врахуванням попереднього досвіду терапії (фарманамнез). Оцінювання терапевтичного ефекту проводять щотижнево, але рішення щодо змінення дози чи заміни препарату, якщо немає вираженої побічної дії, приймають не раніше, ніж через два тижні терапії, а у разі вираженої непереносимості — негайно. Вирішуючи питання про відміну АД, слід забезпечити поступове зменшення його дози протягом не менш ніж чотири тижні (для уникнення синдрому «відміни»).

2. При невеликому поліпшенні афективного стану ще два тижні і далі проводять терапію обраним препаратом, а якщо немає прогресу — слід перевести пацієнта на інший АД першої лінії.

3. При відносній терапевтичній неефективності АД протягом 4—8 тижнів слід перевести пацієнта на інший АД або підсилити (потенціювати) терапію психотропним препаратом іншого класу (атиповий антипсихотик, тимостабілізатор або транквілізатор), або іншими препаратами не психотропної дії.

4. Якщо є виражені симптоми тривоги, рекомендується призначити транквілізатори (бензодіазепіни) терміном до двох тижнів. З огляду на ризик залежності можливе використання інших препаратів анксиолітичної дії (прегабалін, буспірон).

5. У разі тяжкої депресивної симптоматики або/та у разі резистентності з потребою призначення парентеральних форм АД другої лінії слід розглянути разом з пацієнтом можливість лікування у спеціалізованому стаціонарі. Якщо є прояви тяжкої депресії, що загрожує життю пацієнта, лікування в стаціонарних умовах є обов'язковим, згідно із Законом України від 22.02.2000 р. № 1489-III «Про психіатричну допомогу».

6. Депресивний епізод, обтяжений психотичною симптоматикою, потребує обов'язкового поєднаного призначення АД та антипсихотиків другого покоління, що пов'язано, зокрема, із особливою уразливістю пацієнтів цієї категорії щодо виникнення екстрапірамідних ускладнень.

7. Коли немає ефекту від медикаментозного лікування, рекомендована електроконвульсивна терапія з медикаментозною релаксацією та аналгезією та дотримання технік мінімізації ускладнень.

Тривалість етапу активної терапії — 8—16 тижнів.

Пацієнти з депресивними розладами, які характеризуються їх рецидивуванням, резистентністю, ускладненнями, коморбідністю, з низькою прихильністю до терапії, частими госпіталізаціями, нестійкою трудовою та соціальною адаптацією, що супроводжується соціально небезпечними діями, та потребують застосування високотехнологічних медичних процедур високої складності — мають бути скеровані у ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу.

Терапію АД і далі проводять препаратом та в дозах, якими була досягнута мета етапу активної терапії та які є оптимальними для досягнення завдань етапу стабілізуючої терапії. Тривалість етапу стабілізуючої терапії — не менше як 6 місяців.

Профілактичне (підтримувальне) лікування варто призначати всім пацієнтам на термін до одного року, а пацієнтам з трьома та більше епізодами в минулому, з обтяженим депресією сімейним анамнезом та соматично обтяженим пацієнтам — більше одного року.

У разі відмови пацієнта від медикаментозного лікування потрібно рекомендувати альтернативну психотерапевтичну допомогу, проводити психоосвітні бесіди та заходи, спрямовані на вироблення ефективного дотримання лікувального режиму.

III етап допомоги — високоспеціалізована психіатрична допомога

Обов'язкові заходи:

1. На початку терапії рекомендовано оцінити попередню терапію за адекватністю, дозуванням, тривалістю, та бажано призначити один АД, який не був використаний раніше.

2. Оцінювання тимолептичного ефекту проводять щотижнево, але рішення про змінення дози чи заміну препарату (якщо немає вираженої побічної дії) приймають лише після двох тижнів терапії.

3. При невеликому поліпшенні афективного стану ще два тижні і далі проводять терапію обраним препаратом, а якщо немає прогресу — слід перейти до АД іншої групи.

4. Якщо немає терапевтичного ефекту від АД протягом чотирьох тижнів, слід перейти до іншого АД цієї ж або іншої групи, або підсилити терапію одним з тимостабілізаторів, або нейролептиків нового покоління, або АД іншого класу чи препаратом бензодіазепінового ряду.

5. Якщо є виражені симптоми тривоги, рекомендується призначити транквілізатори (бензодіазепіни) терміном до двох тижнів.

6. У разі призначення трициклічних антидепресантів бажано проводити їх лабораторний моніторинг в крові, контроль кардіограм.

7. Депресивний епізод, обтяжений психотичною симптоматикою, потребує обов'язкового поєднаного призначення АД і нейролептиків другого покоління, що пов'язано, зокрема, із особливою схильністю пацієнтів цієї категорії до виникнення екстрапірамідних ускладнень.

8. Коли немає ефекту від медикаментозного лікування, рекомендована електроконвульсивна терапія з медикаментозною релаксацією та аналгезією, з дотриманням технік мінімізації ускладнень.

Психотерапія, психосоціальна терапія, психоосвіта

Залежно від стану пацієнта з депресивним розладом комплекс психотерапії передбачає використання КПТ, міжособистісної терапії, психодинамічної терапії в індивідуальному або груповому варіанті, сімейної психотерапії.

Психоосвіта базується на заходах з пацієнтом та його родиною, спрямованих на розуміння механізмів розвитку патологічного процесу, зворотності хворобливих проявів, нагальної потреби дотримання терапевтичного режиму та орієнтації на відновлення соціальних функцій.

Інші додаткові методи терапії використовують в комбінації з основною терапією (психофармако- та психотерапією): електроконвульсивну терапію, фототерапію, стимуляцію блукаючого нерва, транскраніальну магнітну стимуляцію мозку, дієтотерапію, фізичну активність (лікувальна фізкультура), психодинамічну психотерапію, арт-терапію, музикотерапію, культ-терапію.

Диспансерне спостереження

Спостереження за станом пацієнта на етапі активної терапії проводять щоденно протягом перших двох тижнів, через день — протягом наступних двох тижнів (якщо немає іншої потреби більш інтенсивного спостереження, наприклад, якщо немає терапевтичного ефекту, є ускладнення від терапії, коморбідні розлади тощо), та один раз на тиждень — після першого місяця терапії, якщо немає потреби в більш інтенсивному спостереженні.

Консультації проводять з частотою, яку встановлює лікар-психіатр, але не рідше, ніж один раз на місяць.

Пацієнти із депресивним епізодом потребують диспансерного спостереження (у консультативній або диспансерній групах).

Коли передають відповідальність за подальші призначення у ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу, лікар загальної практики — сімейний лікар має отримати чітку рекомендацію щодо плану лікування, дозування ліків і очікуваної тривалості лікування.

Додаток 1

Анкета (опитувальник) пацієнта про стан здоров'я

Опитувальник пацієнта про стан здоров'я (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) — шкала самооцінки депресії з дев'яти пунктів, ефективна в діагностиці великого депресивного розладу, так само як і для вибору методу/засобу лікування та моніторингу результатів.

| ПІБ _____ Дата _____ | | Не турбували взагалі | Протягом декількох днів | Більше половини цього часу | Майже кожного дня |
|--|--|----------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------|
| Як часто за останні 2 тижні Вас турбували такі прояви? (свою відповідь позначте «√») | | | | | |
| 1. | Дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (немає бажання щось робити) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. | Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. | Труднощі із засинанням, переривчастий або занадто тривалий сон | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. | Почуття втоми або знесилення (занепад сил) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. | Поганий апетит чи навпаки — переїдання | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. | Погані (негативні) думки про себе. Ви вважаєте себе невдахою або розчаровані в собі, або вважаєте, що не виправдали сподівань своєї родини | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. | Труднощі концентрації уваги (наприклад, зосередитися на читанні газети чи перегляді телепередач) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. | Ваші рухи або мова були настільки повільними, що інші люди могли помітити. Або навпаки, Ви були настільки метушливі або збуджені, що рухалися більше, ніж зазвичай | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. | Думки про те, що Вам краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким способом | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Сума | | | | | |
| загальний бал = _____ | | | | | |

| | |
|--|------------------------|
| У разі наявності у Вас наведених вище проблем — наскільки вони ускладнили виконання Вами службових обов'язків, домашніх справ або ж спілкування з іншими людьми? | Зовсім не ускладнили |
| | Дещо ускладнили |
| | Дуже ускладнили |
| | Надзвичайно ускладнили |

Критерії оцінки результатів РНQ-9

| Загальний бал | Тяжкість депресії |
|---------------|--------------------------------|
| 0—4 | Депресії немає |
| 5—9 | Легка («субклінічна») депресія |
| 10—14 | Помірної тяжкості депресія |
| 15—19 | Середньої тяжкості депресія |
| 20—27 | Тяжка депресія |

Примітка. Бал ≥ 10 є інформативним в значенні великого депресивного розладу з чутливістю та специфічністю 83 %.

Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Ця анкета розроблена, щоб допомогти Вашому лікарю зрозуміти, як Ви почуваетесь. Прочитайте уважно кожне твердження і виберіть ту відповідь, яка найбільше відповідає тому, як Ви почувалися минулого тижня. Відмітьте кружечок перед відповіддю, що Ви вибрали. Не думайте надто довго щодо кожного твердження, оскільки Ваша перша реакція буде завжди найвірнішою.

| | |
|--|---|
| <p>Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі 3 ○ Увесь час 2 ○ Часто 1 ○ Час від часу, іноді 0 ○ Зовсім не відчуваю</p> | <p>Д Я відчуваю бадьорість 3 ○ Зовсім не відчуваю 2 ○ Дуже рідко 1 ○ Іноді 0 ○ Практично весь час</p> |
| <p>Д Те, що приносило мені велике задоволення, і тепер викликає таке ж 0 ○ Це так 1 ○ Напевно, це так 2 ○ В дуже малій мірі це так 3 ○ Це зовсім не так</p> | <p>Т Я можу легко сісти та розслабитись 0 ○ Це так 1 ○ Напевно, це так 2 ○ Зрідка це так 3 ○ Зовсім не можу</p> |
| <p>Т Я відчуваю страх, здається, що ось-ось щось жахливе може статись 3 ○ Це так, та страх дуже сильний 2 ○ Да, це так, але страх не дуже сильний 1 ○ Іноді, але це мене не турбує 0 ○ Зовсім не відчуваю</p> | <p>Д Мені здається, що я став робити все дуже повільно 3 ○ Практично весь час 2 ○ Часто 1 ○ Іноді 0 ○ Зовсім ні</p> |
| <p>Д Я здатний розсміятися та углядіти у тій чи іншій події смішне 0 ○ Це так 1 ○ Напевно, це так 2 ○ Лише трохи це так 3 ○ Зовсім не здатний</p> | <p>Т Я відчуваю внутрішню напругу чи тремтіння 0 ○ Зовсім не відчуваю 1 ○ Іноді 2 ○ Часто 3 ○ Дуже часто</p> |
| <p>Т Метушливі думки крутяться у мене в голові 3 ○ Постійно 2 ○ Більшу частину часу 1 ○ Час від часу і це не так часто 0 ○ Тільки іноді</p> | <p>Д Я не дбаю за своєю зовнішністю 3 ○ Це так 2 ○ Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно 1 ○ Мені здається, я став менше надавати цьому уваги 0 ○ Я дбаю за собою так само, як і раніше</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Д Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення</p> <p>0 <input type="radio"/> Так само, як і зазвичай</p> <p>1 <input type="radio"/> Так, але не настільки, як раніше</p> <p>2 <input type="radio"/> Значно менше, ніж зазвичай</p> <p>3 <input type="radio"/> Зовсім так не вважаю</p> | <p>Т У мене буває раптове відчуття паніки</p> <p>3 <input type="radio"/> Дуже часто</p> <p>2 <input type="radio"/> Досить часто</p> <p>1 <input type="radio"/> Не дуже часто</p> <p>0 <input type="radio"/> Зовсім не буває</p> |
| <p>Т Я відчуваю непосидючість, мені постійно треба рухатись</p> <p>3 <input type="radio"/> Це так</p> <p>2 <input type="radio"/> Напевно, це так</p> <p>1 <input type="radio"/> Лише іноді це так</p> <p>0 <input type="radio"/> Зовсім не відчуваю</p> | <p>Д Я можу отримати задоволення від цікавої книги, радіо- чи теле-програми</p> <p>0 <input type="radio"/> Часто</p> <p>1 <input type="radio"/> Іноді</p> <p>2 <input type="radio"/> Зрідка</p> <p>3 <input type="radio"/> Дуже рідко</p> |

Бали підраховують окремо за шкалою тривоги (Т) і депресії (Д).
Критеріями оцінки даних за HADS є: 0—7 балів — норма;
8—10 балів — субклінічно виражена тривога/депресія; 11 і вище —
клінічно виражена тривога/депресія.

Список використаної літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. Затверджено Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 892). Київ, 2019. 1185 с.
2. Зайцев, С. В. Позитивний досвід використання арт-терапевтичної техніки «Зобрази свою хворобу» з метою зміни внутрішньої картини хвороби: я і моя недуга // Фітотерапія. Часопис. 2014. № 3. С. 84—86.
3. Каяшева, О. И. Техники арт-терапии в психологическом консультировании клиентов // Психология в вузе. 2014. № 4. С. 127—134.
4. Марута Н. О. Жупанова Д. О. Клініко-психологічні особливості хворих на депресію з різним рівнем медикаментозного комплаєнсу (діагностика і корекція) // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, вип. 1 (86). С. 5—11.
5. Марута Н. О., Панько Т. В., Федченко В. Ю., Семікіна О. Є. Клініко-психопатологічні прогностичні фактори перебігу первинних депресивних розладів // Психічне здоров'я. 2017. Т. 2 (51). С. 117—119.
6. Практикум по арт-терапии / ред. А. И. Копытин. СПб. : Питер, 2001. 448 с. (Практикум по психологии). URL: https://www.phantastike.com/art_therapy/workshop_art_therapy/html/.
7. Рахман Л. В. Концептуальні чинники розвитку та принципи лікування терапевтично резистентних депресій // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, вип. 1 (86). С. 104—110.
8. Сатир Вирджиния. Психотерапия семьи / пер. Авидон И., Исакова О. СПб. : «Речь», 2000. 254 с.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 року № 1003. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/595__595.
10. Чабан О. С., Хаустова О. О. Практична психосоматика: Депресія, Київ : Медкнига, 2020. 216 с.
11. Boseley S. The drugs do work: antidepressants are effective, study shows // The Guardian (London). Feb 21, 2018. URL: <https://www.theguardian.com/science/2018/feb/21/the-drugs-do-work-antidepressants-are-effective-study-shows>.
12. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016, Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder Section 3. Pharmacological Treatments // Can J Psychiatry. 2016 Sep; 61(9): 540—60. DOI: 10.1177/0706743716659417.
13. Carroll A. E. Do antidepressants work? The most comprehensive study on them has recently been published, showing mostly modest effects // The New York Times. March 12, 2018. URL: <https://www.nytimes.com/2018/03/12/upshot/do-antidepressants-work.html>.
14. Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP), a drug, or their combination: differential therapeutics for persistent depressive disorder: a study protocol of an individual participant data network meta-analysis / Furukawa T. A., Schramm E., Weitz E. S. [et al.] // BMJ Open. 2016; 6: e011769. URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/5/e011769>.
15. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G. [et al.] // Lancet.

2018. Vol. 391, Issue 10128. P. 1357—1366. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).

16. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis / Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C. [et al.] // *Lancet*. 2016; 388: 881—90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3).

17. De Shazer, Steve. *Der Dreh: Überraschende Wendungen und Lösungen in der Kurzzeittherapie*. Carl-Auer-Verlag, 2015.

18. Depression in adults: recognition and management. By NICE. 1 April 2018. URL: <https://www.guidelines.co.uk/mental-health/depression-in-adults-recognition-and-management/454977.article>.

19. Framo, J. L. *Family of origin consultations: An intergenerational approach* (Vol. 1). New York : Brunner/Mazel, 1990.

20. Galderisi S. Current trends in diagnosis and treatment of mental disorders // *European Psychiatry*. 2018. Vol. 50: Workshop on Schizophrenia and other mental disorders. P. 4—6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.11.008>.

21. Geddes J. R., Mackay C., Lee W. H., Cipriani A. Open science in neuropsychiatry: mental health and dementia. *OpenScience EU*. June, 2016.

22. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990—2013: quantifying the epidemiological transition / Murray C. J., Barber R. M., Foreman K. J. [et al.] // *Lancet*. 2015; 386: 2145—91. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X).

23. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. 2018. Vol. 392, Issue 10159. P. 1789—1858. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

24. Living network meta-analysis compared with pairwise meta-analysis in comparative effectiveness research: empirical study / Nikolakopoulou A., Mavridis D., Furukawa T. A. [et al.] // *BMJ*. 2018; 360: 585. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k585>.

25. Loder E., Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials // *BMJ*. 2015; 350: h2373. DOI: 10.1136/bmj.h2373.

26. McCormack J., Korownyk C. Effectiveness of antidepressants // *BMJ*. 2018; 360: k1073. DOI: 10.1136/bmj.k1073.

27. Post R. M. Preventing the malignant transformation of bipolar disorder // *JAMA*. 2018. 319(12):1197—1198. DOI: 10.1001/jama.2018.0322.

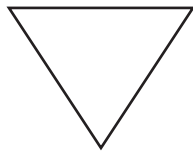
28. *Promoting change through paradoxical therapy* / edited by G. R. Weeks. Homewood, IL : Dorsey Press, 1985.

29. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder / Lähteenvuo M., Tanskanen A., Taipale H. [et al.] // *JAMA Psychiatry*. 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4711.

30. Thapar A., Collishaw S., Pine D. S., Thapar A. K. Depression in adolescence // *Lancet*. 2012; 379: 1056—67. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60871-4.

31. Walkup J. T. Antidepressant efficacy for depression in children and adolescents: industry- and NIMH-funded studies // *Am J Psychiatry*. 2017; 174: 430—37. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16091059.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги
хворим на шизофренію,
шизотиповий і маячні розлади
у дорослому віці



Укладачі:

Марута Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), заступник голови ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», м. Харків

Маркова Маріанна Владиславівна, доктор медичних наук, професор кафедри сексології, медичної психології, медичної і психологічної реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків

Овчаренко Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії та наркології ДУ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне

Підкоритов Валерій Семенович, доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Пилягіна Галина Яківна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Федченко Вікторія Юріївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Чабан Олег Созонтович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Чугунов Вадим Віталійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології Запорізького медичного університету, м. Запоріжжя

Юр'єва Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Рецензенти:

Мішиєв В'ячеслав Данилович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Davidson M., Professor of Psychiatry Icahn Mount Sinai School of Medicine New York, Chairman Department Psychiatry Nicosia University

Перелік скорочень

- ЕКГ — електрокардіографія
- КПТ — когнітивно-поведінкова терапія
- КТ — комп'ютерна томографія
- МКХ-10 — Міжнародна класифікація хвороб, десятий перегляд
- МРТ — магнітно-резонансна томографія
- АРА — American Psychiatric Association (Американська психіатрична асоціація)
- СРА — Canadian Psychiatric Association (Канадська психіатрична асоціація)
- НbA1c — глікозильований гемоглобін
- MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory (особистісний опитувальник)
- NHS — United Kingdom National Health Service (Національна служба охорони здоров'я Великої Британії)
- NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, Велика Британія)
- PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale (шкала оцінки позитивних і негативних симптомів)
- PG10 — Prescribing Guideline 10 (Настанова щодо призначення)
- SCL-90-R — Symptom Check List-90-Revised (опитувальник для оцінки вираженості психопатологічної симптоматики)
- QT — інтервал, час у секундах, що вимірюється на електрокардіограмі від початку комплексу QRS до кінця зубця T

Вступ

Шизофренія — психічний розлад з високим рівнем дезадаптації, втрати працездатності та інвалідизації, терапія якого визначається частим персистуванням симптомів і пов'язана з істотними економічними витратами, що надає медико-соціального значення цій патології.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), шизофренія посідає восьме місце серед причин втрати працездатності у віковій групі 15—44 роки. Додатково до прямих грошових витрат (втрата заробітної плати (доходу) через непрацездатність, витрати на лікування) шизофренія є важким тягарем для осіб, які доглядають за хворими. У хворих на шизофренію — на 20 % коротша очікувана тривалість життя. Ризик скоєння суїциду становить 10 %.

Поширеність захворювання зазвичай перевищує десятикратну річну захворюваність, що вказує на хронічну природу розладу. Популяційні дослідження свідчать, що пік захворюваності на шизофренію припадає на молодий та зрілий вік. Водночас, чоловіки мають приблизно на 30—40 % вищий ризик розвитку шизофренії протягом життя. Середній вік для першого гострого нападу становить 20—28 років для чоловіків та 26—32 роки для жінок. Також у жінок спостерігається другий пік захворюваності у 55—64 роки.

Хоча у багатьох хворих на психотичні розлади є терапевтична відповідь на початкове лікування антипсихотиками, приблизно у 80 % з них спостерігаються рецидиви протягом п'яти років, зокрема через припинення приймання медикаментів унаслідок відчуття неприємних побічних проявів. Однак, незважаючи на це, більш ніж у половини таких пацієнтів протягом життя спостерігаються помірно хороші тривалі загальні результати лікування.

Незважаючи на істотний прогрес антипсихотичної терапії, люди з шизофренією — соціально слабо інтегровані. Останніми роками зусилля фахівців, які працюють з такими пацієнтами, змінили фокус зі зменшення психопатологічної симптоматики (наприклад, позитивних симптомів) на відновлення соціального функціонування та соціальної інтеграції.

Під час вибору тактики лікування дуже важливим є комплексний підхід, де разом з використанням стандартних фармако-

логічних засобів, активно застосовують психотерапію, психоосвіту, навчають навичкам соціального функціонування пацієнтів, виявленню ознак загострення та догляду за хворим — родичів і близьких людей.

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

1. Настанови Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії «Психоз і шизофренія в дорослих: профілактика і лікування: Клінічні рекомендації» [CG178] (NICE, 2014);

2. Ведення психозу і шизофренії у дорослих: короткий виклад оновленого керівництва NICE. E. Kuipers et al., опублікований в *British Medical Journal* (2014; 348: g1173);

3. Рекомендації з фармакотерапії шизофренії у дорослих Канадської психіатричної асоціації (CPA, 2017);

4. Британський Національний формуляр «Фармакотерапія пацієнтів із шизофренією та психозами» (NICE, 2019);

5. Практичні рекомендації Американської психіатричної асоціації щодо лікування хворих на шизофренію (APA, 3 видання, 2021).

6. Фармакологічне лікування шизофренії та супутніх психозів (включаючи психоз першого епізоду): рекомендації Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (PG10, NHS, 2019).

2. Визначення патології (рубрика та коди) відповідно до МКХ-10

Рубрика: F20 — F29

Шизофренічні розлади загалом характеризуються типовими фундаментальними порушеннями мислення і сприйняття, а також неадекватним або зниженим афектом. При них зазвичай збереженими залишаються ясна свідомість і довгий час — інтелектуальні здібності. Клінічні прояви охоплюють широкий спектр симптомів: позитивні, негативні, депресивні, маніакальні, психомоторні, когнітивні.

За характером клінічних проявів серед цих розладів вирізняють:

Параноїдна шизофренія (F20.0);

Гебефренна шизофренія (F20.1);

Кататонічна шизофренія (F20.2);

Недиференційована шизофренія (F20.3);

Постшизофренічна депресія (F20.4);

Резидуальна шизофренія (F20.5);

Проста шизофренія (F20.6);

Шизофренія, неуточнена (F20.9).

Клінічні діагностичні критерії шизофренії згідно з МКХ-10

G1. Протягом більшої частини психотичного епізоду, не менш як один місяць, спостерігається хоча б один із симптомів і проявів із пп. а — г (критерій G1.1) або не менш ніж два прояви із пп. г — ж (критерій G1.2):

а) «відлуння» думок, ідеї вкладання або відібрання думок, або відкритість думок;

б) маячення впливу або бездіяльності, що чітко стосовне до тулуба або кінцівок, або до певних думок, дій, або відчуттів; маячне сприйняття;

в) галюцинаторні «голоси», які ведуть поточний коментар поведінки хворого або обговорюють його між собою, або «голоси» інших типів, що виходять з будь-якої частини тіла;

г) стійкі маячні ідеї іншого роду, що не відповідають культурному середовищу хворого і цілком нереальні за змістом (ототожнення себе з видатними людьми, твердження про свої надлюдські здібності);

г) будь-які постійні галюцинації, якщо вони є цілодобово протягом не менш як один місяць і супроводжуються маяченням, навіть нестійким і аморфним, без виразного афективного наповнення, або постійні надцінні ідеї;

д) неологізми, переривання думок, що призводить до розірваності або різноплановості мовлення;

е) кататонічна поведінка, яка виявляється в певних формах, а само збудження, застигання, воскова гнучкість, негативізм, мутизм і ступор;

є) «негативні» симптоми, як-от виразна апатія, бідність мови, сплосщення або неадекватність емоцій (які не пов'язані ані з депресією, ані з вживанням нейролептиків).

ж) достовірні і послідовні якісні зміни поведінки, які проявляються втратою зацікавлення, нецілеспрямованістю, бездіяльністю, поглиненістю власними переживаннями, соціальним відчуженням.

G2. Найбільш часто використовувані критерії виключення:

а) якщо випадок відповідає також критеріям афективного розладу (F30 або F32), то критерії G1.1 і G1.2 повинні виконуватися до появи у хворого афективного розладу;

б) поточний розлад не може бути поясненим органічним ураженням мозку (F00 — F09), або розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин (F10 — F19).

Шизотиповий розлад (F21) характеризується ексцентричною поведінкою, аномаліями в сфері мислення і емоцій, які є подібними до хворобливих проявів, що виявляються при шизофренії. Однак, ні на одній стадії перебігу цього захворювання порушення, які є характерними для шизофренії, не спостерігаються. Можуть бути такі симптоми: емоційна холодність або неадекватність афекту; ангедонія; чудакувата або ексцентрична поведінка; тенденція до соціального відчуження; параноїдні або дивні ідеї, які не досягають ступеня маячення; нав'язливі думки, порушення мислення і сприйняття, транзиторні, квазіпсихотичні епізоди з виразними ілюзіями, слуховими й іншими галюцинаціями, маячноподібними ідеями, які зазвичай виникають без будь-якого зв'язку з впливом навколишніх провокаційних чинників. Точний час початку розладу складно визначити, а перебіг, зазвичай, є подібним до перебігу розладів особистості.

Клінічні діагностичні критерії відповідно до МКХ-10

А. Протягом не менше ніж два роки постійно або періодично спостерігаються як мінімум чотири прояви з перелічених:

1) неадекватний або звужений афект: хворий виглядає відчуженим і емоційно холодним;

2) дивні, ексцентричні чи своєрідні поведінка або зовнішній вигляд;

3) порушення здатності до встановлення контакту під час спілкування і тенденція до соціальної відчуженості;

4) дивні погляди, переконання, вірування або магічне мислення, які впливають на поведінку і не узгоджуються з субкультуральними нормами;

5) підозрілість або параноїдні ідеї;

6) нав'язливі роздуми («розумова жуйка») без внутрішнього їм опору, причому думки часто мають дисморфобічний, сексуальний або агресивний зміст;

7) незвичайні явища у сфері сприйняття, зокрема і соматосенсорні (тілесні) або інші ілюзії, деперсоналізація чи дереалізація;

8) аморфне, метафоричне, надто деталізоване, часто стереотипне мислення, яке виявляє себе дивною мовою (або якимось інакше), але без виразної розірваності;

9) поодинокі транзиторні квазіпсихотичні епізоди з інтенсивними ілюзіями, слуховими чи іншими галюцинаціями та маячноподібними ідеями, що зазвичай виникають без зовнішньої провокації.

Б. Випадок не відповідає критеріям будь-якого розладу, що належить до категорії F20.-.

Виключають також синдром Аспергера (F84.5) та шизоподібний розлад особистості (F60.1).

Група *хронічних маячних розладів (F22)* охоплює різні розлади, при яких хронічне маячення є єдиною або домінантною клінічною ознакою захворювання. Воно спостерігається протягом не менш ніж три місяці і не може бути кваліфікованим як прояви органічного шизофренічного або афективного психозу.

Серед хронічних маячних розладів, у зв'язку з особливостями їхніх клінічних проявів, виокремлюють:

Маячний розлад (F22.0);

Інші сталі маячні розлади (F22.8);

Хронічний маячний розлад неуточнений (F22.9).

Принципи діагностики та лікування — подібні до тих, що використовують при F20 — F21.

Серед групи *гострих та транзиторних маячних розладів (F23)*, у зв'язку з особливостями їхніх клінічних проявів, виокремлюють:

Гострий поліморфний психотичний розлад без симптомів шизофренії (F23.0);

Гострий поліморфний психотичний розлад з симптомами шизофренії (F23.1);

Гострий шизофреноподібний психотичний розлад (F23.2);

Інші гострі, переважно маячні психотичні розлади (F23.3);

Інші гострі та транзиторні психотичні розлади (F23.8);

Гострі та транзиторні психотичні розлади, неуточнені (F23.9).

Клінічні діагностичні критерії маячних розладів відповідно до МКХ-10

G1. Характерним є гострий початок симптомів — маячення, галюцинаційний або незрозумілого розірваного мовлення. Вони можуть бути ізольованими або сполучатися в будь-якій комбінації. Термін формування клінічної картини розладу з моменту виникнення першого (будь-якого) психотичного синдрому не перевищує двох тижнів.

G2. Якщо є транзиторні стани неуважності, омани впізнання або порушення уваги, вони не повинні відповідати критерію А для органічного розладу F05.-.

G3. Розлад не відповідає критеріям маніакального епізоду (F30.-), депресивного епізоду (F32.-) або рекурентного депресивного розладу (F33.-).

G4. Немає відомостей про недавнє вживання хворим будь-якої психоактивної речовини (F1.-). Постійне вживання алкоголю не відкидає можливості використання рубрики F23.

G5. Відсутні ознаки органічного психічного розладу (F00 — F09) або суттєвих метаболічних змін в організмі, які б могли вплинути на центральну нервову систему.

Відповідні конкретні діагностичні критерії включення і виключення для вищезгаданих форм гострих та транзиторних маячних розладів, а також їхні клінічні прояви описано в МКХ-10.

3. Умови надання медичної допомоги

Медична допомога надається позалікарняно, за винятком випадків явної небезпеки для пацієнта або його оточення і неможливості створення належних умов лікування в позалікарняних умовах.

Стаціонарно — при психотичних розладах та порушеннях поведінки, суїцидальному ризику, резистентності до попередньої терапії, коморбідних соматичних розладах, несприятливому сімейному оточенні, яке перешкоджає лікуванню.

Денний стаціонар — при нерозгорнутому приступі загострення процесу або при долікуванні гострого епізоду, коли зберігається упорядкована соціально прийнятна поведінка.

Амбулаторно — при ймовірній психотичній симптоматиці, соціально упорядкованій поведінці та якщо немає загрози для життя хворого та оточення.

Рекомендації для професіоналів:

- працюйте в партнерстві з людьми з шизофренією та їхнім оточенням;
- запропонуйте допомогу та лікування в атмосфері надії й оптимізму;
- знайдіть час, щоб побудувати підтримувальні та емпатичні стосунки як важливу частину допомоги.

Опікуни, родичі та друзі людей, хворих на шизофренію та інші психози, — важливі як в процесі оцінки та участі, так і в довгостроковому успішному проведенні ефективних методів лікування.

Доцільно якомога раніше обговорити з пацієнтами та їхніми родичами — яким способом їм надаватиметься потрібна інформація. Обговорюючи права і конфіденційність, слід наголошувати важливість надання відомостей про ризик і потребу родичів розуміти перспективи пацієнтів. Крім цього, доцільно розвивати підхід співпраці, що підтримує як хворих, так і родичів, а також поважає індивідуальні потреби.

До того ж, родичі можуть запропонувати власну оцінку їхніх потреб, що зазвичай проводять фахівці служб охорони психічного здоров'я, з огляду на їх думку і можливості в наданні допомоги. Також рекомендується розробити план надання допомоги з урахуванням виявлених потреб і надати його членам сім'ї та лікарю загальної практики — сімейному лікарю, забезпечивши щорічний перегляд. Крім того, слід порадити всім родичам якомога раніше скористатися спеціальними психоосвітніми програмами навчання і підтримки, які можуть бути компонентами сімейних втручань при психотичних розладах і шизофренії. Ці інтервенції мають бути доступними в разі потреби і містити позитивне послання про одужання.

4. Програма діагностики

1. Клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні методи
2. Психометричні тести
3. Психодіагностичні методи
4. Методи інструментальної діагностики
5. Параклінічні (лабораторні) методи
6. Консультації (в разі потреби) інших спеціалістів

Клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні методи передбачають аналіз скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, аналіз стресових чинників та оцінку психічного стану пацієнтів.

Психометричні тести:

— Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS — шкала оцінки позитивних і негативних симптомів (S. P. Kay, L. A. Opler, A. Fiszbein, 1987);

Психодіагностичні методи спрямовані на виявлення ознак структурних порушень мислення, паралогічності, символістики й аморфності розумових процесів, сплосчення і неадекватності емоцій; для дослідження використовують методика, спрямовані на вивчення стану інтелекту, мислення, емоцій.

Психодіагностичні тести:

— «Класифікація предметів» (K. Goldstein, 1920), модифікована (Л. С. Выготский, Б. В. Зейгарник, 1958);

— «Порівняння понять» (Л. С. Павловская, 1909);

— «Прості аналогії» (И. Ю. Кулагина и В. Н. Калюцкий, 2001);

— методика «Піктограма» (А. Р. Лурия, Л. С. Выготский, 1964);

— «Тлумачення прислів'їв та приказок» (Б. В. Зейгарник, С. Я. Рубинштейн, 1999);

— тест зорової ретенції Бентона (Benton Test de Retention Visuelle, A. L. Benton, 1955);

- методика «Заучування 10 слів» (А. Р. Лурия, 1958);
- «Четвертий зайвий» (Б. В. Зейгарник, С. Я. Рубинштейн, 1956); «Вилучення предметів» (або «Четвертий зайвий»): модифікована психодіагностична методика (Н. Л. Белопольская, 2009);
- таблиці Шульте (W. Schulte, 1959).

Додаткові методики:

— Symptom Check List-90-Revised, SCL-90-R — опитувальник для оцінки вираженості психопатологічної симптоматики (L. R. Derogatis et al., 1994);

— особистісний опитувальник Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI (S. R. Hathaway, J. C. McKinley, 1943);

— Колірний тест відносин — модифікований тест М. Люшера (Max Lüscher), (Цвєтєвой тест отношєний А. М. Эткінд, 1983);

— тести для дослідження інтелекту: тест Векслєра (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-R — D. Wechsler, 1981), адаптований 1991 та для диференціювання випробовуваних за рівнем їх інтелектуального розвитку: прогрєсивні матриці Равєна (J. C. Raven & L. S. Penrose, 1947) — комп'ютерний варіант (И. Н. Гильєшєва, Л. Г. Савицкий) та інші.

Параклінічні методи дослідження суттєвого значення для діагностики не мають, проте потрібні для моніторингу фізичного стану пацієнта.

Визначають вихідні показники: маса тіла; окружність талії; пульс і артеріальний тиск (передбачення ризику розвитку серцево-судинних захворювань); клінічний аналіз крові; клінічний аналіз сечі; глюкоза в крові натще; біохімічний аналіз крові (функції печінки та нирок).

Під час моніторингу стану при терапії антипсихотиками з певною періодичністю контролюють ці показники, з побудовою графіків (діаграм).

Методи інструментальної діагностики:

ЕКГ, якщо під час фізикального обстеження виявлено певний ризик розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, діагностовано високий артеріальний тиск), в анамнезі є серцево-судинне захворювання або пацієнта приймають на стаціонарне лікування.

Якщо є потреба виявити структурні та функціональні зміни, застосовують магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ). Однак ці дослідження не мають самостійного діагностичного значення і можуть використовуватися для диференціальної діагностики.

5. Чинники розвитку

Шизофренія є мультифакторним захворюванням, в генезі якого вагому роль відіграють такі чинники: генетичні (психоз або афективний розлад у батьків, «вікові» батьки); перинатальна патологія (ускладнення вагітності та пологів, порушення внутрішньоутробного розвитку, гестаційні інфекції); сезон народження (зимово-весняний); психологічні (перше або друге покоління мігрантів, урбанізація, важливі психотравматичні події тощо).

6. Раннє виявлення та втручання

Треба без зволікання скеровувати пацієнта в спеціалізовані служби охорони психічного здоров'я або ранніх інтервенцій при психозах для оцінки ризику розвитку психозів, якщо у нього виявляється порушення звичного ритму життя, погіршення соціального функціонування та будь-який з таких проявів:

— транзиторні (короткої тривалості) або не виражені (малої інтенсивності) психотичні симптоми;

— інші переживання або поведінка, що вказують на можливий психоз;

— психотичні розлади або шизофренія у родичів першого ступеня спорідненості.

Оцінити ризик розвитку порушення психічного статусу має консультант-психіатр або кваліфікований спеціаліст із досвідом роботи.

Якщо особа визнана такою, що має підвищений ризик розвитку психозу (як описано вище), доцільним є:

— запропонувати індивідуальну когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) з/або без сімейного втручання;

— не призначати антипсихотичні препарати людям, які визнані такими, що мають підвищений ризик розвитку психозу, з метою його запобігання та профілактики, тільки — у разі клінічних проявів.

7. Програма лікування

7.1 Обов'язкові медичні заходи

Модель надання допомоги є біопсихосоціальною.

Процес лікування передбачає такі етапи: активної терапії, стабілізуючої терапії та профілактичної (підтримувальної) терапії.

Біологічна терапія

Етап активної терапії

На етапі активної терапії медикаментозне лікування треба розпочинати якомога раніше. Психомоторне збудження має бути усунене протягом максимально короткого терміну. Психомоторне збудження, яке триває на фоні терапії понад 48 годин, є підставою для перегляду поточної терапевтичної тактики. На етапі активної терапії перевагу надають антипсихотикам другого покоління, починаючи з мінімальних доз, передбачених інструкціями, із поступовим їх збільшенням до досягнення бажаної терапевтичної реакції. Зважати на психофармакологічний анамнез. Перевагу надають попередньому ефективному препарату. На початку терапії рекомендовано призначати один антипсихотичний засіб. За відсутності терапевтичного ефекту протягом чотирьох тижнів треба перейти до іншого антипсихотику або підсилити дію використовуваного антипсихотику, призначивши психотропний препарат іншого класу. Тривалість першого етапу терапії — 8—12 тижнів.

Етап стабілізуючої терапії

Після досягнення очікуваних результатів активного лікування, на етапі стабілізуючої терапії можна знизити дозу антипсихотику з метою підвищити рівень соціального функціонування пацієнта. У разі неможливості дотримання режиму терапії рекомендується призначати депо-препарати або антипсихотики пролонгованої дії. Тривалість етапу стабілізуючої терапії — не менш як 6 місяців.

Етап профілактичної (підтримувальної) терапії

Рекомендовано мінімальні терапевтично ефективні дози антипсихотиків, що були застосовані на попередніх етапах терапії.

Тривалість профілактичного етапу терапії визначається індивідуально.

Алгоритм призначення фармакотерапії пацієнтам із шизофренією та психозами наведений на рисунку.

Фармакотерапія при шизофренії, шизотипових та інших психотичних розладах базується на використанні антипсихотичних засобів, як додаткову терапію використовують антидепресанти, анксиолітики, транквілізатори, снодійні.

Особливості терапії визначаються стадією психопатологічного процесу.



Алгоритм призначення фармакотерапії пацієнтам із шизофренією та психозами

Розгляд можливості призначення депо-форми або ін'єкцій антипсихотику тривалої дії є пріоритетним у схемі лікування в разі індивідуального прохання пацієнта або уникання (навмисного або ненавмисного) приймання антипсихотику. Під час терапії антипсихотиком треба проводити моніторинг показників фізичного здоров'я пацієнта. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019.

Психосоціальна терапія:

- КПТ;
- тренінг соціальних навичок;
- арт-терапія;
- сімейна психотерапія;
- групова психосоціальна терапія;
- психоосвіта.

Психосоціальні втручання відрізняються на різних етапах терапії за спрямованістю:

— на етапі активної терапії — на запобігання формуванню психічного дефекту, госпіталізму, ізоляції та інвалідизації. Терапію

проводять в умовах стаціонару або амбулаторно із застосуванням біологічних та психосоціальних методів. Додають різні види психосоціального втручання (стимулюють соціальну активність, навички повсякденного життя).

— *на етапі стабілізувальної терапії*: активно використовують психотерапію (КПТ та сімейну). Напрямок — на пристосування хворого до умов життя в суспільстві, до трудової діяльності у позалікарняних умовах. Здійснюють в амбулаторних умовах. На цьому етапі біологічна терапія відступає на другий план. Переважають різні види психосоціального впливу зі стимуляцією соціальної активності хворих. Здійснюють емоційну (групи підтримки), що сприяє самоствердженню, й інструментальну (організаційну, методичну) підтримку. У разі втрати професії, інвалідизації — професійне навчання і перенавчання хворих, допомога в працевлаштуванні. Проводять психоосвітню роботу з хворими та їх найближчим оточенням.

— *на етапі профілактичної терапії*: спрямованість на повніше відновлення індивідуальної і суспільної цінності пацієнта, відновлення взаємин з оточенням. Здійснюють в амбулаторних умовах. Різні види психосоціального впливу на цьому етапі мають вирішальне значення на мікросоціальному рівні й спрямовані на роботу з найближчим соціальним оточенням, включно з сім'єю, зокрема із застосуванням психоосвітнього підходу, активізацію мережі соціальної підтримки, а також її заміщення, здійснюване за допомогою створення «штучного» соціотерапевтичного середовища — залучення пацієнтів в групові форми діяльності, наприклад, в групи самопомогі, психосоціальні клуби.

7.1.1 Первинний психотичний епізод

У разі розвитку первинного психотичного епізоду перед призначенням відповідної терапії пацієнтові надають усю потрібну інформацію та обговорюють переваги такого втручання й імовірний профіль побічних дій. Варто максимально залучати пацієнта до вибору фармакологічних препаратів, зважаючи водночас на ймовірні наслідки приймання чи неприймання медикаментозних засобів (власний неприємний досвід), а також думку родичів, якщо пацієнт погоджується на це.

На початку лікування слід призначити мінімальну ефективну дозу медикаментозного засобу і повільно титрувати, підвищуючи в межах діапазону доз, зазначених в інструкції для медичного застосування препарату. Доцільно і далі використовувати його мінімальну дозу. Тобто дозу, яка є ефективною для невідкладного

лікування, слід призначати й для профілактичної терапії. Спочатку рекомендовано застосовувати пробний курс препарату в оптимальній дозі протягом 4—6 тижнів. В осіб із первинним психотичним епізодом із повною та тривалою ремісією лікування антипсихотичним препаратом треба проводити принаймні протягом 12 місяців після початку ремісії.

Вибір антипсихотичного засобу

Загальнодоступний антипсихотичний засіб вважають препаратом вибору, якщо немає чітких переваг між наявними сьогодні схемами терапії. За винятком клозапіну, немає жодних відмінностей між антипсихотиками щодо ефективності, тому доцільно підбирати антипсихотик, у якого найкраща переносимість.

У таблиці 1 наведений перелік антипсихотичних препаратів, затверджених для лікування шизофренії в Україні відповідно до Державного формуляра лікарських засобів (2019). Найбільшу доказову базу для лікування шизофренії на сучасному етапі мають галоперидол та антипсихотичні препарати другого покоління (амісульприд, арипіпразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, паліперидон та каріпразин).

Інформацію про мінімальні ефективні добові дози рекомендованих медикаментозних препаратів при первинному та повторних епізодах наведено в таблиці 2.

Ймовірні побічні ускладнення, що супроводжують фармакологічне втручання, наведені в таблиці 3.

Профіль безпеки метаболічних і неврологічних побічних дій — найбільш привабливий у кветіапіну та арипіпразолу.

Таблиця 1. Антипсихотичні препарати, затверджені для лікування шизофренії в Україні

| Перше покоління | Друге покоління |
|-----------------|-----------------|
| Хлорпромазин | Клозапін |
| Галоперидол | Арипіпразол |
| Левомепромазин | Амільсуприд |
| Тіоридазин | Оланзапін |
| Хлорпротиксен | Кветіапін |
| Трифлуоперазин | Рисперидон |
| Сульпірид | Зипразидон |
| Зуклопентиксол | Паліперидон |
| Флупентиксол | Сертиндол |
| Флуфеназин | Каріпразин |

Таблиця 2. Мінімальні ефективні добові дози рекомендованих препаратів

| Препарат | Первинний епізод | Повторні епізоди |
|-------------|------------------|---|
| Галоперидол | 2 мг | 4 мг |
| Сульпірид | 400 мг | 800 мг |
| Амісульприд | 400 мг | Бракує достовірних даних; можливо 400 мг |
| Арипіпразол | 10 мг | 10 мг |
| Оланзапін | 5 мг | 7,5 мг |
| Кветіапін | 150 мг | 300 мг |
| Рисперидон | 2 мг | 3 мг |

Примітка. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019

Таблиця 3. Ймовірні побічні ускладнення, що супроводжують медикаментозне лікування

| Препарат | Седация | Збільшення маси тіла | Акатизія | Паркінсонізм | Антихолінергічний ефект | Гіпотензія | Підвищення вмісту пролактину |
|----------------|---------|----------------------|----------|--------------|-------------------------|------------|------------------------------|
| Амісульприд | - | + | + | + | - | - | +++ |
| Арипіпразол | - | - | + | - | - | - | - |
| Клозапін | +++ | +++ | - | - | +++ | +++ | - |
| Галоперидол | + | + | +++ | +++ | + | + | ++ |
| Оланзапін | ++ | +++ | + | - | + | + | + |
| Кветіапін | ++ | ++ | - | - | + | ++ | - |
| Рисперидон | + | ++ | + | + | + | ++ | +++ |
| Сульпірид | - | + | + | + | - | - | +++ |
| Зуклопентиксол | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | +++ |

Примітка: +++ — велика частота/тяжкість, ++ — помірна, + — низька, - — дуже низька. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019

Вибір антипсихотичного препарату має проводити лікар-психіатр з пацієнтом спільно, з урахуванням думки родича (опікуна),

якщо пацієнт погоджується. Слід надати інформацію та обговорити можливі переваги й імовірні побічні дії кожного препарату, зокрема:

- метаболічні (разом зі збільшенням маси тіла та діабетом);
- екстрапірамідні (включно з акатизією, дискінезіями та дистонією);

- серцево-судинні (включно з подовженням інтервалу QT);
- гормональні (зокрема збільшення рівня пролактину плазми);
- інші (зокрема неприємні суб'єктивні відчуття).

При первинному психотичному епізоді перевагу надають антипсихотичним засобам другого покоління.

Моніторинг терапії антипсихотиками

Перед початком застосування антипсихотиків доцільно оцінити та зареєструвати такі вихідні показники:

- маса тіла;
- окружність талії;
- пульс і артеріальний тиск;
- глюкоза в крові натще, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), ліпідний профіль крові та рівень пролактину;
- будь-які рухові порушення;
- тип харчування, дієти та рівень фізичної активності.

Перш ніж починати терапію антипсихотичним препаратом, варто провести електрокардіографію, якщо:

- це дослідження зазначено в анотації до препарату (інструкції);
- під час фізикального обстеження виявлений певний ризик розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, діагностованій високої артеріальний тиск);

- в анамнезі є серцево-судинне захворювання *або*

- пацієнта приймають на стаціонарне лікування.

Лікування антипсихотичним препаратом є індивідуальним. Для його проведення треба:

- записати показання, очікувані переваги та ризики перорального антипсихотичного препарату й очікуваний час змінення симптомів і появи побічних дій;

- на початку лікування призначити мінімальну дозу та повільно нарощувати її в межах зареєстрованого терапевтичного діапазону;

- обґрунтувати та вказати причини обраної дози за межами діапазону, зазначеного в офіційних джерелах (інструкції);

- записати причини продовження, змінення чи припинення лікування та наслідки таких змін;

- оцінити ефекти лікування препаратом при оптимальній дозі протягом 4—6 тижнів.

Контролювати та регулярно й систематично записувати такі показники протягом лікування, особливо під час титрування дози:

— відповідь на лікування, зокрема і зміни симптомів і поведінки;

— побічні ускладнення лікування, беручи до уваги накладання деяких побічних дій на клінічні прояви шизофренії (наприклад, перекриття акатизії й ажитації чи тривоги) та вплив на функціонування;

— поява рухових розладів;

— маса тіла — щотижня протягом перших 6 тижнів, потім через 12 тижнів на перший рік, а потім щорічно — (з побудовою діаграми);

— окружність талії — щорічно (з побудовою діаграми);

— пульс і артеріальний тиск — через 12 тижнів, через рік, а потім — щорічно;

— рівень глюкози в крові натще, рівень HbA_{1c} та рівень ліпідів крові — через 12 тижнів, через рік, а потім — щорічно;

— прихильність до фармакотерапії;

— загальний стан фізичного здоров'я.

Психосоціальна терапія

З першого дня лікування обов'язково проводити **психоосвітню роботу** з родиною пацієнта, **КПТ** та **інші форми психосоціальних втручань** з метою усвідомлення хворим свого розладу та сутності терапевтичного процесу, відновлення соціального функціонування.

КПТ слід запропонувати всім особам із психозом або шизофренією. Її можна розпочинати в гострій фазі чи пізніше, в стаціонарних та амбулаторних умовах.

Усім членам сімей осіб з шизофренією та іншими психозами, які живуть або перебувають у міцному контакті з ними, слід запропонувати **сімейну психотерапію**. Її можна розпочинати якомога раніше.

Доцільно запропонувати **арт-терапію** всім людям із психозом або шизофренією, особливо для полегшення негативних симптомів (розпочинати в гострій фазі чи пізніше, в стаціонарних та амбулаторних умовах).

Втручання слід проводити в формі психотерапевтичних груп, якщо труднощі з прийнятністю, доступом та участю не зумовлюють інше.

Цілі арт-терапії:

— дати змогу людям із шизофренією та іншими психозами по-різному випробувати себе й розвивати нові способи спілкування з іншими;

— допомогти людям висловитися та організувати своє спілкування у задовільній естетичній формі;

— допомогти людям прийняти та зрозуміти почуття, котрі виникатимуть під час творчого процесу (зокрема в деяких випадках зрозуміти — як вони дійшли до таких почуттів), у темпі, що придатний людині.

Лікування негативних симптомів

Негативні симптоми при шизофренії та інших психозах найбільшою мірою впливають на соціальне функціонування, їх треба виявляти та лікувати якомога раніше.

Отже, потрібно розглянути можливість:

— переведення на антипсихотичні засоби з антидепресивною дією;

— поєднання фармакотерапії з КПТ та арт-терапією.

Неналежне реагування на фармакологічне лікування або відсутність реакції

У разі, якщо пацієнти із шизофренією належно не відповіли на фармакологічне та/або психосоціальне лікування, треба:

— переглянути діагноз;

— упевнитися, що пацієнт дотримувався схеми приймання антипсихотиків, призначених в адекватній дозі та відповідним курсом;

— переглянути, чи були призначені та чи застосовували належним способом психосоціальні методи лікування;

— розглянути інші імовірні причини — чому немає відповіді на лікування, як-от зловживання психоактивними речовинами (зокрема алкогольними напоями), одночасне використання інших призначених ліків або соматичні захворювання.

Якщо в разі дотримання режиму терапії, достатніх доз препарату та заміни послідовно двох антипсихотиків, один із яких обов'язково є засобом другого покоління, з терміном призначення кожного з них не менше як чотири тижні не вдалося досягти бажаного терапевтичного ефекту, йдеться про дійсну терапевтичну резистентність.

У цих випадках препаратом вибору є клозапін у дозі відповідно до інструкції. Якщо немає терапевтичного ефекту протягом чотирьох тижнів, рекомендована комплексна терапія кількома антипсихотиками (зокрема клозапіном) та одночасне застосування антипсихотиків із іншими видами біологічної терапії.

Якщо пацієнт із шизофренією не відповідає на клозапін в оптимальній дозі, перш ніж додавати другий антипсихотичний засіб для підсилення лікування клозапіном, клініцистам слід урахувати

всі вищезазначені моменти (зокрема, доцільним є вимірювання терапевтичного вмісту препарату в крові). Для підбирання адекватного пробного курсу може бути потрібно до 8—10 тижнів.

7.1.2 Профілактика рецидивів та подальших епізодів

Для профілактики рецидивів і подальших епізодів треба брати до уваги досвід попереднього успішного фармакологічного лікування.

Фахівці мають керуватися такими ж принципами індивідуального вибору і для сприяння поліпшенню прихильності до призначеного режиму інтервенцій, з огляду на клінічну користь і побічні дії, пов'язані з будь-якими попередніми призначеннями.

Біологічна терапія

Обирати препарат слід за тими самими критеріями, що рекомендовані в розділі «Первинний психотичний епізод».

Не доцільно використовувати стратегії періодичного лікування* рутинно. Доведеною є перевага безперервного приймання антипсихотичних засобів. Однак можна розглянути їх використання у людей із шизофренією або іншим психозом, які не бажають приймати лікування безперервно, або якщо є ще одне протипоказання до постійної підтримувальної терапії, наприклад — висока чутливість до побічних дій.

Переведення з одного антипсихотичного засобу на інший

Переводити пацієнта з одного антипсихотичного препарату на інший треба з урахуванням клінічної картини хвороби та влодобань пацієнта.

Пропонується три способи такого переведення:

1. Період без медикаментів (слід рекомендувати пацієнту припинити приймання першого антипсихотику, дотриматися певного періоду без застосування медикаментів, а потім призначити інший препарат).

2. Без інтервалу (треба відмінити призначення одного препарату й одразу призначити інший).

3. «Перехресне» приймання двох препаратів (часткове або повне — залежно від обставин).

Комбінована терапія антипсихотиками

Не варто планово призначати поєднання двох або більше антипсихотиків, за винятком:

— «перехресного» титрування двох різних антипсихотиків і тільки на короткий час;

* Застосування антипсихотичного препарату лише в періоди рецидиву чи загострення симптомів, а не постійно.

— поєднання клозапіну з іншим антипсихотиком, щодо якого є доказова база і його призначення не погіршує прояви побічних дій клозапіну;

— випадків, коли треба призначити додатковий препарат.

У разі призначення комбінованої терапії антипсихотиками слід упевнитися, що є чітке обґрунтування та відповідний план лікування, задокументований належним способом.

Призначення антипсихотиків у високих дозах

Під час призначення антипсихотиків у високих дозах треба зазначити та зареєструвати причини використання високих доз та забезпечити належний моніторинг стану пацієнта.

Призначення депо-форм антипсихотичних препаратів

Можливість призначення пацієнтам із шизофренією депо-форм або ін'єкційних антипсихотичних препаратів тривалої дії слід розглядати, якщо:

— пацієнт віддає перевагу такому варіанту лікування після гострого епізоду;

— приховане недотримання призначень антипсихотичних препаратів (як навмисне, так і ненавмисне).

У разі призначення депо-форми або ін'єкційних антипсихотичних препаратів тривалої дії треба:

— зважати на те, чи віддає пацієнт перевагу такому режиму введення (регулярні внутрішньом'язові ін'єкції), а також організаційним аспектам (можливість домашніх візитів, місце розташування медичних закладів та ін.);

— надавати інформацію та обговорювати з пацієнтом переваги такого лікування та імовірний профіль побічних дій кожного препарату;

— використовувати дози, які зазначені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Психосоціальна терапія

Запропонувати **КПТ** для сприяння відновленню якості життя пацієнтам із персистентними позитивними та негативними симптомами, а також у ремісії;

Запропонувати **сімейне втручання** сім'ям, які живуть або міцно контактують із особою з психозом;

Сімейне втручання може бути особливо корисним для сімей осіб із психозом або шизофренією, які мають недавній рецидив або високий ризик рецидиву, персистентні симптоми;

Запропонувати **арт-терапію** для сприяння відновленню соціального функціонування, особливо людям із негативними симптомами.

7.2 Додаткові заходи

Людям із шизофренією або іншим психозом, особливо тим, хто приймає антипсихотичні препарати, слід запропонувати комплексну програму здорового харчування та фізичного навантаження.

Слід запропонувати людям із психозом або шизофренією, які курять, кинути курити, навіть якщо попередні спроби були невдалими. Варто звернути увагу на потенційний істотний вплив зменшення куріння на метаболізм лікарських засобів, зокрема клозапіну й оланзапіну.

Дієтичні обмеження та лікувальну фізкультуру використовують у разі збільшення маси тіла.

Вимоги до режиму праці, відпочинку визначають індивідуально, з урахуванням досягнутого рівня соціального функціонування.

8. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

1. Етап активної терапії:

— нормалізація поведінки, усунення психомоторного збудження;

— зменшення вираженості (часткова редукція) психотичної симптоматики;

— часткове відновлення критики.

2. Етап стабілізуючої терапії:

— зворотний розвиток залишкової продуктивної симптоматики і редукція негативної, афективної та когнітивної симптоматики;

— підвищення рівня соціальної адаптації.

3. Етап профілактичної (підтримуючої) терапії:

— відновлення оптимального рівня соціального функціонування пацієнта.

9. Тривалість лікування

Тривалість лікування відповідає тривалості етапів терапії.

У спеціалізованому стаціонарі термін перебування повинен бути максимально коротким — до досягнення мети етапу активної терапії.

У стаціонарі — при адекватній антипсихотичній терапії — тривалість лікування становить до 30 днів (для досягнення повного терапевтичного контролю за станом).

Термін перебування у денному стаціонарі — 20—30 днів.

Тривалість амбулаторного лікування становить 60—120 днів.

10. Критерії якості лікування

1. Клінічний — ступінь редукції психопатологічної симптоматики протягом не менш як 6 місяців і стабільність психічного стану протягом 6 місяців.

2. Соціально-психологічний — ступінь здатності до автономного соціального функціонування.

Очікувані результати лікування:

— нормалізація поведінки, зникнення психомоторного збудження;

— зменшення вираженості (редукція) продуктивної, негативної та когнітивної симптоматики;

— відновлення критики та свідомості хворого.

Досягнення ефекту відповідно до обох критеріїв слід очікувати при гострих психозах, у структурі яких найбільш повно представлені чутливо-образні маячні та афективні (циркулярні) прояви.

При малій представленості чутливого радикалу можна досягти ефекту, що відповідає двом критеріям, а при черговому загостренні хронічної параноїдної шизофренії — тільки першому критерію поліпшення.

11. Ймовірні побічні реакції та ускладнення

Екстрапірамідні розлади (зокрема дистонічні реакції та акатизія) — слід уникати призначення антипсихотиків першого покоління (насамперед, похідних бутирофенону); при акатизії можна застосовувати коректори побічних дій антипсихотиків (тригексифенідил), неселективні β -адреноблокатори.

Пізня дискінезія — патогенетичної терапії немає.

Нейроендокринні розлади (пов'язані з підвищенням рівня пролактину) — заміна препарату, що не впливає на рівень пролактину.

Метаболічні розлади (насамперед, порушення вуглеводного обміну та збільшення маси тіла) — дієтичні обмеження та лікувальна фізкультура. Якщо треба — заміна базового препарату.

Серцево-судинні розлади (порушення серцевої провідності та ортостатична гіпотензія) — контроль ЕКГ, і при збільшенні QT понад 400 мс — заміна антипсихотику.

Центральні холінолітичні ускладнення (зокрема когнітивні розлади) — призначення антихолінергічних препаратів.

Надмірна седация — призначення антипсихотику без седативної дії.

Злоякісний нейролептичний синдром — відміна всіх антипсихотичних препаратів, призначення бромокриптину та бензодіазепінів, контроль температури тіла, соматичного стану.

12. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Тривалість профілактичної підтримувальної терапії є індивідуальною. Пацієнту надають можливість отримати довгострокову диспансерну допомогу.

В процесі відміни антипсихотичних препаратів треба поступово зменшувати дозу і регулярно стежити за ознаками та симптомами рецидиву. Після відміни антипсихотиків доцільно і далі проводити моніторинг проявів і симптомів рецидиву щонайменше ще два роки. У разі розвитку гострих і важких побічних дій (патологічні зміни складу крові через застосування клозапіну), коли треба різко припинити приймання ліків, слід забезпечити доступну адекватну підтримку і негайний перегляд стратегії лікування.

Людям, які не можуть відвідувати загальноосвітні навчальні заклади чи працювати, слід сприяти в альтернативній освітній або професійній діяльності відповідно до їхніх індивідуальних потреб і можливостей заходитися такою діяльністю, з кінцевою метою повернення до загальної освіти, навчання чи працевлаштування.

13. Реабілітаційні заходи

Реабілітація є неодмінним складником комплексного втручання в загальній структурі психіатричної допомоги людям з шизофренією та іншими психозами. Сучасна реабілітація цієї категорії пацієнтів базується на біопсихосоціальной моделі, що передбачає такі частини:

- медико-психіатричну (біологічну);
- психотерапевтичну (психологічну);
- психосоціальну (соціальну).

До того ж інтегративний підхід має низку переваг, оскільки стоюється одночасно всіх сторін життєдіяльності пацієнтів та їх найближчого оточення. Це вкрай важливо, тому що дає змогу залучити збережені здатності особистості хворих і створити на цій основі досить високий рівень мотивації до позитивних змін, сформувати свідоме ставлення до лікування та відповідальність за власну поведінку.

Медико-психіатрична (біологічна) реабілітація полягає у вживанні всіх заходів щодо чіткого дотримання терапевтичного режиму.

Психотерапевтична (психологічна) реабілітація. Від початку захворювання пацієнт потребує активної психологічної підтримки з боку оточення: лікарів, середнього медичного персоналу, членів сім'ї, тому психотерапевтична реабілітація полягає у подальшій психоосвітній роботі з пацієнтом та його родиною, спрямованій на прийняття свого розладу, позитивне ставлення до терапії, підвищення адаптивності та стресостійкості у повсякденному житті, тренінг навичок самостійного життя.

Психосоціальна (соціальна) реабілітація передбачає три етапи:

— етап активних психосоціальних впливів (психосоціальна терапія), спрямованих на відновлення порушених когнітивних, мотиваційних, емоційних ресурсів, з урахуванням особливостей соціальної дезадаптації (може починатися на будь-якому етапі надання психіатричної допомоги; здійснюється фахівцями);

— етап практичного освоєння нових рольових функцій і соціальних позицій (залежить від потреб пацієнта; здійснюється з допомогою соціальних робітників, громадських організацій хворих та їхніми родичами);

— етап закріплення і підтримки соціального відновлення в звичних для пацієнта умовах життя (здійснюється з допомогою соціальних робітників, громадських організацій хворих та їхніми родичами).

14. Етапність надання медичної допомоги

Первинна медична допомога

Лікарі загальної практики — сімейні лікарі виявляють людей із груп ризику розвитку шизофренії і психозів, проводять скринінгові тести для виявлення цієї патології та на підставі отриманих результатів скеровують пацієнта до лікаря-психіатра.

Також лікарі загальної практики — сімейні лікарі спостерігають пацієнтів у період стабілізації стану.

Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Забезпечує проведення лікувально-профілактичних заходів на етапах активного, стабілізуючого та профілактичного лікування, увібравши в себе і всі напрями у межах біопсихосоціального підходу.

На етапі вторинної медичної допомоги слід проводити моніторинг фізичного здоров'я пацієнтів і впливу антипсихотичних

препаратів щонайменше протягом перших 12 місяців або до того, як стан пацієнта стабілізується, залежно від того, що настане раніше. Після цього відповідальність за цей моніторинг може бути перенесена на первинну ланку медичної допомоги за спільними домовленостями.

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Спрямована на реалізацію активного та стабілізуючого етапів терапії, якщо у пацієнта є коморбідна патологія, резистентність до проведеної терапії, виражена соціальна дезадаптація, часте рецидивування патологічного процесу, за допомогою високотехнологічних методів терапії.

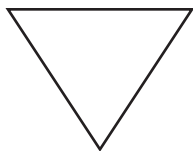
Список використаної літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. Затверджено Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 892). Київ, 2019. 1185 с.
2. Марута Н. О., Білоус В. С. Продромальний період психозу: клініко-психопатологічні та патопсихологічні закономірності формування, критерії діагностики і принципи профілактики // Вісник наукових досліджень. 2017. № 4. С. 81—85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2017_4_20.
3. Марута Н. А. Стратегия смены антипсихотического препарата: проблемы и решения // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2017. Т. 8, № 1. С. 112—123. URL: <https://rucont.ru/efd/582383>.
4. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia / Malaspina D., Harlap S., Fennig S. [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. 2001. 58. 361—367. DOI: 10.1001/archpsyc.58.4.361.
5. Aleman A., Kahn R. S., Selten J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // Archives of general psychiatry. 2003; 60(6): 565—571. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565.
6. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first episode psychosis / Lieberman J. A., Tollefson G. D., Charles C. [et al.]; HGDH Study Group // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. 62. 361—370. DOI: 10.1001/archpsyc.62.4.361.
7. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization Among Adults with Schizophrenia / Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J. [et al.] // JAMA Psychiatry. 2019 May 1; 76 (5): 499—507. PMID: 30785608.
8. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia / Cahn W., van Haren N. E., Hulshoff Pol H. E. [et al.] // Br. J. Psychiatry. 2006 Oct. 189. 381—2. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.015701.
9. British National Formulary. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. URL: <https://bnf.nice.org.uk/>.
10. Brown S., Kim M., Mitchell C. & Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia // Br J Psychiatry. 2010; 196: 116—21. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.067512.
11. Casey D. E., Zorn S. H. The Pharmacology of Weight Gain with Antipsychotics // J. Clin. Psych. 2001. 62 (suppl. 7). P. 4—10. PMID: 11346195.
12. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity / Mathalon D. H., Pfefferbaum A., Lim K. O. [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. 2003 Mar. 60(3). 245—52. DOI: 10.1001/archpsyc.60.3.245.
13. Do psychiatric registries include all persons with schizophrenia in the general population? A population-based longitudinal study / M. Weiser, N. Werbeloff, B. P. Dohrenwend [et al.] // Schizophrenia research. 2012. Vol. 135 (1—3): 187—191. URL: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.023>.
14. Effectiveness of antipsychotics drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial / Kahn R. S., Fleischhacker W. W., Boter H. [et al.]; EUFEST study group // Lancet. 2008. Vol. 371, No. 9618. P. 1085—1097. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
15. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring / Brown A. S., Hooton J., Schaefer C. A. [et al.] // Am. J. Psychiatry. 2004 May. 161 (5). 889—95. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.5.889.

16. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia / Brown A. S., Bottiglieri T., Schaefer C. A. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007 Jan. 64 (1). 31—9. DOI: 10.1001/archpsyc.64.1.31.
17. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs / Bai O., Chlan-Fourney J., Bowen R. [et al.] // *J. Neurosci. Res*. 2003 Jan. 1; 71(1). 127—31. DOI: 10.1002/jnr.10440.
18. Fusar-Poli P., McGorry P.D., Kane J.M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview // *World Psychiatry*. 2017. 16 (3): 251—65. DOI: 10.1002/wps.20446.
19. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia / Roffman J.L., Brohawn D. G., Nitenson A. Z. [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. March 2013. Vol. 39, Issue 2. P. 330—338. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr150>.
20. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. 2018. Vol. 44, Issue 6. P. 1195—1203. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>.
21. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *The Lancet. Global Health Metrics*. 2018. Vol. 392, Issue 10159. P. 1789—1858. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
22. Goff D. C., Coyle J. T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2001 Sep. 158 (9). 1367—77. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.9.1367.
23. Goff D. C., Heckers S., Freudenreich O. Schizophrenia // *Medical Clinics of North America*. 2001. Vol. 85, Issue 3. P. 663—89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70335-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70335-7).
24. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults / G. Remington, D. Addington, W. Honer [et al.]; LRCP&SI, FRCP // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017 Sep; 62(9): 604—616. DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>.
25. Harrison P. J., Weinberger D. R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Molec. Psychiatry*. 2005. 10. 40—68. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>.
26. Laursen T. M., Nordentoft M., Mortensen P. B. Excess early mortality in schizophrenia // *Annual Review of Clinical Psychology*. 2014; 10, 425—438. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657.
27. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance / Kuipers E., Yesufu-Udechuku A. (reviewer), Taylor C. (editor), Kendall T. (consultant psychiatrist) // *BMJ*. 2014; 348: g1173. URI: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1173>.
28. McGrath J. J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology — the NAPE lecture 2004 // *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111(1): 4—11. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2004.00467.x.
29. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions / [S. Galderisi, A. Mucci, R. W. Buchanan, C. Arango] // *The Lancet Psychiatry*. 2018; 5 (8): 664—677. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6.

30. Owen M. J., Williams N. M., O'Donovan M. C. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights // *Molec. Psychiatry*. 2004. 9. 14—27. DOI: 10.1038/sj.mp.4001444.
31. Pathways to functional outcome in subjects with schizophrenia living in the community and their unaffected first-degree relatives / S. Galderisi, A. Rossi, P. Rocca [et al.]; Italian Network for Research on Psychoses // *Schizophr Res*. 2016; 175 (1—3): 154—160. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.043.
32. Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (including First Episode Psychosis) : Prescribing Guideline (PG10), NHS, 2019. URL: <https://www.dpt.nhs.uk/download/vGeUDUfP7j>.
33. Pillai A., Terry A. V. Jr, Mahadik S. P. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus // *Schizophr. Res*. 2006 Feb. 15; 82(1). 95—106. DOI: 10.1016/j.schres.2005.11.021.
34. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins / E. F. Torrey, E. H. Taylor, H. S. Bracha [et al.] // *Schizophr. Bull*. 1994. 20(3). 423—32. DOI: 10.1093/schbul/20.3.423.
35. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178]. NICE, 2014. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
36. Royal College of Psychiatrists; Report of the National Audit of Schizophrenia (NAS) 2012. London : Healthcare Quality Improvement Partnership, 2012. Publication number : CCQI138.
37. Service availability and utilization and treatment gap for schizophrenic disorders: a survey in 50 low- and middle-income countries / Lora A., Kohn R., Levav I. [et al.] // *Bulletin World Health Organization*. 2012. 90(1): 47—54, 54A-54B. DOI: 10.2471/BLT.11.089284.
38. The American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Third Edition. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>.
39. The association between premorbid cognitive ability and social functioning and suicide among young men: A historical-prospective cohort study / M. Weiser, D. Fenchel, N. Werbeloff [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. 2017; 27 (1): 1—7. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.015.
40. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches / Lieberman J. A., Perkins D., Belger A. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2001 Dec. 1; 50(11). 884—97. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01303-8.
41. The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: stability in relationships after 4 years differences in network structure between recovered and non-recovered patients / S. Galderisi, P. Rucci, A. Mucci [et al.] // *World Psychiatry*. 2020; 19 (1): 81—91. DOI: 10.1002/wps.20700.

ПРОТОКОЛ
третинної (високоспеціалізованої)
медичної допомоги
пацієнтам із залежністю
від алкоголю



Укладачі:

Лінський Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (ХНУ імені В. Н. Каразіна), м. Харків

Мінко Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної та соціальної наркології ДУ «ІНПН НАМН України», професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ імені В. Н. Каразіна, м. Харків

Марута Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Кузьмінов Валерій Никифорович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Маркозова Любов Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу клінічної та соціальної наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Овчаренко Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії та наркології з офтальмологією та отоларингологією Державного закладу «Луганський державний медичний університет МОЗ України», м. Рубіжне

Рецензенти:

Zhicheng (Carl) Lin, Ph.D., Director, Laboratory of Psychiatric Neurogenomics, Associate Neurobiologist, Assistant Professor of Psychiatry, Harvard Medical School

Robert A. Zucker, Ph.D., A.B.P.P., Active Emeritus Professor of Psychiatry, University of Michigan Medical School, Active Emeritus Professor of Psychology, University of Michigan College of Literature, Science & the Arts Director Emeritus, University of Michigan Addiction Center, Director Emeritus, Substance Abuse Section, Department of Psychiatry, Michigan Medicine, Faculty Associate, Research Center for Group Dynamics, Institute for Social Research, University of Michigan

Перелік скорочень

- АЛТ — аланінамінотрансфераза
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАМК — гамма-аміномасляна кислота
ГГТ — гамма-глутамілтрансфераза
СДТ — сироватковий десіалотрансферин, вуглеводдефіцитний трансферин
СИЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
ADS — Alcohol Dependence Scale (шкала важкості алкогольної залежності)
AUDIT — Alcohol Use Disorder Identification Test (тест для визначення розладів вживання алкоголю)
CAGE — акронім з чотирьох слів: Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener (Опитувальник щодо вживання алкоголю)
CIWA-Ar — Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale, Revised (Шкала оцінки стану відміни алкоголю Клінічного інституту фонду досліджень залежностей)
CRIT — Criteria for the Diagnosis of Alcoholism (критерії діагностики алкоголізму)
GHO-60 — General Health Questionnaire (опитувальник Загальний стан здоров'я)
MCV — mean corpuscular (or cell) volume (середній об'єм еритроцитів)
NIDA — National Institute on Drug Abuse
SADD — Alcohol Dependence Data Questionnaire (опитувальник алкогольної залежності)

Вступ

На сьогодні рівень споживання алкоголю вважається однією з трьох найбільш пріоритетних проблем у сфері охорони здоров'я в світі. Незважаючи на те, що загалом алкоголь вживає тільки половина населення планети, він є третім в світі провідним фактором ризику захворювань і передчасної смерті — після тютюнопаління та високого артеріального тиску.

За останніми даними ВООЗ (2018), Україна з рівнем споживання 8,6 літра чистого етилового спирту на душу населення серед осіб віком 15 років та старше посідає у світі 60 місце. У першу десятку увійшли: Молдова — 15,2 л; Литва — 15,0; Чехія — 14,4; Німеччина та Нігерія — по 13,4; Ірландія та Люксембург — по 13,0 л відповідно; Латвія — 12,9; Болгарія та Румунія — по 12,7 л відповідно. Традиційно в рейтинг входять країни, де алкогольна промисловість є однією з основних.

ВООЗ переглянула так звані «безпечні» дози алкоголю і тепер вважає будь-яку дозу — шкідливою для здоров'я споживача.

Рейтинг країн з самою високою смертністю внаслідок вживання алкоголю очолює Китай, далі — Індія, Російська Федерація та Сполучені Штати Америки (США).

Водночас, тільки 6—8,6 % на рік отримують лікування. Причинами цього є тривалий період між алкогольною залежністю, що розвилась, та пошуком допомоги й обмеженою доступністю спеціалізованих та високоспеціалізованих послуг з лікування на засадах доказової медицини.

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

1) Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 вересня 2009 року № 681 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «наркологія», який скасовано Наказом МОЗ України № 590 від 28.02.2020 «Про визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України»;

2) Настанови на засадах доказової медицини. Створені компанією фінського медично-наукового товариства DUODECIM Medical Publications, Ltd.:

a. Настанова 00925. Спектр фетальних алкогольних розладів. Автор: Попа Autti-Rämö. 2006. Дата останнього оновлення: 2017-03-20;

b. Настанова 01030. Поєднаний діагноз (психічне захворювання та зловживання психоактивними речовинами). Alcohol dependence Редактори: Mauri Aalto, Hannu Alho, Kalervo Kiiänmaa, Lolan Lindroos. Дата останнього оновлення: 2017-08-25;

c. Настанова 00800. Неврологічні розлади і алкоголь. Редактор: Sari Atula. Дата останнього оновлення: 2017-09-01;

d. Настанова 00889. Розпізнавання алкогольної та наркозалежності. Автор: Kaarlo Simojoki. Дата останнього оновлення: 2017-09-08;

e. Настанова 00890. Надання допомоги залежним від алкоголю та наркотиків. Автор: Kaarlo Simojoki. Дата останнього оновлення: 2017-09-08;

f. Настанова 00891. Коротке втручання щодо ризиків вживання алкоголю. Автор: Tiina Kaarne. Дата останнього оновлення: 2017-09-08;

g. Настанова 00893. Лікування алкогольної абстиненції. Автор: Kaarlo Simojoki. Дата останнього оновлення: 2017-09-08;

h. Настанова 00892. Лікарські засоби, що використовуються при алкогольній залежності. Автор: Kaarlo Simojoki. Дата останнього оновлення: 2017-09-08.

3) Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence. NICE guidance. Clinical guideline [CG115]. Published date: 23 February 2011; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115>.

4) TREATNET Стандарти качества для услуг по лечению наркозависимости и оказанию наркологической помощи. Организация объединенных наций. Нью-Йорк, 2012. Quality Standards for Drug Dependence Treatment and Care Services. New York : United Nations, 2012.

5) Скрининг-тест на употребление алкоголя, табака и психоактивных веществ. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (Assist): Guidelines for use in primary care. World Health Organization, 2005.

6) Инструкции ВОЗ по оценке стандартов ухода при лечении расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами (1993). Programme on substance abuse. Assessing the standards of care in substance abuse treatment. WHO_PSA_93.5.pdf.

7) Alcohol interventions in secondary and further education. NICE guideline [NG135]. Published: 12 August 2019.

8) Рекомендации по лечению алкоголизма : обзорный перевод клинических рекомендаций Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии по лечению расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя; подготовили: интернет-портал «Психиатрия & Нейронауки» и клиника «Доктор САН». 2018.

2. Визначення патології (коди) відповідно до МКХ-10

Гостра інтоксикація внаслідок вживання алкоголю (F10.0)

Згубне вживання алкоголю (F10.1)

Синдром залежності внаслідок вживання алкоголю (F10.2).

Термін «синдром залежності від алкоголю» був введений ВООЗ 1979 року замість терміну «алкоголізм». У МКХ-10 «синдром залежності внаслідок вживання алкоголю» (F10.2) входить до рубрики «Розлади психіки та поведінки внаслідок вживання алкоголю» (F10), а в американській класифікації DSM-5 — як “Alcohol use disorder” (Розлад вживання алкоголю).

Синдром залежності від алкоголю — це поєднання соматичних, поведінкових і когнітивних проявів, при яких вживання алкоголю починає займати перше місце в системі цінностей індивідуума. Основною характеристикою синдрому залежності є потреба (часто — сильна, іноді — непереборна) вжити алкоголь. Є докази того, що повернення до вживання алкоголю після періоду утримання призводить до швидшої появи ознак цього синдрому, ніж у осіб, які раніше не мали синдрому залежності.

Діагностичні критерії

Діагноз залежності може бути поставлений, якщо є три або більше перелічених нижче ознак, що виникали протягом року:

а) Сильне бажання або почуття важко переборного потягу особи до прийняття алкоголю;

б) Знижена здатність особи контролювати приймання речовини: його початок, закінчення або дозу, про що свідчить вживання речовини у великої кількості і протягом періоду більшого, ніж планувалось, безуспішні спроби або постійне бажання скоротити або контролювати вживання речовини;

в) Стан відміни (*див. F1x.3xx і F1x.4xx*), що виникає, коли приймання алкоголю зменшується або припиняється, про що свідчить поява розладів, характерних для алкоголю або його використання з метою полегшення або попередження симптомів відміни;

г) Підвищення толерантності до ефектів речовини, що полягає в підвищенні дози для досягнення інтоксикації чи бажаних ефектів або в тому, що хронічне приймання алкоголю призводить до явно ослабленого ефекту;

д) Поглиненість вживанням речовини, яка виявляється в тому, що заради приймання алкоголю цілком або частково відмовляються від інших важливих альтернативних форм насолоди й зацікавленості, або в тому, що багато часу витрачають на діяльність, пов'язану з придбанням і вживанням алкоголю, та на відновлення від його ефектів;

е) Вживання алкоголю, що триває і далі всупереч явним ознакам шкідливих наслідків, про що свідчить хронічне вживання речовини при фактичному або передбачуваному розумінні природи і ступеня шкоди.

Алкогольна залежність часто призводить до проблем зі здоров'ям, що змушує особу звертатись по медичну допомогу, однак незважаючи на це, пацієнти часто не можуть або не хочуть говорити про свою залежність. Проте, розпізнати залежність і розпочати лікування, можливо, навіть на ранній стадії, — цілком реально.

Найкращий спосіб з'ясувати, чи вживає пацієнт алкоголь — запитати його про це. Як допоміжні засоби можуть бути використані опитувальники на зразок Identification Test (AUDIT).

Вживання алкоголю виявляється через наявність його запаху з рота, за допомогою дихального аналізатора або вимірювання концентрації алкоголю в крові.

Спостереження за клінічними проявами й обговорення отриманих результатів із пацієнтом дає змогу краще оцінити ситуацію.

Симптоми, спричинені алкогольною залежністю: зміна рівня свідомості і настрою, галюцинації.

Під час диференціальної діагностики — треба зосередитись на неврологічних та психічних розладах, звернути увагу на можливі супутні розлади, як-от ушкодження голови, діабет чи інфекційні захворювання.

Про алкогольну залежність можуть свідчити різні *неспецифічні ознаки:*

- відсутність на роботі чи в школі або відмова виконувати свої обов'язки;
- зниження працездатності, неможливість сконцентруватися;
- поведінкові розлади у дітей і підлітків;
- інтоксикація, підвищена схильність до нещасних випадків;
- безсоння і депресія;
- проблеми у стосунках з людьми в приватному житті і на роботі;
- фінансові або побутові проблеми;
- претензійна і маніпулятивна поведінка пацієнта у кабінеті лікаря.

Обов'язкові діагностичні заходи

AUDIT (Тест для визначення розладів вживання алкоголю) найкраще придатний для визначення надмірного вживання алкоголю [доказ А]. Верхньою межею ризикованого вживання є 8 балів для чоловіків і 6 балів для жінок.

Можна використовувати третє запитання з AUDIT (верхня межа — 2 бали) або версію AUDIT-C, яка містить лише перші три запитання (верхня межа — 6 балів для чоловіків і 5 балів для жінок).

Під час оцінювання загальної кількості спожитого алкоголю рекомендовано запитати про кожен алкогольний напій окремо (пиво, сидр, вино, міцні алкогольні напої). Пацієнту легше відповісти на запитання, до складу яких входять слова «бляшанка», «пляшка» чи «келих» замість терміну «одиниця алкоголю» — як у тестах.

Про ризик зловживання алкоголем може свідчити таке:

У чоловіків: вживання 23—24 стандартних одиниці алкоголю на тиждень, або регулярне приймання по 3 одиниці алкоголю щодня, або щотижневе вживання більше ніж 6—7 одиниць алкоголю за один раз.

У жінок: вживання 12—16 стандартних ресторанних одиниць алкоголю на тиждень, або регулярне приймання 2 одиниць алкоголю щодня, або щотижневе вживання 5 і більше одиниць алкоголю за один раз.

Однією стандартною ресторанною одиницею алкоголю може бути одна пляшка (330 мл) пива середньої міцності або 120 мл вина чи 40 мл міцного алкоголю.

Одна стандартна одиниця алкоголю містить 12 г чистого спирту.

Толерантність організму людини до алкоголю залежить від віку і наявних захворювань, тому для людей похилого віку порогове значення становить 8 одиниць алкоголю на тиждень.

Розпізнавання порогового вживання алкоголю

На первинній ланці медичної допомоги порогове вживання алкоголю розпізнають за допомогою розпитування пацієнта чи пацієнтки про те, скільки він/вона вживають алкоголю; опитування відбувається безпосередньо або за допомогою опитувальника AUDIT [доказ А]. Чутливість і специфічність AUDIT становлять близько 90 %. Чутливість лабораторних досліджень є низькою (30—40 %), а рання фаза порогового вживання непомітна під час клінічних обстежень.

Додаткові дослідження для визначення порогового та надмірного вживання алкоголю

Дихальний аналізатор. Вимірювання концентрації алкоголю у видихуваному повітрі за допомогою дихального аналізатора, виконане у співпраці із пацієнтом, є ефективним методом оцінки як порогового, так і надмірного вживання алкоголю, а також алкогольної залежності. Варто брати до уваги кожен випадок окремо і зважати на всі обставини (наприклад, кризовий період у житті). Отриманий під час призначеного візиту результат у менш ніж 1 проміле алкоголю в крові все ще припускає його порогове вживання. Алкогольна залежність припускається, коли отриманий результат перевищує 1 проміле. Якщо результат перевищує 1,5 проміле і не супроводжується ознаками інтоксикації, або він більший за 3 проміле, то можна із впевненістю стверджувати про алкогольну залежність.

Лабораторні тести, що опосередковано виявляють порогове або надмірне вживання алкоголю, можуть бути використані як доповнення до опитування з метою визначення концентрації алкоголю в крові. Їхня чутливість є низькою (30—40 %), особливо у початковий період надмірного вживання алкоголю.

Сироваткова гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ). Її концентрація підвищена у 70—90 % осіб, які залежать від алкоголю. Чутливість у розпізнаванні вживання алкоголю важкого ступеня, особливо серед осіб молодого віку, становить лише 10—30 %. Тест придатний для спостереження за відмовою від вживання алкоголю. Показники знижуються до норми протягом 2—3 тижнів утримання від алкоголю. Одноразове вживання не спричиняє їх підвищення. Після припинення вживання алкоголю показники нормалізуються повільно (наполовину — приблизно за 26 днів).

Підвищені концентрації ГГТ можуть також бути пов'язані із, наприклад, захворюваннями гепатобіліарної системи, діабетом або ожирінням. Ліки, як-от амітриптилін, барбітурати, феназон, фенітоїн та варфарин можуть збільшувати концентрацію ГГТ.

MCV — середній об'єм еритроцитів. Показник підвищується у 48—90 % алкозалежних. Показник MCV у 100 фл (фемтолітри) і більше — без анемії, особливо у чоловіків, переважно спричинений зловживанням алкоголем. Нормалізується повільно, через декілька місяців утримання від алкоголю (наполовину — за 120 днів). Не придатний для моніторингу утримання від вживання алкоголю.

Вуглеводдефіцитний трансферин (СДТ, сироватковий десіалотрансферин). Сироваткова концентрація підвищується, коли щоденне вживання алкоголю перевищує 5 доз на день (50—80 г)

протягом кількох тижнів. Період напіввиведення становить 15 днів. Це зручно використовувати для моніторингу зменшення вживання або утримання від алкоголю, особливо у чоловіків. Тест чутливий до розпізнавання алкогольної залежності (чутливість — понад 90 %), але для раннього розпізнавання важкого пияцтва його чутливість є нижчою, ніж у ГГТ (близько 30 %). СДТ може допомогти у визначенні вживання великої кількості алкоголю, коли клінічних даних, результатів *MCV* та ГГТ недостатньо для впевненості. Верхня межа норми становить 20 Од/л у чоловіків і 26 Од/л — у жінок. Навіть невелике відхилення від показників норми є вагомим.

Деціалотрансферин є складовою частиною вуглеводдефіцитного трансферину. Цей показник визначають у відсотках від вмісту загального трансферину. Показники норми: для чоловіків — менш ніж 1,8 %, для жінок — менш ніж 1,6 %. Метод визначення деціалотрансферину є більш специфічним, ніж СДТ. Патологічні показники можуть визначатися також при розсіяному склерозі, первинному біліарному цирозі, хронічному активному гепатиті і у разі рідкісного синдрому вуглеводної недостатності глікопротеїну.

Для квантифікації алкогольної залежності доцільно використовувати **шкалу важкості алкогольної залежності** (Alcohol Dependence Scale, **ADS**). Пункти анкети стосуються симптомів відміни алкоголю, порушення контролю вживання спиртного, потреби в прийманні алкоголю, зростання пристрасті до алкоголю та проявів поведінки, спрямованої на пошук спиртного (*див.* Додаток). Запитання стосуються останніх 12 місяців. Передбачено від двох (ні — *a*, так — *б*) до трьох (ні — *a*, іноді — *б*, декілька разів, тощо — *в*) та чотирьох варіантів відповідей (ні, ніколи — *a*, іноді — *б*, часто — *в*, майже завжди, тощо — *г*). Для заповнення цієї анкети потрібно 5 хвилин. Оцінювання проводять таким способом: *a* — відповідає 0 балів, *б* — 1 бал, *в* — 2 бали, *г* — 3 бали.

Якщо сума дорівнює:

1—13 балів — низький рівень алкогольної залежності (симптоми імовірно психологічні, а не фізичні). Такі пацієнти потребують, насамперед, **консультування та порад**;

14—21 бал — проміжний рівень алкогольної залежності (є не тільки психологічні проблеми, а й ознаки фізичної залежності, зокрема синдром відміни). Такі пацієнти потребують **допомоги в амбулаторних умовах**;

22—30 балів — реальний рівень алкогольної залежності з ознаками фізичної залежності. Такі пацієнти потребують **спеціалізованої стаціонарної допомоги**;

31—47 балів — інтенсивний рівень алкогольної залежності. Такі пацієнти також потребують **спеціалізованої стаціонарної допомоги**.

3. Рівні надання медичної допомоги особам, що вживають алкоголь

Варіанти — первинна медична ланка, спеціалізована допомога, високоспеціалізована допомога.

Амбулаторний рівень придатний для багатьох: незначні втручання (Коротка бесіда про ризики), амбулаторна детоксикація, терапія налтрексоном [доказ А], дисульфірамом [доказ В], або терапія акампросатом [доказ С] в поєднанні зі зверненням у відповідний спеціалізований заклад для подальшого лікування.

Для застереження переважної кількості пацієнтів, які є у зоні ризику щодо зловживання алкоголем, достатньо буде провести звичайну бесіду. Коротка розповідь про шкоду алкоголю буде доречною та економічно вигідною для медичного персоналу [доказ В].

Консультації з питань підтримки щодо зменшення споживання алкоголю у поєднанні з терапією налмефеном придатні для лікування легкої та помірної алкогольної залежності.

Коротке втручання

Основними елементами короткого втручання є опитування, обговорення і консультування з метою допомоги пацієнту зрозуміти ризики вживання алкоголю. Осіб, які перебувають у зоні ризику, мотивують змінити звичку до вживання алкоголю. Якщо пацієнт не готовий обговорювати вживання ним/нею алкоголю під час цієї розмови, то йому/їй слід повідомити, що він/вона можуть звернутися по допомогу у більш зручний час. Пацієнтам також можна рекомендувати скористатися інтернет-ресурсами з додатками для самостійного спостереження за звичкою до вживання алкоголю.

Наступні візити збільшують ефективність короткого втручання [доказ В]. Кількість і частоту візитів визначають індивідуально, залежно від обсягу потрібної пацієнтам підтримки.

Принципи короткого втручання, зібрані в акронімі **FRAMES** (Brief Intervention for Substance Use) — короткочасне втручання в разі небезпечного або шкідливого вживання алкоголю):

- Зворотний зв'язок (*Feedback*) — надання індивідуальної інформації
- Відповідальність (*Responsibility*) — наголошення того, що пацієнт чи пацієнтка відповідальні за зміни

- Порада (*Advice*) — надання підтримки, потрібної для змін
- Меню (*Menu*) — запропонувати альтернативні можливості, якими можна скористатись замість вживання алкоголю
- Емпатія (*Empathy*) — демонстрація розуміння та зацікавленості
- Самооцінка (*Self-efficacy*) — підбадьорення та додавання впевненості у можливості змін.

Протягом (зазвичай 1—3) відвідувань потрібно обговорити такі обставини:

- як почувається пацієнт під час вживання алкоголю;
- проаналізувати ситуацію (кількість споживаного щотижня алкоголю, проблеми, пов'язані з алкоголем, що виникають вдома чи на роботі, можливий розвиток толерантності);
- результати лабораторних досліджень (за потреби — їх проведення);
- визначити — яку кількість алкоголю вживає пацієнт порівняно із середньостатистичним вживанням, порівняно з його/її друзями;
- вплив алкоголю на здоров'я, підвищений ризик розвитку захворювань (ожиріння, гіпертензія [доказ А], захворювання печінки, головний біль, похмілля, судоми [доказ В], безсоння, сексуальна дисфункція, нещасні випадки [доказ В]).

[**Хто отримує користь від короткого втручання?**]

Пацієнти, які перебувають у зоні ризику (або наближаються до неї за кількістю спожитого алкоголю), у яких ще немає серйозних проблем через алкоголь. Вони можуть ще не помічати надмірного вживання алкоголю або шукати спосіб його зменшити.

Пацієнти, відібрані лікарями загальної практики — сімейними лікарями в амбулаторіях або під час медичних оглядів. Лікар звертає увагу на симптоми або результати лабораторних досліджень, що вказують на алкогольну залежність, і випадки, коли проблема зі зловживанням алкоголем може спричиняти появу симптомів. Огляди в амбулаторії дають змогу провести скринінг для виявлення осіб, які зловживають алкоголем, за допомогою опитувальника (AUDIT).

Під час визначення вмісту алкоголю в крові водія потрібно повідомити його про заклад, де можна отримати професійну допомогу.

Під час невідкладних станів немає сенсу намагатись вплинути на звичку пацієнта чи пацієнтки вживати алкоголь, особливо коли він/вона перебувають у стані інтоксикації. В таких випадках краще призначити інший час для відвідування.

Проблемні п'яниці з вираженими ознаками залежності рідко отримують користь від короткого втручання. Якщо такі пацієнти не можуть зменшити споживання алкоголю, наприклад, протягом 3 місяців проведення бесід, вони мають бути спрямовані до спеціалізованих наркологічних відділень для отримання спеціалізованої та високоспеціалізованої допомоги.

Передумова для всіх зазначених процедур— немає потреби у детоксикації.

Стаціонарна допомога

В стаціонарних умовах надають послуги з детоксикації, терапії синдрому відміни та реабілітації зазвичай протягом 4—6 тижнів, іноді — довше. В умовах стаціонару пацієнту допомагають припинити вживання алкоголю протягом короткого періоду (5—12 днів).

Детоксикацію проводять у відділенні закладу **первинної медичної допомоги** та у відділеннях **спеціалізованих наркологічних закладів**.

Пацієнтів з синдромом відміни та порушеннями психіки треба лікувати в психіатричній лікарні або спеціалізованому наркологічному відділенні.

Важливою є взаємодія соціальних та медичних служб: для уникнення дублювання діяльності та запобігання ризику залишити пацієнтів без потрібної допомоги.

Пацієнти з проблемами алкозалежності часто мають психічні розлади, які потребують лікування, тому співпраця зі спеціалізованими психіатричними закладами є обов'язковою умовою.

Мотиваційна бесіда може допомогти скерувати пацієнта на лікування і реалізувати лікування. Різні методи лікування (когнітивно-поведінкова терапія, терапія, орієнтована на розв'язання проблем, психодинамічна або міжособистісна терапія) або CRA (Community Reinforcement Approach — метод підкріплення у спільноті) або 12-ступінчасті програми є раціональними альтернативами вживанню алкоголю.

При алкогольній залежності на ранній стадії або при середній тяжкості **консультування** та **моніторинг споживання алкоголю** є досить ефективними методами допомоги.

У деяких клініках та закладах використовують **різні техніки психотерапії (когнітивна, поведінкова, коротка або сімейна терапія)** та **різні комбінації інших методів лікування**, придатних для лікування алкогольної залежності.

Дезінтоксикаційні, реабілітаційні клініки забезпечують надання амбулаторної медичної допомоги особам, які зловживають алкоголем, та їхнім сім'ям. Працівники цих закладів є спеціалістами у галузі охорони здоров'я та соціальної підтримки і працюють у складі багатопрофільної команди.

Вторинна (спеціалізована) медична допомога передбачає спеціалізовані медичні послуги, що у плановому порядку та у невідкладних (екстрених) випадках надаються в амбулаторних умовах та в лікарнях.

Третинна (високотехнологічна) медична допомога передбачає діагностичні та лікувальні медичні послуги, які недоступні на рівні первинної та вторинної (спеціалізованої) допомоги, і надається з використанням високотехнологічного обладнання за скеруванням служб вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Клінічна база закладу третинної медичної допомоги передбачає її використання для проведення пріоритетних наукових досліджень та до- і післядипломної підготовки медичних працівників.

Послуги IV рівня складності — високоспеціалізована допомога (спеціалізовані клініки інститутів, вишів): інтенсивні фармакологічні інтервенції при гострій інтоксикації внаслідок вживання алкоголю.

Послуги V рівня складності — високоспеціалізована допомога (спеціалізовані клініки інститутів, вишів):

1. Індивідуалізований покроковий підбір фармакотерапевтичних та психотерапевтичних інтервенцій на засадах доказової медицини при шкідливому вживанні алкоголю.

2. Індивідуальні та сімейні консультації, динамічне спостереження з приводу алкогольної залежності на етапі формування терапевтичної ремісії.

3. Індивідуалізований покроковий підбір фармакотерапевтичних та психотерапевтичних інтервенцій на засадах доказової медицини при синдромі залежності від алкоголю.

4. Інтенсивні фармакологічні інтервенції на засадах доказової медицини при синдромі відміни алкоголю.

5. Індивідуальні та сімейні консультації та динамічне спостереження при інших проблемах, пов'язаних з наявністю в сімейному анамнезі алкогольної залежності.

Реабілітаційні центри забезпечують фізичну реабілітацію та розв'язання соціальних проблем. Метою є — забезпечити подальший перехід до нормального життя.

АА групи (групи анонімних алкоголіків) — анонімні групи, засновані алкозалежними.

Подібні групи для родичів або друзів алкозалежних осіб називають Al Anon. Групи приймають усіх алкозалежних осіб, членів їхніх сімей і друзів. Групи надають можливість обговорювати проблеми, пов'язані з алкоголем, і підтримують намагання вести тверезий спосіб життя.

4. Програма лікування

Алкогольна залежність — хронічне захворювання, прогноз якого може бути поліпшений завдяки використанню лікарських засобів та психотерапії.

Доказова медицина довела, що **ефективність лікування осіб з алкогольною залежністю достовірно збільшується при поєднанні фармакотерапії з психотерапією**. Найкращих результатів можна досягти при поєднанні фармакологічних засобів з терапією, спрямованою на контроль вживання алкоголю і запобігання рецидивів при взаємодії з сім'єю і оточенням.

Методи лікування з використанням когнітивних рамок виявилися ефективними.

Призначення налтрексону [доказ А] чи дисульфіраму [доказ В] у поєднанні із психологічною терапією поліпшують прогноз. Використання акампросату [доказ С] теж може його поліпшити. Рекомендації щодо зменшення вживання алкоголю у поєднанні з використанням налмефен-вмісних препаратів [доказ В] приводять до зменшення вживання алкоголю особами, які перебувають у стані алкогольної залежності легкого або середнього ступеня важкості.

Психологічні методи допомоги без використання фармакотерапії забезпечують терапевтичний ефект середньої сили при алкогольній залежності легкого чи середнього ступеня важкості. Безперервність допомоги та добрі терапевтичні відносини спеціалістів з лікування та пацієнта і членів його родини є суттєвими.

Налтрексон [доказ А]

Відповідно до сучасних уявлень, залежність від алкоголю розглядають як дисфункцію центрів задоволення, що розташовані у центральній нервовій системі, та яку можна виправити за допомогою використання опіїдних антагоністів.

Рекомендована щоденна доза налтрексону становить 50 мг. Завдяки варіабельній біодоступності дозу можна змінювати в межах від 25 мг до 100 мг залежно від клінічного ефекту. Налтрексон у поєднанні з психологічною терапією приводить до збільшення тривалості періоду відмови від алкоголю і зменшення кількості

рецидивів. Він також може зменшувати кількість рецидивів у випадках з їх високим ризиком розвитку. Для збільшення тривалості періоду відмови від алкоголю початкове лікування має тривати безперервно протягом потрібного періоду.

Налтрексон може спричиняти розлади функції печінки, тому рівень амінотрансфераз плазми визначають на початок лікування та потрібно перевіряти кожні 2—3 тижні. Після перших 3 місяців лікування дослідження рівня амінотрансфераз треба проводити кожні 6 місяців.

Налмефен [доказ В]

Налмефен рекомендовано пацієнтам із алкогольною залежністю у випадках, коли вживання алкоголю має високий ризик захворювань серця, без фізичних ознак синдрому відміни, а пацієнти не потребують негайної детоксикації, навіть в умовах приймання алкоголю. Таблетку потрібно прийняти у проміжок від 1 до 2 годин до очікуваного вживання алкоголю або негайно після початку його вживання. Добова доза становить 18 мг.

Рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та гамма-глутамілтрансферази у плазмі визначають до початка лікування. Якщо їхні концентрації перевищують верхню межу норми більше ніж в три рази, препарат треба використовувати з обережністю.

Єдиним протипоказанням є печінкова недостатність важкого ступеня.

Повторні дослідження АЛТ та ГГТ для перевірки функції печінки можуть бути корисними як оцінка ефективності лікування.

Дисульфірам [доказ В]

Дисульфірам пригнічує фермент альдегіддегідрогеназу. Внаслідок цього в організмі після прийняття алкоголю накопичується ацетальдегід. Це призводить до дуже неприємних системних реакцій («Антабусова реакція»), страх перед якими примушує особу відмовитись від вживання алкоголю. Реакція проявляється такими симптомами: гіперемія обличчя, гіпотензія, рефлекторна тахікардія, відчуття серцебиття, тривожність, головний біль, нудота і блювання. У тяжких випадках, коли рівень алкоголю в крові перевищує 125—150 мг/100 мл, можуть виникати дихальна недостатність, аритмія, інфаркт міокарда, недостатність кровообігу, втрата свідомості, судоми, у спорадичних випадках, якщо не надана допомога — можливий летальний кінець. Тривалість дії пероральних таблеток — 48 годин.

З обережністю дисульфірам призначають особам старше за 60 років, якщо є виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки (в стадії ремісії), ендартеріїти, залишкові наслідки порушення

мозкового кровообігу, психози на фоні приймання дисульфіраму в анамнезі.

Дисульфірам використовують для короткотривалих втручань. Призначення дисульфіраму набагато поліпшує прогноз порівняно із застосуванням тільки психологічної терапії.

Призначають пероральне застосування по 500 мг один раз на добу вранці під час їжі за індивідуальною схемою, поступово знижуючи дозу до 250 мг (пів таблетки) або 125 мг (чверть таблетки) на добу. Залежно від реакції пацієнта на лікування дозу можна підвищувати або зменшувати. Якщо наведені дози не дають клінічного ефекту, вони можуть бути подвоєні. Дисульфірам слід приймати протягом 6—12 місяців. За цей період ризик рецидиву знижується. Навіть невелика кількість вжитого алкоголю може спричинити реакцію протягом часового проміжку до двох тижнів від останнього вживання препарату. Якщо у пацієнта трапився рецидив, дисульфірам можна призначати знову.

Доведено, що підшкірні дисульфірамові імпланти є неефективними.

Особливості застосування дисульфіраму

Рівень печінкових ферментів (АЛТ плазми та ГГТ) треба вимірювати до початку лікування і кожні два тижні протягом двох місяців. Рівень лабораторних маркерів, як-от ГГТ, *MCV* та СДТ треба визначати кожні 3—6 місяців. Позитивні зміни показників також сприяють утриманню від вживання алкоголю.

Дисульфірам може спровокувати ушкодження печінки через 2—3 місяці після початку лікування. Ушкодження печінки — зворотне і зазвичай регресує після припинення лікування, проте в окремих випадках може призвести до летального кінця.

На початок лікування важливий ретельний моніторинг, адже можлива поява неврологічних чи психіатричних побічних ускладнень, а також висипів на шкірі.

Дисульфірам взаємодіє з фенітоїном, теофіліном і варфарином. Дозу цих ліків треба відповідно змінити.

Поєднане вживання з дисульфірамом метронідазолу, ізоніазиду і амітриптиліну може призвести до розвитку психозу.

Акампросат [доказ С]

Препарат не зареєстрований в Україні, але є доступним у аптечній мережі.

Препарат впливає збуджуюче на глутамінергічну нервову систему головного мозку і виявляє свою дію як антагоніст рецепторів ГАМК (γ -аміномасляної кислоти). Ефект препарату полягає у зменшенні потягу до алкоголю. Призначають для підтримувальної

терапії у пацієнтів із середнім та важким ступенем алкогольної залежності, коли період утримання від вживання алкоголю треба збільшити.

Докази ефективності акампросату — суперечливі.

Рекомендована доза становить 2 таблетки (333 мг) тричі на день регулярно. Лікування слід розпочинати відразу після проведення детоксикації, а тривати воно має щонайменше рік.

Відомі побічні дії — несуттєві; діарея спостерігається найчастіше. Решта побічних ускладнень — диспепсія, нудота, блювання і свербіж. Використання препарату не рекомендоване під час вагітності грудного вигодовування. Препарат **протипоказаний при печінковій і нирковій недостатності важкого ступеня**.

Взаємодія із іншими препаратами вивчена недостатньо. Не спостерігалось загроз від поєднання з дисульфірамом чи налтрексоном, бензодіазепінами, антидепресантами та снодійними засобами.

Інші лікарські засоби (на етапі доведення ефективності)

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) не поліпшують результати психологічної терапії при алкогольній залежності, але зменшують рівень вживання алкоголю. Схожість біологічних основ залежності та депресії визначає доцільність доведення ефективності цієї групи лікарських засобів. До того ж, 30—60 % осіб, які зловживають алкоголем, мають клінічні прояви депресії, а антидепресанти могли б їх зменшити.

Проблеми зі зловживанням алкоголем часто пов'язані із проблемами психічного здоров'я, тому важлива співпраця з фахівцями галузі психіатрії (особливо при психотичних розладах).

Снодійні ліки ефективні тільки при їх короткотривалому вживанні.

Використання препаратів для лікування тривожності (СИЗС, можливо *буспірон*) зменшує прояви тривожності у пацієнтів, які мають проблеми із вживанням алкоголю.

Оксид азоту — не ефективний для лікування алкоголізму.

Акупунктура — не покращує ефект лікування.

Топірамат є протиепілептичним препаратом, що може зменшувати відчуття задоволення від прийняття алкоголю і таким способом допомагати контролювати його вживання [доказ B].

Кветіапін може зменшувати вживання алкоголю особами, які почали зловживати ним в юному віці.

Ондансетрон (протиблювотний засіб) є антагоністом серотонінових рецепторів підтипу 5-HT₃. Він може зменшувати вживання алкоголю і бути частково ефективним у пацієнтів, які почали зловживати ним у юному віці.

Баклофен є антагоністом ГАМК-В-рецепторів і зменшує спастичність скелетних м'язів. Він може підсилювати позитивний результат при утриманні від вживання алкоголю після психологічного лікування у осіб з цирозом печінки.

Нейролептики не рекомендуються для застосування під час лікування алкогольної залежності, окрім тіаприду, галоперидолу та хлорпротиксену, ефективність яких доведена і вони включені в Протоколи лікування алкогольної залежності в США, Німеччині та Великій Британії.

Лікування синдрому відміни алкоголю

Для виникнення проявів синдрому відміни алкоголю треба вживати щонайменше 80 г/добу чистого етанолу протягом декількох днів. Важкі прояви синдрому відміни виникають після вживання етанолу у дозі понад 180 г/добу протягом одного або декількох тижнів. Симптоми виникають через 1—6 днів (найчастіше — через 3—4 дні).

Без потрібного лікування синдром відміни алкоголю з делірієм може загрожувати життю і здоров'ю пацієнта.

Лікування проводять в умовах стаціонару.

Перед початком седації потрібно виключити черепно-мозкові травми, інфекційні захворювання, діабет чи наркотичну інтоксикацію.

Фармакологічне лікування

Призначаючи фармакологічне лікування, варто скористатися оцінкою за шкалою CIWA-Ag.

Усім пацієнтам призначають 250 мг *тіаміну гідрохлориду* внутрішньом'язово (по 125 мг в кожную сідницю) щодня протягом трьох днів [доказ C]. Абсорбція вітаміну B₁ при пероральному прийманні — не вивчена.

Легкі прояви відміни (оцінка за шкалою CIWA-Ag — менше ніж 20) зазвичай не потребують використання засобів для седації. При оцінці 10—19, якщо це клінічно виправдано (наприклад, є позитивне ставлення до лікування), варто почати медикаментозну терапію.

Діазепам ефективний при важких проявах абстиненції [доказ A]. Якщо результат за шкалою CIWA-Ag ≥ 20 (≥ 12 у трьох запитаннях, де йдеться про тремор, пітливість і тривожність), — показана седація діазепамом.

Призначають приймання 20 мг діазепаму [доказ A] перорально кожні 90—120 хвилин доти, доки пацієнт спокійно не засне. Пацієнт приймає навантажувальну дозу діазепаму за менш ніж 12 годин.

Найбільш поширеною помилкою є занадто повільне прийняття діазепаму.

Якщо дихальний аналізатор визначив більше ніж 0,1 % алкоголю, початкова доза становить 10 мг. Передбачувана потрібна для седатії доза становить 80—120 мг (4—5 доз протягом 8—10 годин). Доза менша за 180 мг є ефективною у понад 90 % пацієнтів.

Пацієнтам у стані делірію можуть бути потрібні навіть більші дози. У разі потреби седативний ефект діазепаму можна підсилити, якщо застосовувати 5 мг галоперидолу перорально, особливо якщо у пацієнта є галюцинації.

Проводять корекцію дегідратації й електролітного балансу.

Виведення препарату і його активних метаболітів триває декілька днів.

Після початку лікування навантажувальною дозою потрібно спостерігати за пацієнтом протягом двох днів. Початкова доза діазепаму важлива для забезпечення сну протягом декількох наступних ночей. Якщо пацієнт страждає від проблем зі сном, йому можна призначити по 20 мг темазепаму протягом перших 5—10 ночей.

Після закінчення лікування пацієнта потрібно застерегти (бажано — письмово), що ліки негативно впливають на можливість керувати транспортним засобом протягом 5 наступних днів. Протягом цього періоду також не рекомендовано вживати алкоголь.

*Використання великих доз антипсихотиків під час лікування синдрому відміни алкоголю **не рекомендоване**, оскільки вони знижують поріг чутливості для судом [доказ A] і можуть спричинити гіпотензію [доказ D].*

Для подальшого лікування алкогольної залежності та реабілітації пацієнта скеровують до одного зі спеціалізованих наркологічних закладів на період 1—3 тижні.

Карбамазепін може бути використаний у пацієнта з судомами, якщо їх спричиняла відміна алкоголю в анамнезі; у решти — ефективність препарату є низькою.

Дегідратацію і дефіцит солей, що спостерігаються у разі відміни алкоголю легкого ступеня, коригують перорально — за допомогою збалансованих за електролітним складом напоїв або знежиреного молока. У разі відміни алкоголю важкого ступеня потрібні інфузії, до складу яких входять калій та магній [доказ D].

NB: Не призначати розчин глюкози на ранніх стадіях!

Лікарські засоби для лікування синдрому відміни алкоголю не призначають для приймання вдома без нагляду, оскільки поширені випадки поєднання приймання ліків із зловживанням алкоголем. Якщо клінічний ефект — несуттєвий або пацієнт і далі вживає алкоголь, йому варто призначити стаціонарне лікування.

Поєднаний діагноз

Термін «**поєднаний діагноз**» визначає стан, коли залежність від алкоголю або надмірне його споживання виникає у поєднанні щонайменше з одним психічним розладом, що не є прямим наслідком вживання психоактивних речовин (інтоксикація чи симптоми відміни).

Зловживання алкоголем може впливати на психічне здоров'я пацієнта різними способами. Воно може пришвидшувати розвиток психічного розладу, погіршувати його перебіг, полегшувати прояви або не впливати на психічний розлад. Взаємозв'язок між психічними розладами і зловживанням психоактивними речовинами — не завжди однаковий.

У разі поєданого діагнозу психічний розлад триватиме навіть тоді, коли пацієнт тривалий час утримується від вживання алкоголю.

Епідеміологія

Близько 40—60 % осіб з тяжким психічним захворюванням також мають розлад внаслідок вживання алкоголю протягом життя.

Близько 25—35 % осіб одночасно з тяжким психічним захворюванням зловживають алкоголем.

Зловживання алкоголем пов'язане з підвищенням ризику розвитку інших психічних станів і навпаки; одночасний перебіг двох цих розладів не може бути пояснений простим збігом обставин. Це лише свідчить про нагальну потребу комплексного підходу і сприйняття їх як єдиного цілого.

Мета

Оскільки залежність від алкоголю спостерігається серед пацієнтів, які потребують психіатричної допомоги, так само часто, як і в загальній популяції, на початку лікування таких пацієнтів варто звернути увагу на одночасне зловживання алкоголем.

Якщо у пацієнта є залежність від алкоголю та психічний розлад одночасно, найперше — потрібно з'ясувати: чи є психічне захворювання наслідком зловживання алкоголем.

Зловживання алкоголем може розвинути після діагностування психічного розладу. В такому разі найважливішим є розпізнавання рівня зловживання алкоголем і призначення потрібного

лікування так швидко, як це можливо. Лікування пацієнта з психічним розладом повинне передбачати повторні перевірки щодо вживання алкоголю.

Встановлення поєднаного діагнозу

Скринінг і розпізнавання рівня вживання алкоголю проводять так само, як і в будь-якій іншій групі пацієнтів. Якщо скринінг і оцінка зловживання проводяться тільки в осіб з ознаками вживання або про таке буде зазначено в медичній документації, чимала кількість тих, хто зловживає алкоголем, не буде виявлена. Пацієнти з недіагностованою залежністю від алкоголю часто перебувають на ранніх стадіях хвороби і могли б мати добру відповідь на лікування.

Погана відповідь на терапію психічного розладу може бути пов'язана зі зловживанням алкоголем.

Коли у пацієнта вперше діагностують і зловживання алкоголем, і психічний розлад, встановлення поєднаного діагнозу не завжди є доречним; потрібно достатньо часу для розвитку терапевтичних стосунків.

Поєднаний діагноз може бути встановлений, якщо психічне захворювання триває навіть тоді, коли вживання алкоголю припиняється на достатній проміжок часу (щонайменше чотири тижні), прояви психічного розладу були до зловживання алкоголем, а сам алкоголь не спричиняє діагностоване у пацієнта психічне захворювання.

Настанови з лікування

У разі поєднаного діагнозу зловживання алкоголем і психічний розлад треба лікувати як єдине ціле.

Найкращого результату лікування можна досягти, навіть у найскладніших випадках, коли лікування психічного розладу і зловживання алкоголем є поєднаним, приміром, якщо пацієнтом опікується той самий спеціаліст.

Для лікування обох розладів потрібний довготривалий підхід.

Щодо лікування пацієнтів із поєднаним діагнозом — доступна обмежена кількість спеціалізованих наукових даних. Важливо, щоб для лікування використовували ті ж доказові рекомендації, як і у пацієнтів з одним діагнозом. Для лікування зловживання алкоголем, окрім застосування ліків та психотерапії, використовують короткі втручання. Лікування приносить користь. Психічний розлад і зловживання алкоголем мають гірший прогноз у разі поєднаного діагнозу, ніж тоді, коли їх діагностують не одночасно. Це пов'язано з важкими симптомами, які потрібно лікувати, а не з поганою відповіддю на лікування.

Скринінг та діагностика розладів внаслідок вживання алкоголю: тести AUDIT, CAGE, Мічиганський алкогольний скринінг-тест (Michigan Alcoholism Screening Test, MAST), опитувальники CRIT (Criteria for the Diagnosis of Alcoholism); ARQ (Alcoholism Risk Questionnaire), BMAST (Brief Michigan Alcoholism Screening Test), MAC (MacAndrew Alcoholism Scale), IASI (Iowa Alcoholic Stage Index), тест Мортимера — Фількінза; опитувальник есенціально-реактивного алкоголізму; опитувальник Ландина, опитувальники ADS та SADD, тест вживання алкоголю (G. Richter); шкала для оцінки потягу до алкоголю (The obsessive compulsive drinking scale, R. F. Anton, D. N. Moak, P. K. Latham); опитувальник SBQ (The significant-other behavior Questionnaire), шкала оцінки стану відміни алкоголю CIWA-Ar; MALT — Мюнхенський алкогольний тест; тест GHO-60; тест SADQ (Severity of Alcohol Dependence Questionnaire); NIDA Quick Screen для діагностики залежності від алкоголю.

Інструкція до використання Alcohol Dependence Scale

1. Уважно прочитайте кожне запитання та варіанти відповідей. Відповідайте на запитання, зазначивши один варіант відповіді, який найбільше Вам придатний.

2. Вирази «випивати, пити», які використовуються у запитаннях, стосуються вживання спиртних напоїв.

3. Не поспішайте, часових обмежень — немає. Працюйте уважно та намагайтесь закінчити якомога швидше. Будь ласка, відповідайте на всі запитання.

Ці запитання стосуються останніх 12 місяців.

1. Скільки Ви випили в останній раз?
 - а. Достатньо, щоб «отримати кайф» чи менше
 - б. Достатньо, щоб сп'яніти
 - в. Достатньо, щоб «відключитися».
2. Чи часто у Вас буває похмілля вранці у неділю чи в понеділок?
 - а. Ні
 - б. Так.
3. Чи тремтять Ви, під час отверезіння (тремтять руки, внутрішнє тремтіння)?
 - а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Часто.
4. Чи відчуваєте Ви фізичні негаразди (наприклад, блювоту, спазми у шлунку) внаслідок приймання алкоголю?
 - а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Майже завжди, коли я випиваю.
5. Чи була у Вас біла гарячка, тобто Ви чули, бачили або відчували щось, чого насправді не було, чи відчували Ви тривогу, неспокій, крайнє збудження?
 - а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Декілька разів.
6. Коли Ви вип'єте, чи доводилось Вам спотикатися, похитуватися, ходити нетвердою ногою?
 - а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Часто.

7. Після приймання алкоголю чи відчували Ви жар та пітливість (лихоманку)?
- а. Ні
 - б. Один раз
 - в. Декілька разів.
8. Чи доводилось Вам після вживання алкоголю бачити те, чого не було в дійсності?
- а. Ні
 - б. Один раз.
 - в. Декілька разів
9. Чи впадаєте Ви в паніку від страху, що у Вас під рукою може не бути алкоголю, коли він Вам потрібен?
- а. Ні
 - б. Так.
10. Чи доводилось Вам відчувати провали в пам'яті (без втрати свідомості) внаслідок приймання алкоголю?
- а. Ні, ніколи
 - б. Іноді
 - в. Часто
 - г. Майже завжди, коли я п'ю.
11. Чи носите Ви з собою пляшку або тримаєте її під рукою?
- а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Більшу частину часу.
12. Після періоду утримання (без спиртного) чи починаєте Ви знову багато пити?
- а. Ні
 - б. Іноді
 - в. Майже завжди, коли я п'ю.
13. Чи доводилось Вам «відключитися» внаслідок приймання алкоголю в останні 12 місяців?
- а. Ні
 - б. Один раз
 - в. Більше ніж один раз.
14. Чи спостерігались у Вас судоми (припадки) після періоду запою?
- а. Ні
 - б. Так
 - в. Декілька разів.
15. Чи випиваєте Ви протягом дня?
- а. Ні
 - б. Так.

16. Чи втрачали Ви чіткість та ясність мислення після періодів тяжкого пияцтва ?
- а. Ні
 - б. Так, але тільки на декілька годин
 - в. Так, на день або два
 - г. Так, на багато днів.
17. Чи відчували Ви прискорене серцебиття внаслідок приймання алкоголю?
- а. Ні
 - б. Так
 - в. Декілька разів.
18. Чи думаєте Ви постійно про алкоголь та про те, як би випити?
- а. Ні
 - б. Так.
19. Чи доводилось Вам внаслідок приймання алкоголю чути те, чого не було в дійсності?
- а. Ні
 - б. Так
 - в. Декілька разів.
20. Чи відчували Ви дивні відчуття та такі, що лякають, коли випивали?
- а. Ні
 - б. Раз або два
 - в. Часто.
21. Чи доводилось Вам внаслідок приймання алкоголю відчувати істот, які повзають по тілу (жуків, павуків тощо), яких не було в дійсності?
- а. Ні
 - б. Так
 - в. Декілька разів.
22. Стосовно провалів в пам'яті:
- а. Ніколи не було провалів в пам'яті
 - б. Були провали в пам'яті тривалістю менше години
 - в. Були провали в пам'яті тривалістю декілька годин
 - г. Були провали в пам'яті тривалістю день або більше.
23. Чи були у Вас безуспішні спроби кинути пити?
- а. Ні
 - б. Один раз
 - в. Декілька разів.
24. Чи швидко Ви п'єте алкогольні напої (залпом)?
- а. Ні
 - б. Так.

25. Чи можете Ви зазвичай зупинитися після однієї-двох чарок (пляшок пива, келихів вина)?

- а. Так
- б. Ні.

Оцінювання проводять таким способом: *а* — відповідає 0 балів, *б* — 1 бал, *в* — 2 бали, *г* — 3 бали.

Загальний бал може бути у межах від 0 до 47.

Перша чверть — від одного до 13 балів — відповідає *низькому рівню алкогольної залежності*, коли симптоми імовірно психологічні, а не фізичні.

Друга чверть, від 14 до 21 бала, відповідає *проміжному рівню алкогольної залежності*, коли є не тільки психологічні проблеми, а й ознаки фізичної залежності, зокрема синдром відміни.

Третя чверть, від 22 до 30 балів, відповідає *реальному рівню алкогольної залежності з ознаками фізичної залежності*.

Четверта чверть, від 31 до 47 балів, відповідає *інтенсивному рівню алкогольної залежності*.

Доказові огляди DUODECIM

1. Naltrexone for alcohol dependence: Evidence review 02183. Summary: Naltrexone combined with psychosocial treatment is superior to placebo in preventing alcohol relapse and return to drinking. Рівень доказовості А. Дата оновлення 2018-01-02.

2. Disulfiram for alcohol dependence: Evidence review 00711. Summary: In alcohol dependence, supervised disulfiram appears to be effective for reducing drinking days compared with placebo. Рівень доказовості: В. Дата оновлення: 2018-01-02.

3. Acamprosate for alcohol dependence: Evidence review 00012. Summary: Acamprosate may be more effective than placebo in the management of alcohol dependence. Рівень доказовості: С. Дата оновлення: 2018-01-02.

4. Nalmefene for alcohol dependence: Evidence review 07432. Summary: Nalmefene appears to be effective in reducing alcohol consumption taken before alcohol drinking for alcohol dependence compared with placebo. Рівень доказовості: В. Дата оновлення: 2016-02-10.

5. Oral topiramate for alcohol dependence: Evidence review 04131. Summary: Topiramate (up to 300 mg per day) appears to be more efficacious than placebo in the treatment of alcohol dependence in the short-term. Рівень доказовості: В. Дата оновлення: 2018-01-02.

Список використаної літератури

1. Рекомендации по лечению алкоголизма : обзорный перевод клинических рекомендаций Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии по лечению расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя; подготовили: интернет-портал «Психиатрия & Нейронауки» и Клиника психиатрии, психотерапии и неврологии «Доктор САН». 2018. URL: <https://psyandneuro.ru/stati/guidline-alcoholism/>.

2. Alcohol interventions in secondary and further education. NICE guideline [NG135]. Published: 12 August 2019. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng135/.

3. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence. NICE guidance. Clinical guideline [CG115]. Published date: 23 February 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115>.

4. Brief Intervention for Substance Use: A manual for use in primary care: Draft Version 1.1 for Field Testing / Henry-Edwards S., Humeniuk R. E., Ali R. L. [et al.]. Geneva, World Health Organization, 2003. URL: https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/Draft_Brief_Intervention_for_Substance_Use.pdf.

5. Programme on substance abuse. Assessing the standards of care in substance abuse treatment. WHO_PSA_93.5.pdf.

6. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (Assist): Guidelines for use in primary care. World Health Organization, 2005. URL: https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/Draft_The_ASSIST_Guidelines.pdf.

7. TREATNET Quality Standards for Drug Dependence Treatment and Care Services. New York : United Nations, 2012. URL: https://www.unodc.org/docs/treatment/treatnet_quality_standards.pdf.



Boston, 1 October 2020

RE: Medical Care Protocols for Ukrainian Patients with Substance Use Disorders

To whom it may concern:

I am writing to offer my full support for the two medical care protocols:

1. Protocol of Providing Medical Care to Patients with Alcohol Addiction, and
2. Protocol of Providing Medical Care for Patients with Tobacco Smoking.

I have been working on aetiologies of substance use disorders (SUDs) for the last 25 years, with the aim to develop precision treatment for patients with SUDs. I spent the first nine years at the US National Institute on Drug Abuse and the later sixteen years at Harvard Medical School in Boston of USA. In addition, I was selected to conduct and successfully completed three Fulbright projects, all about SUDs. Therefore, I think I am familiar with the current addiction biomedical research and medicine at an international stage, and qualified to provide my personal views of these two healthcare protocols.

Both protocols state clearly the urgency of treating patients with SUDs, based on well-documented detrimental health impact and enormous economic burdens as the consequences of alcohol and tobacco abuses. In addition, the protocols have the following three impressive and excellent features. 1) Both psychotherapy and pharmacotherapy are considered. In addiction medicine, neither can be excluded from the healthcare. 2) The protocols are prepared in a rational and up-to-date way. Therapeutic mechanisms and side effects are presented, enhancing the confidence levels of the treatment. And 3) References are originated from Europe, especially Eastern Europe so that ethnicity is already considered as a potential variable in the healthcare.

I have two suggestions. One is that e-cigarettes should be considered clearly as a harmful substance as well based on recent and increasing researches, not as an alternative therapy for smoking cessation. This substance is becoming a new environmental risk, especially for adolescents. Another suggestion is that clinical trials are encouraged to develop the best-fit treatment, including combinational therapy, for the Ukrainian patients. In that regard, I would be happy to assist the clinical research in the future only if needed.

In sum, due to the widespread impact of alcohol use and smoking in the public, these two well prepared protocols deserve top priority in Ukrainian Healthcare.

Thank you for your kind attention.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Zhicheng Lin'.

Zhicheng (Carl) Lin, Ph.D.
Director, Laboratory of Psychiatric Neurogenomics
Associate Neurobiologist
Assistant Professor of Psychiatry
Fulbright Scholar, 2015-2016 Russia, in SUDs
Fulbright Specialists, 2014-2015 Moldova, 2017 Taiwan, both in SUDs

1 October 2020

Igor Linskiy, MD, PhD
Director

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences
of Kharkiv, Ukraine

Dear Professor Linskiy,

The move in Ukraine to focus on financing that is related to provision of treatment rather than to infrastructure/institutional support is a worthy one, and I offer my strong support for it.

Related to that, I have carefully reviewed the Psychiatry/Neurology Association protocols for the provision of medical care for alcohol addiction and tobacco smoking, and have several comments about their completeness and effectiveness. My standard of comparison has been similar protocols for treatment of these conditions in the United States.

The Tobacco Smoking protocol is of a very high standard, covering pharmacologic treatments for the addiction, for withdrawal, and for longer term recovery. I importantly, it describes the parallel behavioral and social interventions that need to be available in order to have a long term effect on the addiction. Without these parallel interventions and services, the pharmacologic treatment only has short term impact, followed by relapse and resumption of the addictive behavior.

The Alcohol Addiction protocol is similarly of high standard in its detailing of the medical protocol addressing the pharmacologic aspects of the addiction. However, it lacks focus on the behavioral and social aspects of the disorder. This is a significant omission, if you wish to have long term successful impact on the addiction. I would hope such additional detail can be provided. The more general point is that alcoholism is a chronic, recurring disorder. Once in place, it is generally not realistic to hope for cure, but rather for the achievement of remission. Behavioral and social interventions provide the techniques and support structure that allow the remission to be sustained.

The work you are involved in, and the commitment to providing standards of the highest quality for intervention against two of the highest prevalence disorders in the world is to be highly commended. This work is a true gift to your country.

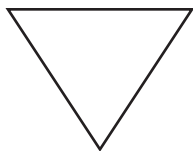
Yours sincerely,



Robert A. Zucker, Ph.D., A.B.P.P.

Active Emeritus Professor of Psychiatry, University of Michigan Medical School
Active Emeritus Professor of Psychology, University of Michigan College of Literature, Science & the Arts
Director Emeritus, University of Michigan Addiction Center
Director Emeritus, Substance Abuse Section, Department of Psychiatry, Michigan Medicine
Faculty Associate, Research Center for Group Dynamics, Institute for Social Research, University of Michigan

**ПРОТОКОЛ
третинної
(високоспеціалізованої)
медичної допомоги
при тютюнопалінні**



Укладачі:

Лінський Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»); професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (ХНУ імені В. Н. Каразіна), м. Харків

Мінко Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної та соціальної наркології ДУ «ІНПН НАМН України», професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ імені В. Н. Каразіна, м. Харків

Марута Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Кузьмінов Валерій Никифорович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Маркозова Любов Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу клінічної та соціальної наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Овчаренко Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії та наркології з офтальмологією та отоларингологією Державного закладу «Луганський державний медичний університет МОЗ України», м. Рубіжне

Рецензент:

Zhicheng (Carl) Lin, Ph.D., Director, Laboratory of Psychiatric Neurogenomics, Associate Neurobiologist, Assistant Professor of Psychiatry, Harvard Medical School

Перелік скорочень

- ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
- МКХ-10 — Міжнародна класифікація хвороб, десятий перегляд
- НЗТ — нікотинова замісна терапія
- ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень
- DSM-5 — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (Діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів, п'яте видання)
- EMA — European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
- ENSP — European Network for Smoking and Tobacco Prevention (Європейська мережа з профілактики куріння і тютюну)
- FDA — Food and Drug Administration (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США)
- FTND — Fagerström Test for Nicotine Dependence (Тест Фагерстрома на нікотинову залежність)
- NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, Велика Британія)

Вступ

Загальна мета Протоколу: сприяти впровадженню доказової бази стратегії відмови від тютюну в повсякденній медичній роботі.

Завдання:

1. Виявляти споживачів тютюну на всіх рівнях охорони здоров'я.
2. Забезпечити стандартизований підхід до оцінки тютюнової залежності, лікування і підтримання відмови від куріння серед споживачів тютюну.
3. Сприяти захисту населення від уживаного тютюну і задимлення та створенню і підтримці бездимного середовища.

Цей Протокол призначений для всіх медичних працівників, які працюють на всіх рівнях надання медичної допомоги.

Медичні працівники відіграють важливу роль в просвіті та мотивації споживачів тютюну, а також оціненні їх залежності від нікотину і наданні допомоги у відмові від куріння на первинному, вторинному (спеціалізованому — наркологічні заклади або заклади з надання допомоги залежним) та третинному рівнях (спеціалізовані інститути НАМН України та МОЗ України, відповідні кафедри вишів МОН України).

Актуальність, епідеміологія

На нашій планеті курять приблизно 1,3 мільярда людей. В Україні ні щоденно курять 42 % дорослих чоловіків і 9 % дорослих жінок; серед молоді курять 45 % юнаків і 35 % дівчат. Тютюн сьогодні є однією з основних причин хвороб і смерті в світі. Він вбиває майже 8 мільйонів осіб щороку в усьому світі, з яких близько 0,6 мільйона випадків передчасної смерті — через пасивне куріння. В Україні 85 тисяч українців щороку помирають внаслідок хвороб, спричинених курінням. Тютюновий дим містить понад 7 тисяч хімічних сполук, з яких щонайменше 250 є токсичними, а 69 спричиняють онкологічні захворювання. Тютюн може спричинити рак практично будь-якого органа в організмі людини. Більшість серцево-судинних і захворювань легень безпосередньо пов'язані з вживанням тютюну. Інші захворювання, які пов'язані з вживанням тютюну — інсульт, катаракта і периферичні судинні захворювання. Тютюнопаління є причиною близько 90 % усіх випадків смерті від раку легень в чоловіків та жінок. Фактично щороку від раку легень помирає все більше жінок, ніж від раку грудей. Близько 80 % всіх

смертей від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) спричинені курінням. Ризик захворіти на діабет у активних курців на 30—40 % вищий, ніж у тих, хто не курить. Вживання бездимного тютюну пов'язане з раком порожнини рота, стравоходу, шлунку, підшлункової залози і горла.

Вживання тютюну в період вагітності призводить до ускладнень її перебігу, до низької маси тіла малюків при народженні, до передчасних пологів, мертвонародження і вроджених дефектів. Вдихання вторинного тютюнового диму — шкідливо і небезпечно для здоров'я населення і особливо небезпечно — для дітей. Це збільшує ризик серйозних респіраторних захворювань у дітей, як-от напади астми, і захворювань нижніх дихальних шляхів та інфекцій середнього вуха. Пасивне куріння спричинює рак легенів і ішемічну хворобу серця у дорослих, що не курять. Тютюновий дим, який видихає курець, містить ті самі шкідливі речовини.

Усі види сигарет шкідливі однаково. Під час куріння так званих «легких» та ароматизованих сигарет курці, зазвичай, затакуються глибше. Відповідно, кількість шкідливих речовин та канцерогенів, які потрапляють до легень, є ще більшою. Крім того, в більшості «легких» сортів сигарет — високий вміст смол.

Поширеність щоденного куріння останніми роками в Україні істотно зменшилась. Зокрема, 2005 року щоденно курили 62 % чоловіків (від 15 років і старші), а 2015 — вже 42 %. Кількість жінок-курців скоротилася майже вдвічі — з 17 % до 9 %.

Водночас, за даними ВООЗ та МОЗ України, якщо молодь віком 12—17 років віку курить, то ймовірність вживання ними героїну — у 12 разів, а кокаїну — у 51 раз вища, ніж у тих, хто не курить. Важливо, що 62,5 % курців хочуть позбутися цієї залежності, а близько 40 % — намагаються кинути. Однак більшість частини курців потрібно декілька спроб, а також допомога рідних і фахівців.

1. Прототипи (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

1. Smoking and tobacco. All NICE products on smoking and tobacco. Includes any guidance, NICE Pathways and quality standards.

2. Guidelines for treating tobacco dependence. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP). Brussel, Belgium 2016.

3. NICE public health guidance 10: Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities, 2011.

4. NICE Public Guidance 10, Smoking Cessation Services: Implementation Advice, 2008. PH010.

5. Manfredi C., Chol Y. I., Warnecke R., Saunders S., Sullivan M. Dissemination strategies to improve implementation of the PHS smoking cessation guideline in MCH public health clinics: experimental evaluation results and contextual factors. *Health Education Research*. 2011; 26(2): 348–360.

6. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / Barua R. S., Rigotti N. A., Benowitz N. L. [et al.]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Dec, 72 (25): 3332–3365.

7. Guidelines for implementation Article 5.3; Article 8; Articles 9 and 10; Article 11; Article 12; Article 13; Article 14 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2011.

8. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med*. 2008 Aug; 35(2): 158–176.

9. Первинна медична допомога при припиненні вживання тютюнових виробів. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2012 (рекомендовано Наказом Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 601), перегляд 2015.

10. Стандарти первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів 2012 (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 601), перегляд 2015.

11. Stop smoking interventions and services NICE guideline [NG92] Published date: 28 March 2018.

12. The New Zealand Guidelines for Helping People to Stop Smoking, 2014.

Додаткові докази з інших джерел:

13. Anzack J. D., Nogler R. A. Tobacco Cessation in Primary Care: Maximizing Intervention Strategies. *Clinical Medicine & Research*. July 1, 2003, vol. 1 no. 3 201–216. (2003).

14. Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings: Public Health Intervention Guidance no. 1. (2006).

15. Treating Tobacco Use and Dependence Guidelines U.S. PHS Clinical Practice Guideline Provides Roadmap on Treating Tobacco Use. 2008.

16. Hoogendoorn M., Feenstra T. L., Hoogenveen R. T., Rutten-van Mülken M. P. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*. 2010; 65 (8): 711–718.

17. Hodgson D. B., Saini G., Bolton C. E., Steiner M. C. Thorax in focus: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2012; 67(2): 171–176.

18. Ford E. S., Mannino D. M., Zhao G., Li C., Croft J. B. Changes in Mortality Among US Adults with COPD in Two National Cohorts recruited from 1971—1975 and 1988—1994. *Chest*. 2012; 141(1): 101–110.

19. Christenhusz L. C., Prenger R., Pieterse M. E., Seydel E. R., van der Palen J. Cost-effectiveness of an Intensive Smoking Cessation Intervention for COPD Outpatients. *Nicotine Tob Res*. 2012 Jun; 14(6): 657–63.

20. The European Union conference on chronic respiratory disease: purpose and conclusions / Decramer M., Sibille Y., Bush A. [et al.]. *Eur Respir J*. 2011; 37(4): 738–742.

21. Cornuz J., Pinge C., Gilbert A., Paccaud F. Cost-effectiveness analysis of the first-line therapies for nicotine dependence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59(3): 201–6.

2. Основні відомості про ефекти тютюну та нікотину, класифікація тютюнопаління відповідно до МКХ-10 та DSM-5

Тютюнопаління (або **куріння**) — набута шкідлива звичка вдихання диму тліючого висушеного листа тютюну. Найважливішим компонентом тютюнового диму є нікотин — психоактивна речовина, що є стимулятором центральної нервової системи. Регулярне вживання нікотину спричинює тютюнову залежність. Безпосередніми ефектами введення нікотину є тахікардія, гіпертонія, прискорене дихання, гіперглікемія, поліпшена пам'ять, підвищена концентрація уваги і пригнічення апетиту. Тривале і часте куріння тютюну завдає істотної шкоди здоров'ю курців, людей, що їх оточують, але не курять, і тварин.

Особливостями, що посилюють потенціал звикання до тютюнових виробів, є «корисні» властивості нікотину, зміцнення поведінкової звички «з рук — до рота», відсутність соціальної підтримки для відмови від куріння, легкий доступ до тютюнових виробів та соціальне прийняття тютюнових виробів. Ще одним чинником, який підсилює звикання до нікотину, є біоінженерія тютюнових компаній, які додають аміак до тютюну для полегшення засвоєння та біодоступності нікотину.

Нікотинова залежність — розлад поведінки, що полягає в залежності від нікотину. Найпоширенішим способом вживання нікотину є тютюнопаління.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10), нікотинова залежність (тютюнопаління) належить

до рубрики «Розлади психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин» й класифікується під кодом **F17 — Розлади психіки та поведінки внаслідок вживання тютюну**. Відповідно всі загальні критерії гострої інтоксикації, шкідливого вживання, синдрому залежності, синдрому відміни стосуються і тютюнопаління (F17.0 — F17.4).

Людину вважають залежною від нікотину (F17.2), якщо він/вона має історію хронічного споживання з такими характеристиками: зловживання наркотичною речовиною, подальше самовведення речовини, незважаючи на передбачувані негативні наслідки, висока толерантність до речовини і демонстрація симптомів відміни, що проявляються під час спроби кинути її вживати.

Синдроми залежності належать до групи фізичних, психологічних, поведінкових і когнітивних проявів, в яких вживання речовини (зокрема тютюну) стає пріоритетом для певної особи, що негативно впливає на інші принципи поведінки, які в минулому мали більше значення для цієї людини.

У **DSM-5** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — Діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів, п'яте видання) тютюнопаління має новий термін — "Tobacco Use Disorder" — Розлад, пов'язаний з вживанням тютюну. Цей діагноз встановлюють особам, які залежать від наркотичного нікотину через вживання тютюнових виробів.

Синдром відміни нікотину

Введення нікотину в організм, переважно через вдихання, призводить до нікотинової залежності, і навпаки — коли людина, що залежна від нікотину, припиняє його вживати, спостерігається синдром відміни. Період напіввиведення нікотину становить близько двох годин. Нікотин спричинює симптом відміни після припинення вживання, що настає приблизно через годину після останньої дози. Симптоми відміни спричинюються раптовою зупинкою постачання нікотину і виявляються в перші 4—12 годин після припинення куріння. Симптоми охоплюють: гостру/неконтрольовану потребу у курінні (потяг до нікотину); дратівливість/агресію/гнів; занепокоєння; збуджений стан; втому; підвищений апетит; труднощі з концентрацією уваги; депресію; головний біль; пробудження у нічний час; легке запаморочення/затьмарення.

Ці симптоми у різних осіб варіюють за інтенсивністю: деякі курці почувуються набагато гірше, ніж інші. Всі ці прояви мають тимчасовий характер, досягаючи максимальної інтенсивності в перші 24—72 години, важко переноситься протягом

перших 2 тижнів, і зменшуються протягом наступних 3—4 тижнів. Приблизно у 40 % пацієнтів симптоми можуть тривати довше ніж 3—4 тижні.

DSM-5 як критерії синдрому відміни від тютюну зазначає будь-які чотири з таких, що виникають через брак нікотину — пригнічений настрій, безсоння (брак сну), дратівливість, розчарування, гнів, тривога, потяг, труднощі з концентрацією уваги, неспокій, зниження частоти пульсу і підвищений апетит або збільшення маси тіла. Ці симптоми не повинні бути проявами будь-якого іншого загального стану здоров'я або захворювання.

Цей стан має супроводжуватися кваліфікованою медичною допомогою та психологічною підтримкою. Отже, найкраща стратегія, що рекомендують усі керівні принципи щодо припинення куріння з метою лікування нікотинової залежності, полягає у поєднанні медикаментозного лікування з психологічною терапією, зокрема поведінковою психотерапією.

3. Програма діагностики тютюнопаління

Симптоми розладу внаслідок вживання тютюну

Відповідно до DSM-5, є три критерії з 15 допоміжних ознак, чотири з яких — специфікатори, для діагностики розладу вживання тютюну.

Вживання тютюнових виробів протягом більше року призвело до принаймні двох із таких ознак:

А. Споживається більша кількість тютюну протягом більш тривалого періоду, ніж передбачалося:

1. Невдалі спроби кинути або зменшити споживання тютюну.
2. Надмірна кількість часу на придбання або споживання тютюнових виробів.
3. Потяг до тютюну.
4. Невиконання обов'язків та зобов'язань через вживання тютюну.
5. Постійне вживання, незважаючи на несприятливі соціальні чи міжособистісні наслідки.
6. Звуження соціальної, професійної або рекреаційної (відпочинок, оздоровлення, спорт, фізкультура, туризм, розваги) діяльності на користь вживання тютюну.
7. Вживання тютюну в небезпечних ситуаціях.
8. Подальше вживання, незважаючи на усвідомлення фізичних або психологічних проблем, безпосередньо пов'язаних із вживанням тютюну.

В. Толерантність до нікотину, на яку вказують:

9. Потреба в усе більших дозах нікотину, щоб отримати бажаний ефект. Помітно зменшений ефект від вживання однакової кількості нікотину.

С. Симптоми відміни після припинення споживання:

10. Поява типових симптомів абстиненції, пов'язаних з нікотинном.

11. Для полегшення симптомів відміни приймається більше нікотину або замісних препаратів.

Клініцист може також додати такі специфікатори:

12. Дострокова ремісія — відмова від вживання тютюнових виробів протягом 3—12 місяців.

13. Тривала ремісія — немає споживання тютюнових виробів протягом понад 12 місяців.

14. На підтримувальній терапії — наприклад, трансдермальний нікотин.

15. У контрольованому середовищі — наприклад, у лікарні чи виправному центрі, де куріння заборонено.

Оцінка тютюнової залежності

Діагностику тютюнової залежності можна здійснювати відповідно до визначення ВООЗ та МКХ-10.

Тютюнову залежність визначають, коли є принаймні три із семи критеріїв, якщо вони наявні протягом останніх 12 місяців:

- сильне бажання курити;
- труднощі з контролем кількості сигарет, що викурює;
- симптоми відміни при зменшенні або спробі кинути курити тютюн;
- подальше споживання, незважаючи на очевидні шкідливі наслідки;
- пріоритет куріння над іншими видами діяльності;
- висока толерантність;
- фізичні симптоми відміни тютюну.

Діагностика тютюнопаління насамперед базується на діагностичних критеріях розладів внаслідок вживання тютюну, наведених в чинній в Україні МКХ-10.

Найважливішою метою діагностики нікотинової залежності є визначення ступеня залежності, для чого розроблено багато методик. Одна з таких полягає у тому, щоб поставити пацієнту таких три запитання:

1. Чи викурюєте Ви понад 20 сигарет щодня?
2. Чи курите Ви протягом перших 30 хвилин після пробудження?

3. Чи відчували Ви сильний потяг до паління або синдром відміни під час попередньої спроби кинути курити?

Якщо на всі три запитання отримано ствердну відповідь, це є свідченням високого ступеня нікотинової залежності.

Тютюнову залежність можна оцінити за допомогою низки критеріїв. Вони охоплюють частоту куріння і кількість споживаного тютюну; біохімічні маркери (рівень котиніну в слині) і самооцінку вживання тютюну.

У практичній діяльності залежність від нікотину/сигарет переважно оцінюють за допомогою **тесту Фагерстрома** на нікотинову залежність (FTND), який дає змогу не тільки виявити чи є залежність, а й оцінити за підсумковим балам рівень нікотинової залежності — низький, середній або високий. Тест Фагерстрома (Fagerström) на нікотинову залежність — стандартний інструмент для оцінки ступеня залежності від нікотину. Чим вища оцінка, тим вищий рівень нікотинової залежності у певної особи.

Тест Фагерстрома на нікотинову залежність (коротка версія)

| | Бали | | | |
|--|-----------------|--------------------------|----------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1. Як скоро після прокидання Ви викурюєте першу сигарету? | Через годину | Від пів години до години | Від 6 до 30 хв | Через 5 хв або менше |
| 2. Чи Вам важко утриматися від куріння у місцях, де це заборонено (наприклад, у церкві, бібліотеці, кінотеатрі)? | Ні | Так | | |
| 3. Від якої сигарети Ви найбільше не хотіли б відмовитися? | будь-якої іншої | першої вранці | | |
| 4. Кілька сигарет Ви викурюєте на день? | ≤ 10 | 11—20 | 21—30 | ≥ 31 |
| 5. Чи курите Ви частіше протягом першої години після прокидання, ніж протягом усього дня? | Ні | Так | | |
| 6. Чи курите Ви, коли хворий і лежачи у ліжку? | Ні | Так | | |

Якщо сума балів дорівнює 0—4 — низький; 6—7 — високий; 8—10 — дуже високий рівень нікотинової залежності; 7 або більше — досить важкі симптоми синдрому відміни, споживачу важче кинути.

Рівень нікотинової залежності можна використовувати, розроблюючи програми лікування пацієнта.

Аналіз попередніх спроб кинути курити

Минулий досвід відмови від куріння характеризується високою прогностичністю щодо майбутніх спроб кинути курити і може бути використаний як настанова для будь-якого лікування. Рекомендується оцінювати кількість спроб кинути курити у минулому; найтриваліший період відмови від куріння; чи було попереднє лікування, спрямоване на припинення куріння, та з чого складалося лікування; будь-яку історію синдромів відміни; будь-які фактори ризику рецидиву; позитивні ознаки за період утримання від куріння.

Ці характеристики важливі для прогнозування успіху лікування або факторів ризику невдачі, а також дотримання лікування та здатності пацієнта подолати залежність.

Мотивація кинути курити

Усі медичні працівники повинні оцінювати мотивацію курця кинути курити. Є безліч методів, які можна використовувати для цього.

Наприклад, мотивація може бути оцінена за відповідями на прямі запитання, зокрема і такі: Ви хочете кинути курити (в цей час)? Якщо Ви вирішили кинути курити, наскільки ви впевнені, що досягнете в цьому успіху? Через які причини Ви хочете кинути курити? Наскільки важливо для Вас кинути курити?

Зазвичай готовність курця до змін оцінюють за допомогою запитання: «Що Ви думаєте про те, щоб кинути курити безпосередньо тепер?» Варіанти відповіді: а) я хотів би кинути протягом найближчих 30 днів, б) я хотів би кинути протягом найближчих 6 місяців, в) я не планую відмовлятися від куріння протягом наступних 6 місяців.

Незалежно від готовності або мотивації пацієнта кинути курити, лікування з припинення куріння має бути ініційоване лікарем для всіх пацієнтів, які вживають тютюн.

Лабораторна діагностика тютюнової залежності

Тютюнову залежність можна також оцінювати за допомогою біохімічних лабораторних тестів для визначення біомаркерів впливу тютюнового диму, як-от концентрація окису вуглецю в повітрі, що видихається, і рівня котиніну (метаболіт нікотину).

Нікотин має досить короткий період напіввиведення (2 години), а його концентрація в плазмі і сечі істотно залежить від функції нирок і не є постійною протягом доби. З цієї причини рівень нікотину є неінформативним, а особливе значення має визначення

його метаболітів — насамперед, котиніну, який характеризується більш тривалим періодом напіввиведення (18—20 годин), а його концентрація менш схильна до добових коливань. На відміну від нікотину, виділення котиніну в сечу не залежить від рН і об'єму сечі. Крім того, концентрація котиніну в сечі в 4—6 разів перевищує його концентрацію в крові або слині, що дає підставу вважати дослідження сечі найбільш чутливим аналізом визначення котиніну. Це особливо важливо при споживанні малих доз тютюну (нікотину).

Отже, саме **завдяки визначенню котиніну** стало можливим **оцінити важкість нікотинової залежності**, а також **рівень споживання тютюну (нікотину)**. І саме ці показники суттєво впливають на процес лікування від нікотинової залежності, адже вони дають змогу своєчасно вносити корективи в лікування, роблячи його максимально легким для пацієнтів і водночас — максимально ефективним для них.

4. Чинники ризику розвитку тютюнопаління

Чинники ризику розладу вживання тютюну охоплюють низький рівень доходу, низький рівень освіти та наявність таких розладів: синдром дефіциту уваги та гіперактивність, розлад поведінки, депресивний розлад, тривожні розлади, розлади особистості, психотичні розлади та інші розлади внаслідок вживання психоактивних речовин. Є також генетичний компонент розладу вживання тютюну.

Чому люди курять, але не кидають?

Нікотин, хімічна речовина, що міститься в тютюні, спричинює сильну залежність і ускладнює припинення вживання тютюну. Ця властивість нікотину робить його схожим за впливом на героїн і кокаїн. Нікотин швидко всмоктується в кров через 10 секунд після потрапляння в організм досягає головного мозку, активує шляхи винагороди — схеми мозку, що регулюють почуття задоволення. Дослідження показали, що нікотин збільшує рівень дофаміну в ланцюгах винагороди, створюючи відчуття задоволення й енергії. Однак гострі ефекти нікотину швидко розсіюються, як і пов'язане з ним почуття задоволення, яке змушує курця і далі вживати тютюн та поступово збільшувати дози для підтримки приємних ефектів і запобігання ознак відміни або зменшення куріння.

Найважливішою особливістю нікотинової залежності є сильне бажання відчутти фармакологічний вплив нікотину й уникнути

можливих наслідків синдрому відміни та пов'язаних проявів, як позитивних (нікотин зумовлює психоактивну стимуляцію), так і негативних (відсутність нікотину призводить до дискомфорту). Кожна вжита сигарета негайно зменшує потяг, але також знижує чутливість нікотинових рецепторів і збільшує їх кількість, таким способом підвищуючи потяг до наступної сигарети. Ця стимуляція, спричинена споживанням тютюну, зумовлює його хронічний характер. Під час фази ініціювання тютюнової залежності курець має збільшувати кількість введеного нікотину, щоб відтворити відчуття такої ж інтенсивності. Після початкового періоду адаптації курцю потрібна індивідуальна доза нікотину, щоб підтримувати нейтральне самопочуття і не відчувати симптомів відміни. Така морфологічна адаптація відбувається в центральній нервовій системі і відповідає розвитку власне залежності.

Нікотин справляє збуджувальний ефект на нервову систему. Розслаблення, якого очікують курці, може зумовлювати не власне нікотин, а саме процес куріння. Кілька хвилин, протягом яких викурюють сигарету, дають змогу зібратися з думками, відволіктися та заспокоїтися. Проте, краще в цьому допоможе прогулянка на свіжому повітрі або чашка теплого чаю.

Соціальні контакти і ситуації, пов'язані з певним повсякденним розкладом, можуть посилити вживання тютюну. З часом така поведінка стає «нормою» в повсякденному житті.

5. Програма лікування

Підходи до припинення куріння

Ключовими компонентами успішного припинення тютюнокуріння (ремісії) є комбінування терапевтичної підготовки, поведінкової підтримки та фармакологічної терапії. Підготовка споживачів тютюну, мотивація кинути курити, нікотинова залежність, вік, супутні захворювання і численні особисті чинники впливатимуть на шанси досягнення успіху.

Терапевтична підготовка полягає у роз'ясненні пацієнтові:

- особливостей тютюнової залежності як захворювання;
- причин закурювання сигарети;
- наслідків куріння для здоров'я;
- переваг відмови від куріння;
- особливостей лікування тютюнової залежності;
- управління хронічною тютюновою залежністю, щоб запобігти рецидивам.

Поведінкова підтримка

- Визначить поведінкові причини куріння, довгострокові та безпосередні чинники стимулювання куріння.

- Підвищить мотивацію кинути курити і зменшить побоювання щодо можливості кинути і стати не курцем.

- Навчіть, як впоратися з емоціями.

Усі лікарі та інші медичні працівники повинні рекомендувати відмову від куріння кожному пацієнту, який курить та мають бути надзвичайно переконливими, пропонуючи лікування. Курців із супутніми захворюваннями і пацієнтів з тютюновою залежністю треба повідомити про ризик подальшого вживання тютюну та порадити негайно кинути курити. Є докази, відповідно до яких медична консультація істотно підвищує рівень готовності до відмови від куріння (**рівень доказовості А**).

Стратегія «5А»

У клінічних умовах для розв'язання проблеми вживання тютюну рекомендується використання п'яти таких стратегій:

Ask — Запитайте всіх пацієнтів про статус куріння;

Advice — Надайте пораду — проконсультуйте пацієнтів, які курять, щоб вони могли кинути курити;

Assess — Оцініть готовність пацієнта кинути курити;

Assist — Допоможіть у спробі кинути курити, включно з наданням поведінкової консультації та рекомендації стосовно лікарських засобів для боротьби з нікотиновою залежністю першої лінії; та

Arrange — Організуйте супровід.

В сучасній практиці найчастіше, залежно від статусу куріння пацієнта (нерегулярний курець, щоденний курець або колишній курець) і мотиваційної налаштованості, відзначають різні ситуації, для кожної з них запропоновано певні підходи:

1. Для осіб, що вживають тютюн і хочуть кинути курити на момент оцінки, рекомендується негайно надати фармакотерапію і когнітивно-поведінкове консультування. Надання допомоги пацієнтам, які готові кинути курити, полягає у встановленні дати припинення і підготовки пацієнта до цієї дати. Дата повного припинення має надзвичайно важливе значення для успіху. Куріння 0—1 сигарети на день/тиждень протягом перших двох тижнів має дуже високу прогностичну значущість. Крім того, треба забезпечити матеріалами для самопомоги (буклети, листівки, інструкції, матеріали ЗМІ, телефонні лінії допомоги, комп'ютерні/інтернет-програми, громадські програми тощо), порадами та замісною нікотиновою терапією. Контракт щодо припинення куріння може бути корисним для визначення дати припинення, і пацієнт просто повинен сказати: «Я розумію, що відмова від куріння є найкращою справою, яку я можу зробити для свого здоров'я, і що мій лікар наполегливо рекомендував мені кинути курити».

2. Для осіб, що вживають тютюн і не хочуть кинути курити на момент оцінки, рекомендується використовувати стратегію мотиваційного інтерв'ю, щоб сприяти припиненню куріння або формуванню мотивації, спрямованої на прискорення прийняття рішення про припинення куріння щонайшвидше, як тільки це можливо у найближчому майбутньому. Метааналіз рандомізованих досліджень показав, що порівняно з короткою консультацією або стандартним лікуванням мотиваційне інтерв'ю підвищило показники припинення куріння за 6 місяців приблизно на 30 %. Показники припинення куріння в двох дослідженнях за участю терапевтів-консультантів (які отримали не менш як дві години навчання) становили близько 8 % у разі мотиваційного інтерв'ю порівняно з 2 % у разі надання короткої консультації або стандартного лікування. Крім того, показники припинення куріння були вищими, якщо курці отримали два або більше сеансів консультування, а не один сеанс, та якщо тривалість сеансів становила більше ніж 20 хвилин.

Мотивація для відмови від куріння є вирішальною під час вибору терапевтичного методу для лікування тютюнової залежності. Деякі фахівці вважають, що найкраще надавати лікування тільки мотивованому пацієнту, але багато фахівців тепер підтримують відмову від куріння без будь-яких вступних бесід. З точки зору громадської охорони здоров'я, набагато ефективнішою є реалізація стратегії, коли лікування отримують усі залежні від тютюну курці незалежно від їх мотивації, аніж лікування тільки невеликої частини курців, мотивованих кинути курити, оскільки немає явних неуспіхів щодо припинення куріння у тих осіб, які спочатку були невмотивованими, якщо лікар допомагає курцеві кинути курити.

Курців варто систематично виявляти при будь-якому контакті з медичним працівником, незалежно від того, чи пов'язана консультація пацієнта із хворобами, що зумовлені тютюнокурінням. Найкраща нагода для цього — випадкові відвідування або щорічні медичні огляди. Всі лікарі, незалежно від їх спеціальності, повинні використовувати будь-які нагоди для виявлення курців і організації терапії для припинення куріння.

Стратегія «5R»

Стратегія консультування «5R» фокусується на персональних актуальних причинах кинути курити, ризиках, пов'язаних з триванням куріння, винагородах у зв'язку з відмовою від куріння і перешкодах для успішного припинення куріння, з повторенням консультування під час відвідувань протягом періоду подальшого спостереження. Стратегія «5R», у разі коли її **застосовують до курця**,

що не готовий негайно припинити курити, складається з таких компонентів: *Relevance* — актуальність, *Risks* — ризики, *Rewards* — винагороди, *Roadblocks* — перешкоди, *Repetition* — повторення.

Модель 5R — це модель, що ґрунтується на доказах для медичних працівників, які можуть бути використані під час спілкування зі споживачами тютюну.

Втручання спрямовано на те, щоб спонукати медичних працівників та інший персонал виявляти споживачів тютюну та запропонувати їм ресурси, послуги і програми, що допомагають кинути курити. Реалізація моделі 5R потребує змін в способах надання медичної допомоги при тютюнопалінні. Наприклад, мають бути створені програми для регулярного виявлення споживачів тютюну і відстежування вживання тютюну пацієнтами та збирання потрібних даних для моніторингу ефективності послуги з припинення куріння:

Актуальність. Під час заохочення пацієнтів кинути курити будьте якомога більш конкретним, вказуючи, чому кинути курити — доречно. Мотиваційна інформація має найбільший вплив, якщо вона стосується хвороби пацієнта, стану або ризику, сімейної або соціальної ситуації (наприклад, є діти у сім'ї), проблем здоров'я, віку, статі та інших важливих характеристик пацієнта.

Ризики. Лікар повинен виявити разом з пацієнтом обговорити потенційні негативні наслідки від вживання тютюну. Клініцист повинен підкреслити, що куріння легких сигарет або інших форм вживання тютюну (наприклад, бездимний тютюн, сигари і трубки) не усуває ці ризики. *Гострі ризики:* задишка, загострення астми, шкода для вагітності, імпотенція, безпліддя, підвищення в сироватці крові рівня окису вуглецю. *Довгострокові ризики:* інфаркт міокарда, інсульт, рак легень та інші онкологічні захворювання (рак гортані, порожнини рота, глотки, стравоходу, підшлункової залози, сечового міхура, шийки матки), хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний бронхіт і емфізема легень), довгострокова непрацездатність та потреби в інтенсивній допомозі. *Екологічні ризики:* підвищений ризик розвитку раку легень і серцевих захворювань у подружжя; більша кількість курців через залучення дітей курців; підвищений ризик низької маси тіла дитини при народженні, синдрому раптової дитячої смерті, бронхіальної астми, захворювання середнього вуха та інфекцій дихальних шляхів у дітей курців.

Винагороди. Лікар повинен запитати пацієнта про потенційну користь від поліпшення здоров'я: їжа — смачніша; поліпшення запахів; економія грошей, краще самопочуття, дім, машина, одяг, свіжий подих, немає проблеми з відмови від тютюнопаління;

хороший приклад для дітей, здорові діти; не потрібно турбуватися про вплив куріння на інших, почуватися і працювати (фізично) — краще; зменшення зморшок та старіння шкіри.

Бар'єри. Лікар повинен запитати пацієнта про бар'єри та перешкоди на шляху припинення та зазначити методи лікування (розв'язання проблем, фармакотерапія), які можуть усунути бар'єри. Типові бар'єри можуть охоплювати: усунення симптомів, страх перед невдачею, збільшення маси тіла, відсутність підтримки, депресія, задоволення від тютюну.

Повторення. Мотиваційне втручання слід повторювати щоразу невмотивованим пацієнтам в клінічних умовах. Курцям, які не змогли кинути курити при попередніх спробах, потрібно сказати, що велика частина людей роблять повторні спроби кинути курити, перш ніж вони досягнуть успіху.

Лікарські засоби

Оскільки куріння є хронічним захворюванням, це змушує вдаватися до терапевтичного втручання з декількома компонентами, серед яких фармакотерапія має вирішальне значення. Для відмови від куріння передбачені дві категорії лікарських засобів: першої та другої лінії. Виявилося, що лікарські засоби першої лінії є ефективними в лікуванні тютюнової залежності, мають вищий рівень безпеки й схвалені Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA). Лікарські засоби першої лінії мають бути першим вибором для будь-якого лікаря під час лікування нікотинової залежності. Три категорії лікарських засобів, схвалені для лікування тютюнової залежності, вважають терапією *першої лінії*: НЗТ, вареніклін і бупропіон.

Друга лінія лікарських засобів: цитизин, норттриптилін і клонідин. Цитизин — частковий антагоніст рецепторів нікотину (схвалений з цієї метою у країнах Східної Європи). Трициклічний антидепресант норттриптилін і гіпотензивний препарат клонідин зареєстровані в багатьох країнах, але не як лікарські засоби для боротьби з курінням. Друга лінія лікарських засобів, рекомендованих для припинення куріння, — це препарати з доведеною ефективністю, але меншою, ніж у лікарських засобів першої лінії, або тому, що вони не схвалені ЕМА для лікування тютюнової залежності, або тому, що їх вважають такими, що мають більше побічних дій, ніж лікарські засоби першої лінії. Зазвичай їх рекомендують, коли препарати першої лінії не можуть бути використані з різних причин (немає ефективності, протипоказання тощо). Протягом кількох останніх років був досягнутий істотний прогрес щодо

підвищення ефективності і успіху у боротьбі з курінням. На додаток до монотерапії препаратами, використовуваними для відмови від куріння, можна використовувати поєднання різних видів фармакотерапії.

Було продемонстровано, що додаткові стратегії, як-от збільшення строку терапії, регулювання дозування для уникнення побічних дій і одночасне призначення кількох медичних препаратів — підвищують ефективність такої терапії.

Рекомендується, щоб лікування вживання тютюну підтримувалося як фармакологічними засобами з метою полегшення фізичних симптомів, так і поведінковою терапією, спрямованою на усунення повсякденних звичок і тригерів, пов'язаних з вживанням тютюну певною особою.

Лікування за допомогою нікотинової замісної терапії

Показання. НЗТ пропонується як терапія першої лінії для припинення куріння у користувачів тютюну, мотивованих і не мотивованих бажанням кинути курити; крім того, це — продукт, який можна застосовувати для зниження рівня поширеності куріння, коли відмова — неможлива або заперечується курцем.

Механізм дії. Нікотин, який надходить з тютюновим димом чи поглинається, і нікотин, який надходить з НЗТ, — той самий нікотин, але кінетика надходження його в мозок цілком відрізняється, радикально змінюючи ефект.

НЗТ має дві мети: стимулювання рецепторів нікотину для усунення потягу та інших синдромів відміни — безпосередня дія; зменшення кількості нікотинових рецепторів — цей процес триває протягом декількох тижнів і зменшує залежність від тютюну.

НЗТ забезпечує надходження нікотину в мозок набагато повільніше, ніж сигарети, не створюючи пікових навантажень. Засоби НЗТ стимулюють рецептори нікотину, зменшуючи або усуваючи потребу в нікотині, таким способом приводять до поступового зменшення кількості рецепторів, яка повернеться до нормально-го рівня після трьох місяців НЗТ. Однак ці структури зберігають пам'ять куріння і кількість рецепторів може дуже швидко збільшитися на клітинній мембрані у разі поновлення куріння: отже, тютюнова залежність є хронічним захворюванням, схильним до рецидиву.

НЗТ доступна у формі трансдермальних засобів (пластири), пероральних засобів — жувальна гумка (інші форми — пастилки, таблетки для сублінгвального застосування, інгалятор), а в деяких країнах — у формі назального спрею. Порівняно з колишнім

часом межі дозування стали ширше, фіксоване дозування використовують мало і переважно застосовують комбінації пластиру та пероральних препаратів нікотинозамісної терапії для підвищення дози нікотину з наближенням до рівня нікотину, який отримувався від сигарет.

Ефективність НЗТ не є цілком незалежною від інтенсивності додаткової підтримки курця — чим вона більше, тим більше користі, але навіть якщо немає будь-якої підтримки, — замітники нікотину є ефективними.

Кокранівська асоціація продемонструвала, що поєднання нікотинового пластиру з пероральними формами є більш ефективним, ніж використання одного типу замітника нікотину. НЗТ можна застосовувати, поєднуючи пероральні і трансдермальні форми; а також в поєднанні з бупропіоном чи нортриптиліном.

Але не рекомендується застосовувати НЗТ у поєднанні з варенікліном для припинення куріння, насамперед тому, що НЗТ має дію, аналогічну дії тютюну, а вареніклін її блокує; у пацієнтів, які не припиняють курити сигарети після 2—6 тижнів монотерапії із застосуванням варенікліну, немає протипоказань до заміни цих сигарет на НЗТ. Дані найновіших клінічних досліджень показують, що поєднання НЗТ і варенікліну може бути корисним, проте результати є неоднозначними.

Ризики ніотинової замісної терапії

НЗТ може спричиняти побічні дії, як-от алергічні реакції зазвичай доброякісні. Іноді у разі виникнення побічних дій буває важко дізнатися, чи пов'язані вони зі зміною статусу куріння (тобто симптоми відміни або прояви абстиненції), зі зміною способу життя чи зумовлені препаратом. У разі алергії це завжди може бути алергія на замітник нікотину, але цей ризик — винятковий і більш теоретичний, ніж практичний, проте алергія на пластири дійсно є, особливо на застосовувані адгезивні матеріали. Відповідне реагування на такі скарги залежить від тяжкості і ступеня алергічної реакції.

Інші побічні дії (часті — головний біль, запаморочення, гикавка, біль у горлі, подразнення або сухість у роті, нудота, блювання, розлади травлення; нечасті — серцебиття; поодинокі — серцева аритмія) переважно помірні і не порівнювані з наслідками куріння. Саме тому такі препарати здебільшого доступні без рецепта. Завжди безпечніше приймати засоби НЗТ, ніж курити тютюн.

Рекомендації. НЗТ рекомендується як ефективна фармакотерапія для припинення куріння (**рівень доказовості А**). Поєднання

пероральних засобів НЗТ і нікотинового пластиру, який титрують для наближення до щоденного приймання нікотину особою, буде сприяти підвищенню шансів припинення куріння (**рівень доказовості А**). Тривале використання НЗТ — понад 14 тижнів — підвищує шанси кинути куріння (**рівень доказовості А**).

Лікування бупропіоном SR

Бупропіон сповільненого вивільнення (SR) був першим препаратом терапії без нікотину, який довів свою ефективність в лікуванні нікотинової залежності. Бупропіон є препаратом, що використовували спочатку для лікування депресії, але продемонстрував свою ефективність у лікуванні нікотинової залежності. Цей препарат можна призначати в поєднанні із НЗТ.

Механізм дії. Бупропіон блокує нейронне вивільнення дофаміну і норадреналіну і, можливо, гальмує функції антихолінергічних рецепторів нікотину. Це імітує ефект нікотину сигаретного походження через гальмування зворотного захоплення норадреналіну і дофаміну, і вважається, що за допомогою цього механізму зменшується нікотинова залежність. Вважається, що ефективність бупропіону для лікування нікотинової залежності є окремою від дії його як антидепресанту, тому що його позитивна дія припинення куріння була доведена також у пацієнтів без ознак депресії. Бупропіон діє через усунення деяких з симптомів синдрому відміни нікотину, зокрема депресії, зменшуючи прояви загальних симптомів синдрому відміни, що робить його ефективним засобом, рекомендованим для допомоги в процесі відмови від куріння. Бупропіон допомагає пацієнтам, зменшуючи потяг до куріння. Призначення бупропіону курцям із сильною нікотиновою залежністю набагато зменшує вираженість симптомів депресії, пов'язаних з відмовою від куріння. Бупропіон подвоює показник абстиненції порівняно з плацебо і має аналогічний вплив на курців незалежно від статі.

Показання. Бупропіон є фармакотерапією першої лінії і довів свою ефективність під час лікування куріння і нікотинової залежності. Бупропіон призначають винятково за рецептом лікаря усім пацієнтам, які мотивовані до припинення куріння, що не мають протипоказань. Водночас він є ефективною альтернативою для пацієнтів, які не переносять НЗТ, чи безрезультатно намагалися використати НЗТ, а також пацієнтів, які надають перевагу лікуванню без нікотину. Бупропіон рекомендований як ефективний препарат для припинення куріння, зокрема у таких випадках: для запобігання збільшенню маси тіла бупропіон можна використовувати

курцям, яких турбує збільшення маси тіла після припинення куріння; для попередження рецидивів куріння у пацієнтів, які пройшли 7-тижневий курс лікування бупропіоном і припинили куріння — подальше лікування бупропіоном до 52 тижнів призвело до відстрочення рецидиву куріння; для запобігання рецидивам куріння у хворих на алкогольну залежність під час реабілітації; у пацієнтів з ХОЗЛ.

Застосування в клінічній практиці. Бупропіон випускається у формі таблеток по 150 мг, № 28. У перші три дні пацієнти повинні приймати 150 мг бупропіону перорально щоранку, з четвертого дня — по 150 мг 2 рази на добу (з інтервалом мінімум 8 годин) протягом усього курсу лікування загальною тривалістю 7—9 або 12 тижнів. Довготривале лікування приводить до довшого утримання від куріння. Для тривалої терапії застосовують бупропіон SR у дозі 150 мг на строк до 6 місяців після відмови від куріння. Пацієнтам слід починати приймати бупропіон SR за 1—2 тижні до припинення куріння.

Протипоказання: вік до 18 років; період вагітності (бупропіон не є ефективним для лікування ніотинової залежності у вагітних курців), годування груддю (лікування бупропіоном не вивчалось у пацієнтів, що годують груддю); підвищена чутливість до бупропіону чи його неактивних складників; судомні розлади в минулому чи наявні, черепно-мозкові пухлини, конвульсії в анамнезі чи обставини, які зумовлюють конвульсії; розлади харчової поведінки; біполярні розлади; постійне вживання алкоголю, гостра печінкова недостатність, цироз печінки; приймання інгібіторів моноаміноксидази протягом останніх двох тижнів, застосування бензодіазепінів в анамнезі.

Побічні прояви, які найчастіше виявляють у пацієнтів, які приймають бупропіон: безсоння; головний біль; сухість у роті.

Бупропіон SR рекомендується як ефективна фармакотерапія для припинення куріння (**рівень доказовості А**).

Лікування варенікліном

Вареніклін — фармакологічний препарат для припинення куріння, був схвалений для використання в Європі і в усьому світі 2006 року. Вареніклін є першим препаратом, розробленим тільки для надання допомоги щодо відмови від куріння. Вареніклін є частковим агоністом $\alpha_4\beta_2$ -рецептора нікотину, використовується як монотерапія лікування ніотинової залежності з певною ефективністю порівняно з плацебо, яка була визначена як вища порівняно з іншими видами монотерапії препаратами першої лінії.

Вареніклін і комбінована замісна терапія з високими дозами нікотину мають аналогічний рівень ефективності.

Механізм, за допомогою якого вареніклін допомагає курцям в досягненні абстиненції, слід розуміти в контексті тієї ролі, яку відіграє нікотин у стимулюванні тютюнової залежності. Нікотин діє на нейронні нікотинові ацетилхолінові рецептори в межах вентральної ділянки покривки мозку, що призводить до вивільнення дофаміну в прилеглому ядрі (*nucleus accumbens*) і підсилює поведінку, спрямовану на пошук нікотину. Активація цих рецепторів відбувається, коли у кров надходить достатній рівень нікотину.

Клінічне застосування. Вареніклін приймають перорально, незалежно від прийняття їжі (можна приймати до і після їжі) у два етапи. Спочатку: таблетки, дозовані для приймання протягом перших двох тижнів, призначають так: одна таблетка 0,5 мг/добу протягом 1—3 днів лікування, потім — по одній таблетці 0,5 мг два рази на добу протягом 4—7 днів лікування, і одна таблетка 1 мг два рази на добу протягом 8—14 днів лікування. Наступний етап: таблетки, дозовані по 1 мг рекомендується приймати по одній таблетці 1 мг два рази на добу щодня протягом 3—12 тижнів.

Пацієнт починає приймати вареніклін, потім протягом перших двох тижнів лікування, переважно між 8-м і 14-м днем, назначає дату, коли він/вона зробить спробу кинути курити. Якщо спроба відмови від куріння безуспішна, курс триває, і пацієнт намагається припинити курити в інший день, поки не досягне успіху.

Протипоказання. Протипоказань у варенікліну мало, а саме: підвищена чутливість до активної речовини або його неактивних компонентів; вік до 18 років; період вагітності і годування груддю.

Переносимість і безпека застосування. Зазвичай вареніклін добре переноситься. Найчастіші побічні ускладнення: нудота, безсоння, головний біль.

Рекомендація. Вареніклін є науково обґрунтованою терапією першої лінії, застосовуваною для припинення куріння (**рівень доказовості А**).

Лікування цитизином

Цитизин — природний алкалоїд, що виділений із насіння рослин *cytiscus laburnum* і *sophora tetraptera*. Цитизин діє аналогічно до варенікліну, будучи агоністом $\alpha_4\beta_2$ -нікотинових ацетилхолінових рецепторів, відповідальних за підсилення дії нікотину, а також попереджує зв'язування нікотину з цими рецепторами, таким способом зменшуючи задоволення, що пов'язане із вживанням тютюну, симптомами відміни і потягом.

Табекс® доступний у формі пероральних таблеток, що містять 1,5 мг цитизину. Режим дозування, рекомендований виробником, починається з однієї таблетки (1,5 мг) кожні дві години (до 6 таблеток на добу) з першого по третій день. Куріння потрібно зменшити, інакше будуть розвиватися симптоми передозування нікотину. Якщо немає потрібного ефекту, лікування припиняють, і наступна спроба може бути зроблена через 2—3 місяці. У разі позитивного ефекту пацієнт далі приймає з дозуванням до 5 таблеток на добу (по одній таблетці кожні 2,5 години) з 4-го по 12-й день. Куріння має бути припинено на п'ятий день. Після цього треба приймати до 4 таблетки на добу (по одній таблетці кожні три години) з 13-го по 16-й день, потім — до три таблетки на добу (по одній таблетці кожні п'ять годин) з 17-го по 20-й день, а потім 1—2 таблетки на добу (одна таблетка кожні 6—8 годин) з 21-го по 25-й день, і припинити лікування.

При дотриманні рекомендованої дози цитизину в дослідженнях було зареєстровано кілька побічних реакцій, схожих на такі, що виникають при НЗТ. Відповідно до періодично оновлюваних звітів з безпеки, в Європі немає жодного сигналу небезпеки через серйозні несприятливі реакції на цитизин серед мільйонів пацієнтів, що використовують цей продукт.

Передозування цитизину схоже на отруєння нікотинном і призводить до певних реакцій, як-от нудота, блювання, клонічні судоми, тахікардія, розширення зіниць, головний біль, загальна слабкість.

Цитизин, здається, збільшує шанси припинити куріння, однак дані обмежені трьома дослідженнями (**рівень доказовості B**).

6. Індивідуалізовані схеми лікування (третинний рівень надання високоспеціалізованої допомоги)

Індивідуалізований покроковий підбір фармакотерапевтичних та психотерапевтичних інтервенцій на засадах доказової медицини при синдромі залежності від тютюну.

7. Індивідуальні та сімейні консультації та динамічне спостереження з приводу тютюнопаління

У клінічній практиці рішення щодо вибору лікарського засобу і дозування приймають, ґрунтуючись на даних з опублікованої літератури, а також власною клінічному досвіді. На сьогодні визнано, що є обмеження на стандартні дози або схеми з фіксованими дозами у багатьох препаратів, що використовують в клінічній практиці з припинення куріння. Унаслідок чого лікарі повинні застосовувати свої навички і знання, щоб індивідуалізувати дозування препарату

для пацієнтів, які лікуються з приводу відмови від вживання тютюну і нікотинової залежності.

Є можливості підвищення показників абстиненції від куріння і ослаблення симптомів відміни за допомогою комбінованої фармакотерапії засобами, які довели свою ефективність як монотерапія. Певні комбінації препаратів першої лінії є більш ефективними, ніж монотерапія, як-от: довгостроковий (понад 14 тижнів) нікотиновий пластир в поєднанні з нікотиновою жувальною гумкою, або нікотиновий назальний спрей, нікотиновий пластир + нікотиновий інгалятор з паровою фазою, і нікотиновий пластир + бу-пропіон SR. Залишається незрозумілим, чи перевага комбінованої терапії досягається завдяки використанню двох типів систем доставки, чи у зв'язку з тим, що дві системи доставки мають тенденцію виробляти вищі рівні нікотину в крові. Комбінована фармакотерапія або вищі дози НЗТ ефективніше полегшують симптоми відмови від нікотинової залежності, особливо у курців з більш вираженою залежністю.

Для пацієнтів з важкою тютюновою залежністю комбінована терапія і часте використання трьох або більше препаратів одночасно є прийнятними. Для пацієнтів з частковою реакцією на перший препарат подальша індивідуалізація схеми терапії може бути потрібна для досягнення абстиненції. Наприклад, якщо пацієнт зменшив куріння за допомогою варенікліну в дозі 1 мг два рази на добу і добре сприймає препарат, дозу можна збільшити до 1 мг три рази добу.

Інша ситуація, що потребує творчого підходу, — це коли курець, який кинув курити за допомогою нікотинового пластиру і короткострокової НЗТ, відчуває збільшення вираженості симптомів відмови на початку вечора. Додавання 14 мг пластиру наприкінці дня може ослабити вечірні симптоми відмови.

Для кращого усунення симптомів відміни, які недостатньо контролюються на початковому етапі лікування варенікліном, застосовують терапію нікотинним пластиром в програмі стаціонарної реабілітації курців, які отримували вареніклін, бо пацієнти повинні були кинути курити при залученні до програми, а для лікування варенікліном потрібно кілька днів, щоб досягти стійкого стану концентрації.

Комбінування засобів фармакотерапії

Загальні принципи комбінованої фармакотерапії:

1) терапія з використанням різних нікотинозамісників з різними фармакокінетичними характеристиками (наприклад, нікотинний пластир і нікотинна жувальна гумка); або

2) терапія з використанням двох препаратів, які мають різні механізми дії, як-от бупропіон SR і засіб НЗТ.

Комбінована терапія з використанням двох різних препаратів дає можливість отримати терапевтичний синергізм за допомогою ліків з різними механізмами дії або різними терапевтичними властивостями. Наприклад, комбінація варенікліну і бупропіону SR поєднує ефективність варенікліну з можливістю бупропіону SR попереджувати збільшення маси тіла після припинення куріння. Крім того, комбінування різних форм НЗТ забезпечує стабільний базовий рівень нікотину з нікотинового пластиру з можливістю періодичного підвищення рівня нікотину з негайним вивільненням його з засобів-замісників (нікотинова жувальна гумка, пастилки, інгалятор або назальний спрей) у відповідь на симптоми відміни.

Застосування комбінованої фармакотерапії залишається спірним і недостатнім. Тільки **поєднання кількох засобів НЗТ (тобто більше ніж один тип НЗТ) і поєднання бупропіону SR з нікотинним пластиром** було схвалене Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) для припинення куріння.

Рекомендації

1. Для лікування ніотинової залежності ефективні п'ять комбінацій препаратів першої лінії, проте нині немає достатніх даних для розробки рекомендацій для всіх п'яти комбінацій. На сьогодні тільки поєднання НЗТ і нікотинного пластиру з бупропіоном були схвалені FDA для припинення куріння. Тому клініцисти можуть розглядати питання про використання цих комбінацій лікарських засобів зі своїми пацієнтами, які бажають кинути курити.

2. Ефективні комбінації препаратів: довгострокове використання (понад 14 тижнів) нікотинного пластиру та інших засобів НЗТ (жувальна гумка, спрей) (**рівень доказовості А**); нікотинний пластир і нікотинний інгалятор (**рівень доказовості В**); нікотинний пластир і бупропіон SR (**рівень доказовості А**).

3. Немає жодних протипоказань до застосування варенікліну в поєднанні з засобами НЗТ (**рівень доказовості В**).

4. Може бути користь від поєднання НЗТ і варенікліну, зокрема, серед завзятих курців, проте результати — неоднозначні. Для підтримки ефективності цього підходу як стандартної практики (**рівень доказовості С**) потрібні додаткові дослідження.

Наявні докази для інших видів підтримки припинення куріння

Є численні підходи, щоб підтримати припинення вживання тютюну, з недоведеною ефективністю, на основі вакцин, ліків і немедикаментозних чинників. Заходи, що підлягають дослідженням, які досі не дали переконливих позитивних доказів протягом щонайменше 6 місяців спостереження від початку лікування, наведені нижче.

Вакцини. Три антинікотинові вакцини нині проходять клінічні дослідження. Огляд доступних п'яти клінічних досліджень I/II фази з використанням вакцин проти нікотину виявив підвищення показника абстиненції тільки в невеликих групах курців з особливо високими титрами антитіл. Був зроблений висновок про можливі хиби в основних моделях залежності тварин і потребу кращого розуміння процесів, що призводять до залежності.

У іншому огляді Кокранівської асоціації було зроблено висновок, що немає жодних доказів на підтримку використання вакцини для сприяння припиненню куріння. Потрібні подальші дослідження.

Ацетат срібла. Огляд рандомізованих досліджень ацетату срібла, який пропонується на ринку для припинення куріння, виявив відсутність ефекту.

Нікобревін. Огляд рандомізованих довгострокових досліджень з оцінки ефективності Нікобревіну, патентованого засобу, який випускається як допомога у припиненні куріння, не дав жодних підтверджень, що він може сприяти припиненню куріння.

Лобелін. Огляд досліджень лобеліну, часткового нікотинового агоніста, який міститься у препаратах, що пропонують на ринку, для підтримки відмови від куріння, не дав жодних позитивних підтверджень, що він може сприяти довгостроковому припиненню куріння.

Анксиолітики. Огляд ефективності анксиолітичної фармакотерапії лікарськими засобами, як-от діазепам, докsepін, мепробамат, ондансетрон, і блокаторами β -адренорецепторів, як-от метопролол, окспренолол і пропранолол, для підтримки довгострокової відмови від куріння не виявив переконливих доказів будь-якого позитивного ефекту, хоча є надія, що ефект — можливий.

Опіїдні антагоністи. Огляд наявних даних про ефективність опіїдних антагоністів, зокрема налоксону і налтрексону, для сприяння довгостроковому припиненню куріння не виявив якихось певних результатів, була внесена пропозиція про проведення нових досліджень.

Мекаміламін. Огляд досліджень з використанням нікотинного антагоніста мекаміламіну, також у поєднанні з НЗТ, показав нагальну потребу підтвердження наявних доказів у розширених дослідженнях.

Габапентин. У дослідженні з перевірки концепції оцінки ефективності габапентину для лікування тютюнової залежності було виявлено, що габапентин, який застосовують в стандартному дозуванні, — малоефективний щодо показника вживання тютюну.

Антагоністи рецептора СВ₁. Огляд трьох досліджень з метою виявлення — чи сприяють антагоністи рецептора СВ₁ (рімонабант і таранабант) збільшенню кількості осіб, які відмовляються від куріння, а також оцінки їхнього впливу на зміну маси тіла залежно від успіху припинення куріння, виявив позитивні докази, однак 2008 року виробники цих препаратів припинили їх розробку.

Таблетки глюкози. У рандомізованому дослідженні ефективності таблеток глюкози для сприяння припиненню куріння з метою оцінки — чи поліпшують таблетки глюкози 6-місячну безперервну абстиненцію порівняно з низькокалорійними таблетками плацебо, не виявлено жодного суттєвого впливу таблеток глюкози. Проте, дослідники стверджують, що можливість ефекту як доповнення до НЗТ або бупропіону заслуговує на вивчення.

Немедикаментозне лікування

Втручання партнера. Огляд наявних 57 статей на тему залучення партнера як засобу для досягнення довгострокового ефекту припинення вживання тютюну не виявив жодних певних висновків і було рекомендовано і далі досліджувати цю тему.

Фінансові ініціативи. Огляд 17 досліджень конкурсів, матеріальних чи фінансових стимулів щодо підсилення бажання кинути курити не виявив певних доказів підвищення довгострокових показників припинення. Автори дійшли висновку, що стимули підвищують частоту випадків відмови від куріння, коли вони поєднуються зі змішаними результатами, що документально підтверджені під час довготривалого припинення. Заохочувальні заходи, застосування яких перевірено серед вагітних-курців, сприяли збільшенню частоти припинення наприкінці вагітності та у післяпологовий період.

Заходи на основі фізичних вправ. Огляд досліджень з оцінки ефективності заходів з використанням фізичних вправ для припинення куріння виявив, що тільки одне з 20 досліджень показало позитивний вплив фізичних вправ, ґрунтуючись на спостереженні протягом року. Інші розглянуті дослідження мали хиби, тому

проведення подальших досліджень впливу фізичних вправ не рекомендовано.

Гіпнотерапія. Огляд 11 рандомізованих контрольованих досліджень ефективності гіпнотерапії, яку пропонували як метод допомоги відмови від куріння, показав суперечливі результати і не виявив доказів, що гіпнотерапія може бути настільки ж ефективною, як лікування консультаванням.

Акупунктура, лазерна й електростимуляція. Огляд 38 звітів про результати рандомізованих досліджень ефективності акупунктури і суміжних методів акупресури, лазерної терапії й електростимуляції, які просуються як лікування ніотинової залежності, не виявив переконливих доказів ефективності цих заходів для припинення куріння, проте жодних підсумкових висновків зроблено не було, і рекомендовані подальші дослідження із застосуванням частої або безперервної стимуляції.

Аверсивна стимуляція. Огляд 25 досліджень з оцінки ефективності швидкого куріння та інших аверсивних методів припинення куріння і з'ясування можливих наслідків ефекту дози залежно від рівня аверсивної стимуляції не виявив достатніх доказів, щоб визначити ефективність швидкого куріння або вплив дози на аверсивну стимуляцію.

Рекомендації. Ефективність нетрадиційних методів лікування, як-от гіпноз, акупунктура, фітотерапія, попередження і лікування хвороби гомеопатичними засобами ще не була продемонстрована належним способом, і фахівці не рекомендують такі методи лікування.

З огляду на безпеку таких процедур, якщо будь-який пацієнт звертається за такою терапією, медпрацівник може відмовляти його, але рекомендується це не забороняти через небезпеку, що курець може відмовитися від традиційної медицини.

Поєднання традиційної та нетрадиційної медицини здебільшого краще, ніж використання тільки нетрадиційних засобів.

Електронні сигарети

Е-сигарети або «електронні сигарети» є пристроями на батареях, які випускають тепло і пару від рідкого розчину, що, переважно, містить гліцерин і пропіленгліколь, ароматизатори та добавки. Одноразові картриджі, які містять рідину, використовуювану в електронних сигаретах, пропонують в формах без нікотину і з вмістом нікотину. Ці продукти є у продажу і можуть рекламуватись і як альтернатива сигаретам, і як продукт, що сприяє припиненню куріння. Є, однак, побоювання, що електронна сигарета

стала нині продуктом залучення до вживання тютюну, продуктом для споживання в зоні для некурців. З одноразовими картриджами електронні сигарети стали більш економічними, ніж звичайні сигарети з нікотинним димом, у розрахунку на дозу, що споживається, й експерименти молоді з електронними сигаретами стають все більш поширеними у Європі.

Через відсутність надійних досліджень органи влади більшої частини країн забороняють рекламу цього продукту як засобу з припинення куріння.

Рекомендації. Наявних доказів — недостатньо для належної оцінки ризиків для здоров'я, пов'язаних з використанням електронних сигарет (**рівень доказовості В**).

Також недостатньо доказів щодо ефективності електронних сигарет як засобу, що полегшує припинення куріння, щоб підтримати їх використання як такого засобу (**рівень доказовості В**).

Немає доказів частих або тяжких побічних дій, але також немає доказів ефективності для припинення куріння, тому, через брак досліджень, медичним працівникам не слід рекомендувати цей продукт (**рівень доказовості В**).

Міністерство охорони здоров'я України у своєму офіційному прес-релізі від 23.03.2010 р. рекомендувало утриматися від придбання та вживання так званих електронних сигарет, бо ці вироби не є безпечними для здоров'я і не пройшли відповідних випробувань в Україні (наказ МОЗ України від 26.09.2012 р. № 746).

Є нагальна потреба в клінічних дослідженнях, щоб визначити безпеку й ефективність, якщо вони є, електронних сигарет у сприянні утриманню від куріння.

Рекомендації для підходу до скорочення куріння

Скорочення куріння пропонується як варіант другої лінії для курців, які не хочуть або не в змозі зовсім відмовитися від куріння. Скорочення куріння слід розглядати як проміжний крок на шляху до пізнішого припинення курцями, які не можуть або не хочуть кинути курити. Метою для всіх споживачів тютюну залишається повне припинення куріння.

Подвійні переваги підходу скорочення куріння:

- скорочення куріння і таким способом — зниження хоча б деяких з ризиків, пов'язаних з курінням;
- підвищення впевненості пацієнта у його/її здатності зовсім відмовитися від куріння і збільшити кількість спроб на рік.

Рекомендації

Скорочення куріння підвищує ймовірність майбутньої спроби припинення куріння (**рівень доказовості А**).

Використання НЗТ рекомендується як частина підходу «скорочення куріння» серед курців, які повідомили про високі рівні нікотинової залежності (**рівень доказовості А**).

В одному дослідженні була показана ефективність використання варенікліну як частини підходу «скорочення куріння» (**рівень доказовості В**).

Рекомендації з лікування для запобігання рецидивам куріння

Куріння є хронічним захворюванням, схильним до рецидиву

Залежність від нікотину/тютюну є хронічним захворюванням, схильним до рецидиву, яке переважно розвивається протягом підліткового віку. Тютюнова залежність має багато характеристик хронічного захворювання, проте більша частка курців наполягають на споживанні тютюну протягом багатьох років чи десятиліть.

«Рецидив» розглядають як повернення до регулярного куріння когось, хто кинув курити. «Рецидив», зазвичай, становить період від декількох або більше днів безперервного куріння після періоду абстиненції. «Невдача», або «рецидив» — означає щоденне куріння, принаймні протягом трьох днів після періоду тривалістю понад 24 години без куріння.

«Короткочасне повернення», або «зрив» — означає вживання тютюну після попереднього періоду утримання, що не зумовлює повернення до звичайного режиму куріння. Це може трапитися з тими особами, які кинули курити, а також колишніми курцями, які курять менше, ніж одну сигарету на день до трьох днів на тиждень, або курять будь-яку кількість сигарет один день на тиждень протягом тижня до будь-якого запланованого відвідування. «Короткочасне повернення» може бути винятковою подією, яка супроводжується поновленням утримання, або це — потужний провісник рецидиву.

Серед колишніх курців рецидиви є поширеними. Рецидив найчастіше трапляється протягом перших кількох днів спроби кинути курити, коли симптоми відмови — найбільш виражені. Понад 75 % осіб, що намагаються кинути курити без сторонньої допомоги, стикаються з рецидивом протягом першого тижня, і це визначає критичність цього періоду. Після того, як пацієнт не курить протягом 2—3 місяців, ризик рецидиву істотно знижується, однак у жодному разі не зникає зовсім. Навіть серед курців, яким вдалося кинути курити на короткі або тривалі періоди, ризик рецидиву залишається високим. Пацієнти, які не курять принаймні протягом 12 місяців, мають довічну ймовірність рецидиву на рівні 35 %.

Рецидив, який визначається як повернення до вживання психоактивних речовин після періоду утримання, засмучує, але є неминучою частиною відновлення процесу куріння.

Хоча рецидив — це невдача довгострокового лікування в загальному сенсі, але це поширене і швидке рішення осіб, які кидають курити, оскільки курці, які беруть участь у дослідженнях з припинення куріння, здебільшого повідомляють про спроби кинути курити у минулому, тому що у більшій частині з них вже були невдалі спроби, як мінімум одна, з використанням фармакологічного засобу, що полегшує припинення, і багато невдалих спроб відбуваються протягом перших 24 годин від дати припинення.

Поведінкові стратегії. Три основні стратегії є загальними для програм профілактики рецидивів: 1) когнітивно-поведінкові стратегії для попередження рецидиву, коли виникає потяг, і навчання на кожному зриві; 2) стратегії соціальної підтримки з увагою на потреби курця для емоційної підтримки з боку членів сім'ї та близьких друзів; 3) стратегії змінення способу життя, спрямовані на допомогу курцям у розробленні нової соціальної ідентичності як особи, вільної від залежності.

Нині бракує доказів для підтримки використання будь-яких конкретних поведінкових втручань, щоб допомогти запобігти рецидивам серед осіб, які успішно кинули курити. Конкретні індивідуальні або групові заходи не запобігають рецидивам, незалежно від їх тривалості або часу контакту, навіть після 8 тижнів телефонних консультацій.

Втручання, спрямовані на виявлення та усунення ситуацій «спокуси», є найбажанішими в тому, що стосується ефективних поведінкових стратегій для запобігання рецидивам. Для розроблення ефективних заходів з метою зменшення рецидивів в уразливих категоріях курців, як-от жінки після пологів або ув'язнені, виявлення специфічних чинників, які сприяють рецидивам, може підвищити ефективність комбінації мотиваційного консультування і когнітивно-поведінкової терапії.

Рекомендації

Нині немає достатніх доказів, щоб підтримати використання будь-якого конкретного поведінкового втручання для надання допомоги успішним абстинентам, щоб уникнути рецидиву (**рівень доказовості В**).

Розширене лікування варенікліном може запобігти рецидивам (**рівень доказовості В**).

Розширене лікування бупропіоном навряд чи матиме клінічно важливий ефект (**рівень доказовості В**).

Є деякі початкові дані на підтвердження того, що розширене використання НЗТ може запобігти рецидивам, проте потрібні додаткові дослідження тривалого лікування заміником нікотину (**рівень доказовості В**).

Рекомендації з лікування для особливих ситуацій та груп ризику

Заходи, які виявилися ефективними в поточних керівних принципах з припинення куріння, рекомендуються для всіх осіб, які вживають тютюн, крім випадків, коли використання ліків протипоказано, наприклад, у період вагітності і в підлітковому віці.

Рекомендації з лікування вагітних. Відмова від тютюну є суттєво важливою для вагітних. За участю когорти жінок з Данії доведено, що куріння в період вагітності подвоює ризик народження мертвої дитини і смерті протягом першого року життя. Внутрішньоутробна гіпоксія плода внаслідок куріння пов'язана з низькою масою тіла при народженні, але і в багатьох жінок під час вагітності потяг до куріння — дуже високий.

Найкраще — припинити курити до вагітності, використовуючи всю доступну допомогу.

Статус курця всіх вагітних треба оцінювати протягом усього періоду вагітності і пропонувати підтримку у припиненні куріння (**рівень доказовості А**).

Інтенсивне поведінкове/психосоціальне втручання рекомендується для всіх вагітних, які курять (**рівень доказовості А**).

Нікотинові замісники є єдиними ліками, які пройшли тест серед вагітних. Сьогодні є суперечливі докази на підтримку використання НЗТ як ефективної стратегії для підтримки припинення куріння, однак ризик для плода при використанні НЗТ є суттєво нижчим порівняно з подальшим курінням.

Протипоказання: вареніклін і бупропіон не показані і не рекомендуються вагітним.

Рекомендації з лікування молодих людей віком до 18 років.

Нікотинова залежність швидко розвивається в молодому віці. З огляду на те, що вживання тютюну часто починається в підлітковий період, лікарі повинні втручатися, щоб підтримати профілактику куріння як пріоритетне завдання в цій віковій групі.

Лікарям рекомендують запитувати всіх молодих пацієнтів віком до 18 років про споживання тютюну і чітко роз'яснювати важливість утримання від куріння (**рівень доказовості С**).

Консультація виявилася ефективним методом припинення куріння для підлітків (**рівень доказовості В**).

Пасивне куріння — шкідливе для дітей і підлітків. Консультування з припинення куріння, яке надається педіатричними службами, довело свою ефективність у підвищенні показника абстиненції батьків-курців. Щоб захистити дітей від пасивного куріння, рекомендується лікарям оцінити куріння батьків і надати їм консультації та допомогу з метою припинення вживання тютюну (**рівень доказовості В**).

Психічні розлади, наркоманія. Психічні розлади частіше виявляють у курців, і ці пацієнти можуть почуватися дуже погано у процесі відмови від куріння. Куріння найчастіше характерне для споживачів алкоголю та наркотиків. Ці категорії курців дійсно рідше звертаються за терапією з приводу припинення куріння. Лікування тютюнової залежності у них є складним процесом, зважаючи на діагноз та спеціальні ліки.

Порівняно з курцями без психічних розладів, курці, які будь-коли мали розлади настрою або тривожний розлад (зокрема ті, хто мав їх торік), менш ймовірно були абстинентами через 8 тижнів після припинення куріння. Наявність діагнозу тривожного розладу також пов'язана із зниженням ймовірності дотримання абстиненції через 6 місяців після припинення куріння. Ці дані можуть бути основою для індивідуалізації лікування у курців з супутніми психічними захворюваннями. Лікування тютюнової залежності у хворих зі стабільними психічними розладами не погіршує психічного стану і дійсно може поліпшити настрій.

Лікування тютюнової залежності є ефективним у пацієнтів з тяжкими психічними розладами. Процедури, які є ефективними в роботі з населенням загалом, застосовні також до осіб з психічними розладами і виявляються майже однаково ефективними.

Для курців із тяжкими психічними розладами, як-от великий депресивний розлад, шизофренія і психоз, рекомендується збільшити період лікування тютюнової залежності.

Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів із психічними розладами, яким призначена фармакотерапія, через ймовірність того, що препарат може спричинити психічну нестабільність.

Рекомендації з попередження збільшення маси тіла після припинення куріння. Курцям, яких турбує можливість збільшення маси тіла після відмови від куріння, рекомендується використовувати вареніклін, бупропіон або нікотинову жувальну гумку як терапію, що затримує збільшення маси тіла після припинення куріння (**рівень доказовості В**).

Щоб впоратися із збільшенням маси тіла, рекомендується контроль споживання калорій та підвищення їх витрачання.

Список використаної літератури

1. Amoah, A. G., Owusu, S. K. and Adjei, S. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra // *Diabetes research and clinical practice*. 2002. 56: 197—205. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(01\)00374-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(01)00374-6).
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5th edition. Washington DC : American Psychiatric Association, 2013. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
3. Fagerström K. O, Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire // *J Behav Med*. 1989; 12: 159—182. DOI: 10.1007/BF00846549.
4. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Consultation Report. Geneva : WHO, 1999. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65930>.
5. Lancaster T, Stead L., Silagy C., Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library // *BMJ*. 2000 Aug 5; 321: 355—358. DOI: 10.1136/bmj.321.7257.355.
6. Lawrence D., Mitrou F. and Zubrick S. R. Smoking and mental illness: results from population surveys in Australia and the United States // *BMC Public Health*. 2009; 9: 285. DOI: 10.1186/1471-2458-9-285.
7. Need help putting out that cigarette? Booklet — guidance for pregnant smokers. developed by Smoke-Free Families with input from American College of Obstetricians and Gynecologists staff. Washington, DC: ACOG, 2012. 28 p. URL: <http://www.tobacco-cessation.org/PDFs/NeedHelpBooklet.pdf>
8. Passive smoking and children. A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London, RCP, 2010. URL: <https://shop.rcplondon.ac.uk/products/passive-smoking-and-children?variant=6634905477>.
9. Physician knowledge, attitudes and practices regarding a widely implemented guideline / Ward M. M., Vaughn T. E., Uden-Holman T. [et al.] // *J Eval Clin Pract*. 2002; 8: 155—62. DOI: 10.1046/j.1365-2753.2002.00337.x.
10. Richter, K. P. Good and Bad Times for Treating Cigarettes Smoking in Drug Treatment // *Journal of Psychoactive Drugs*. 2006, 38: 311—315. URL: https://bdoc.oftd.fr/index.php?lvl=notice_display&id=54321.
11. Secondhand smoke: Review of evidence since 1998. Scientific Committee on Tobacco and Health (SCOTH). Department of Health, 2004. URL: http://www.smokefreeengland.co.uk/files/scoth_secondhandsmoke.pdf.
12. Smoking cessation guidelines for Australian general practice: Practice handbook 2004 edition / Zwar N., Richmond R., Borland R. [et al.] & Guideline Reference Group / Canberra : Australian government department of health and aging. 2004. URL: https://untobaccocontrol.org/impldb/wp-content/uploads/reports/Australia_annex8_smoking_cessation_guidelines.pdf.
13. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update / West, R., McNeill A., and Raw M. [et al.] // *Thorax*. 2000, 55(12): 987—999. PMID: 11083883.
14. The association between patient-reported receipt of tobacco intervention at a primary care visit and smokers' satisfaction with their health care / Conroy M.B., Majchrzak N.E., Regan S., [et al.] // *Nicotine & Tobacco Research*. 2005; 7 Suppl 1: S29—34. PMID: 16036267.

15. The Health Consequences of Smoking — 50 Years Progress: A Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. PMID: 24455788.

16. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA) : Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44698/>.

17. Tobacco or health : a global status report. Geneva : World Health Organization, 1997. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41922>.

18. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence / Raw, M., Anderson P, Batra A. [et al.] // Tobacco control. 2002, 11: 44—46. URL: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/tobaccocontrol/11/1/44.full.pdf>.

19. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence / Raw M, Anderson P, Batra A. [et al.] // Tobacco control. 2002; 11: 44—6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/tc.11.1.44>.