

Ю.О. МАТВИЄНКО, С.В. МАТВИЄНКО

**ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ**  
**Ч.3. СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ**

*Розсіяний склероз належить до найбільш проблемних неврологічних захворювань, разом з тим на нинішньому етапі розвитку медицини його лікування добре розроблене. У представленому нижче циклі статей подана інформація по різних аспектах терапії цієї недуги, зокрема, лікуванню загострень, хворобо-модифікуючому і симптоматичному лікуванню.*

*Ключові слова: розсіяний склероз, симптоматична терапія, міорелаксанти, антиконвульсанти, антидепресанти, периферичні холінолітики, інгібітори фосфодіестерази*

*Рассеянный склероз относится к наиболее проблемным неврологическим заболеваниям, вместе с тем на нынешнем этапе развития медицины его лечение хорошо разработано. В представленном ниже цикле статей представлена информация по различным аспектам терапии этого недуга, в частности, по лечению обострений, болезнь-модифицирующему и симптоматическому лечению.*

*Ключевые слова: рассеянный склероз, симптоматическая терапия, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты, периферические холинолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы*

*Multiple sclerosis is one of the most challenging neurological disorders, nonetheless at the actual stage of medicine's development the treatment is very differentiated. Cycle of articles below presents information on the different facets of management of this ailment, in particular on treatment of exacerbations, disease-modifying and symptomatic treatment.*

*Key words: multiple sclerosis, symptomatic treatment, muscular relaxants, anticonvulsants, antidepressants, peripheral anticholinergics, phosphodiesterase inhibitors*

## 1. ВСТУП

Лікування розсіяного склерозу (РС) зосереджене на двох основних напрямках — модифікуючій терапії і симптоматичному лікуванні. Метою першої є зменшення ризику загострень і сповільнення прогресування інвалідизації, водночас однаково важливим залишається контроль симптомів, що суттєво поліпшує функціональні спроможності і якість життя.

Всі симптоми РС можна розділити на первинні, вторинні і третинні (табл. 1). Первинні ознаки, наприклад м'язова слабкість, чутливі порушення, зорові розлади, безпосередньо пов'язані з демієлінізацією та аксональною дегенерацією. Вторинні симптоми, наприклад інфекції сечовивідних шляхів внаслідок затримки сечі, є результатом первинних проявів. Третинні симптоми, наприклад депресія або соціальна ізоляція, спричинені соціальними і психологічними впливами захворювання. Вторинні і третинні ознаки РС викликаються первинними. І навпаки, певні симптоми можуть бути первинними або вторинними залежно від перебігу хвороби в конкретного пацієнта. Наприклад, м'язова слабкість може виникати внаслідок демієлінізації або руйнування аксона чи бути спричинена підвищеними зусиллями, пов'язаними з повсякденною активністю, загальною слабкістю або зниженою витривалістю.

Виділяють категорії гострих, підгострих і хронічних симптомів РС. Перша з них охоплює прояви із раптовим початком, наприклад, різке погіршення зору або пароксизмальний приступ невральгії трійчастого нерва. Підгострі симптоми, наприклад підгострі больові синдроми, тривають менше 6 місяців. Хронічні симптоми, наприклад невропатичний біль, персистують понад півроку. Прояви РС можуть бути персистуючими, переміжними і/або пароксизмальними.

Таблиця 1. Первинні, вторинні і третинні симптоми РС

Симптом	Первинний	Вторинний	Третинний
М'язова слабкість	X	X	
Розлади чутливості	X		
Зниження зору	X		
Диплопія	X		
Розлади рівноваги	X	X	
Дискоординація	X		
Статеві розлади	X	X	X
Розлади сечовипускання	X	X	
Розлади кишківника	X	X	
Когнітивні порушення	X	X	X
Загальна слабкість	X	X	X
Депресія	X	X	X
Тривожність	X	X	X
Соціальна ізоляція		X	X
Ністагм / між'ядерна офтальмоплегія	X		
Контрактури		X	
Запаморочення	X		
Розлади мови	X		
Розлади ковтання	X		
Біль	X	X	X
Спастичність	X	X	

До найпоширеніших ознак цього захворювання належать загальна та м'язова слабкість, порушення рівноваги і ходи, спастичність, депресія і когнітивні проблеми, дисфункції тазових органів, чутливі та зорові порушення, нейропатичний біль. Рідше трапляються дизартрія, дисфагія, запаморочення і тремор. Найрідкіснішими симптомами є судоми, зниження слуху і параліч.

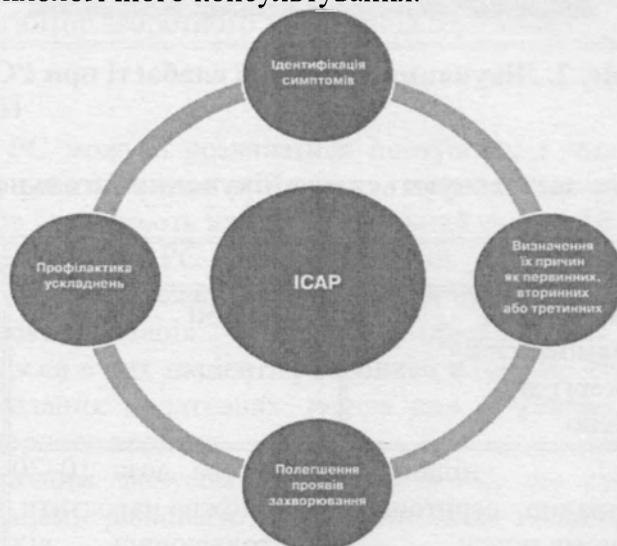
Лікування РС націлене на широкий діапазон терапевтичних мішеней. Терапія загострень при появі нових симптомів, що створюють функціональні обмеження, включає внутрішньовенне введення метилпреднізолону в добовій дозі 1000 мг протягом 2–5 днів, залежно від тяжкості хвороби. Тривалість стероїдотерапії може сягати 7 днів, при її неефективності доцільним є застосування плазмаферезу.

Лікування підгострих і хронічних симптомів включає нефармакологічні підходи (реабілітація, психологічна підтримка) і застосування медикаментів, інколи — хірургічних втручань. Ключем до симптоматичної терапії РС є знання захворювання лікарем, обізнаність пацієнта і координація догляду (табл. 2).

**Таблиця 2. Загальні принципи симптоматичного лікування РС**

Визначення пріоритетів симптоматичного лікування
По можливості лікування кількох симптомів одним препаратом чи реабілітаційним методом
Спочатку розглядають нефармакологічні втручання
Догляд за хворим індивідуалізують із залученням родичів і близьких осіб
При потребі консультація суміжних спеціалістів (психіатра, уролога та ін.)
Повільне титрування препаратів для досягнення оптимального ефекту і мінімізації побічних ефектів
Періодична оцінка якості життя

Специфічні симптоми мають бути розпізнані й індивідуалізовано лікуватися. Для лікаря є викликом той факт, що багато з них не є очевидні — біль, депресія, загальна слабкість чи когнітивні розлади. Одним із підходів до ведення таких станів є 4-етапний алгоритм ICAP (Identification of symptoms; Causation of symptoms as primary, secondary or tertiary; Alleviation of symptoms; Prevention of complications — англ.), що включає ідентифікацію симптомів, визначення їх причин (як первинних, вторинних або третинних), полегшення проявів захворювання і профілактику ускладнень (рис. 1). Як висновок, можна сказати, що окрім ліків РС потребує немедикаментозних підходів — модифікації способу життя, реабілітації, соціальної підтримки і психологічного консультування.



**Рис. 1. Підхід ICAP при РС.**

## **2. ЗАГАЛЬНА СЛАБІСТЬ**

Загальна слабкість є одним із найпоширеніших симптомів РС і трапляється принаймні в 2/3 пацієнтів, крім того, близько половини цих хворих означають її як найбільш інвалідизуючий прояв названого розладу. Близько 65% хворих осіб відзначають загальну слабкість практично щоденно, особливо ополудні, вона суттєво погіршує якість життя. Її причини невідомі, хоча вони, ймовірно, мультифакторні. Загальна слабкість може бути пов'язана із великою концентрацією вогнищ демієлінізації в головному мозку, ураженням центральної системи, що призводить до посиленого енергоспоживання, дисрегуляцією імунної системи, депресією, безсонням, побічним впливом ліків (напр., інтерферонів, габапентину, баклофену та ін.), коморбідними станами (напр., гіпотирозом), особливостями способу життя. Її реально оцінити, застосовуючи спеціальні формальні інструменти, наприклад, Модифіковану шкалу впливу загальної слабкості чи Неврологічний індекс загальної слабкості при РС.

Контроль цього симптому може бути фармакологічним і нефармакологічним (рис. 2). Немедикаментозні підходи охоплюють фізичні вправи та енергозберігаючі методики (інтенсивні вправи вранці, розставлення пріоритетів при виконанні конкретних завдань, використання періодів відпочинку в поєднанні з реалістичними очікуваннями від сказаного вище). Фармакотерапія включає амантадин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), модафініл, армодафініл, рідше — амфетамінові агенти, наприклад, метиламфетамін або декстроамфетамін-комполит (табл. 3). Залишається правилом починати прийом згаданих препаратів із менших доз і нарощувати останні, відштовхуючись від ефективності і переносимості. Вживати ці ліки слід рано-вранці з метою уникнення розладів сну.

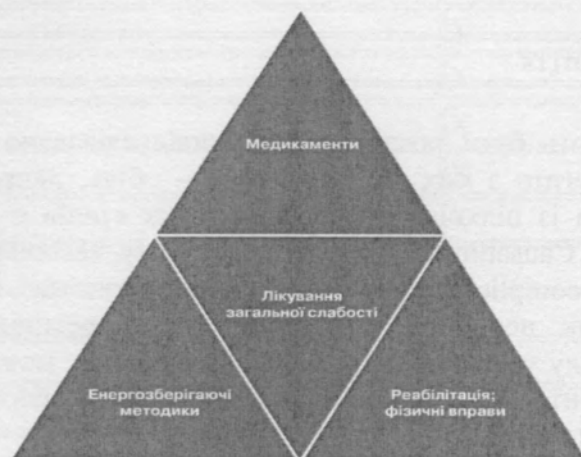


Рис. 2. Лікування загальної слабості при РС.

Таблиця 3. Ліки, що застосовуються для лікування загальної слабості при РС

Препарат	Механізм дії	Доза	Побічні ефекти
<b>Амантадин</b>	Потенціює катехоламінергічну і дофамінергічну трансмісію	100–200 мг	Галюцинації, дезорієнтація, безсоння і запаморочення
<b>Флуоксетин</b>	СІЗЗС: підвищує концентрацію серотоніну в головному мозку	Початкова доза 10–20 мг, її можна наростити, відштовхуючись від індивідуальної оцінки	Безсоння, тривожність, біль голови, грипоподібні і диспепсичні симптоми, сухість у роті, сонливість, збільшення або зниження маси тіла, пригнічення лібідо
<b>Модафініл</b>	Активує гіпоталамус, стимулює вивільнення норадреналіну і дофаміну	Початкова доза 100–200 мг, її можна наростити до 400 мг/добу	Зниження ефекту при паралельному прийомі пероральних контрацептивів, безсоння, тривожність, дратівливість, нудота, пронос, тахікардія, синдром Стівена-Джонсона (серйозний побічний ефект)

<b>Армодафініл</b>	Ізомер модафінілу, зв'язується із дофаміновим переносником і пригнічує зворотне захоплення цього нейромедіатора	50–250 мг	Біль голови, нудота, безсоння, запаморочення; дослідження не засвідчують клінічних переваг порівняно з модафінілом
<b>Метилфенідат</b>	Підвищує концентрацію дофаміну і норадреналіну в головному мозку через пригнічення їх зворотного захоплення на рівні моноамінових переносників	5–10 мг	Біль у грудях, аритмії, тахікардія, зміни артеріального тиску і пульсу, пітливість, запаморочення, сухість у роті
<b>Амфетамін або дексамфетамін-композит</b>	Стимулятор ЦНС, подібний до згаданих вище медикаментів	Початкова доза 5–40 мг на розділений прийом, її можна наростити до 60 мг; форма тривалого вивільнення у дозі 20 мг приймається раз на день	Анорексія, болі в животі, безсоння, нервозність, емоційна лабільність
СІЗЗС — селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну.			

### 3. РОЗЛАДИ ХОДИ

Розлади ходи при РС можуть розвиватися поступово, з часом або виникати раптово, зокрема, залучаючи порушення рівноваги. Протягом еволюції захворювання вони трапляються приблизно у 80% випадків і впливають на функціональний та емоційний стан такого пацієнта.

Генезис розладів ходи при РС багатоаспектний. Багато неврологічних симптомів і синдромів — спастичність, м'язова слабкість, порушення чутливості, розлади зору, вестибулярні феномени, атаксія і дискоординація — сприяють дисфункціям пересування у просторі. Спастичність дуже поширена в цих пацієнтів, особливо в нижніх кінцівках, що утруднює ходу через необхідність докладання додаткових зусиль для її реалізації і, очевидно, вкорочує діапазон і якість локомоторного процесу.

Головним терапевтичним фокусом у хворого з РС, що супроводжується хронічною м'язовою слабкістю, розладами рівноваги, нестійкістю ходи та дискоординацією, залишається реабілітація. У цьому випадку є виправданим скерування до фізіотерапевта або працетерапевта з подальшою ретельною оцінкою і підключенням до роботи реабілітолога. Фізіотерапія зосереджується на виробленні й тренуванні нових стереотипів ходи та рівноваги, а також, при необхідності, — доборі протезів, зокрема, гомілковоступневих і вуглеволоконних, милиць і ходул. Працетерапія ставить за мету зміцнення верхніх кінцівок, зокрема, в аспекті повсякденного функціонування — прийом душу, переміщення по квартирі, письмо, робота з комп'ютером тощо.

Фармакотерапія розладів ходи включає недавно схвалений пероральний препарат далфампридин, котрий є адекватним вибором для пацієнтів із РС, котрі не мали в анамнезі судомних нападів або захворювань нирок. Він є блокатором калієвих каналів і тому посилює провідність по уражених нервах. Точний механізм, який лежить в основі терапевтичного впливу далфампридину, залишається невідомим. Препарат показаний для полегшення розладів ходи при РС й існує у формі тривалого вивільнення для перорального прийому. Максимальна рекомендована доза — 10 мг двічі на день.

Медикамент при РС тестували у двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Перше з них включало 301 хворого і тривало 21 тиждень, друге охоплювало 239 пацієнтів і тривало 14 тижнів. Первинним показником ефективності була швидкість ходи, оцінювана з допомогою розрахованого в часі тесту ходьби на 25 футів із аналізом респондерів. Достовірно більша пропорція пацієнтів, що приймали досліджуваний препарат, належала до групи респондерів в обох дослідженнях, порівняно із плацебо-групою (34,8% на противагу 8,3% і 42,9% на противагу 9,3% відповідно). Зростання рівня респондерів спостерігалось при всіх 4 підтипах РС. Хворі, які приймали далфампридин у дозі 10 мг двічі на день, демонстрували підвищення швидкості пересування на 10–30%, порівняно із початковими параметрами і з показниками груп плацебо. Найпоширенішими побічними ефектами залишалися запаморочення, нервозність і нудота, їх частота не перевищувала 5%. Разом з тим, принаймні у 15% осіб виявлено інфекції сечовивідних шляхів, крім того, сам медикамент асоціювався із розвитком судом при вживанні дози, вищої від рекомендованої в два рази.

Отже, можна сказати, що фармакотерапія в поєднанні з неперервною реабілітацією можуть поліпшити швидкість ходьби, безпечність пересування і якість життя при РС.

#### 4. АТАКСІЯ І ТРЕМОР

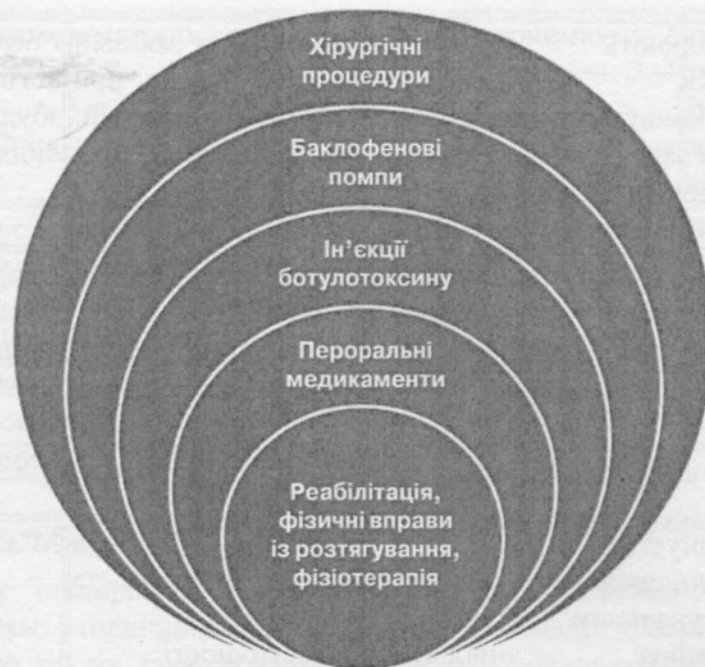
Атаксія і тремор є викликом для лікаря. Перша є дискоординацією внаслідок ураження мозочка або чутливих шляхів. Її лікування включає реабілітацію і фармакотерапію. Помірний ефект засвідчили клоназепам, леветирацетам, карбамазепін, пропранолол і топірамат. У дібраних групах пацієнтів залишаються ефективними інвазивні втручання, зокрема глибока стимуляція мозку.

#### 5. СПАСТИЧНІСТЬ

Спастичність є залежним від швидкості наслідком посилення м'язових рефлексів, спричиненим пошкодженням низхідних рухових шляхів, що призводить до зростання тонусу та появи ригідності м'язів. Вона трапляється приблизно у 75% пацієнтів із РС. За даними, представленими Rizzo et al., котрі вивчали вплив антиспастичних агентів у 315 хворих із бази даних пацієнтів Національного реєстру Північноамериканського науково-дослідного комітету з питань РС, 16% вивчених осіб не повідомляли про спастичність взагалі, 31% — говорили про її мінімальну вираженість, 19% — легку, 17% — помірну і 17% — тяжку (впливала на повсякденну активність). Тяжкі варіанти спастичності були частішими у пацієнтів-чоловіків, осіб похилого віку і при тривалому перебігу захворювання. Часто підвищення тонусу в нижніх кінцівках впливає на ходу і спричиняє загальну сталість та біль.

Контроль над спастичністю коливається в діапазоні від консервативних методик (вправи із розтяганням, фіксація, шини) до медикаментів, котрі вводяться перорально, ін'єкційно чи інтратекально (в спинномозковий канал) (рис. 3). Допомога фізіотерапевта, працетерапевта або реабілітолога є важлива для оцінки та лікування цього синдрому в конкретного пацієнта. Зокрема, фізіотерапія застосовується самостійно або в поєднанні з іншими підходами, зокрема націленими на вправи із розтягнення м'язів і збереження діапазону рухів. Метою фізіотерапії є поліпшення гнучкості і міцності м'язів та селекція хворих на предмет застосування допоміжних пристроїв, котрі сприятимуть адекватному позиціонуванню частин тіла та діапазону рухів у суглобах.

Медикаментами першого ряду для лікування спастичності залишаються баклофен і тизанідин (табл. 4). Важливим принципом щодо їх застосування є початок призначення із низьких доз і нарощення останніх до переносимих хворим. Часто пацієнти мають переваги від зростання кратності прийому конкретного препарату. При тяжких формах спастичності чи непереносимості пероральних агентів через седацію або м'язову слабкість розглядають можливість імплантації баклофенової помпи. При цьому сам агент вводиться інтратекально і неперервно у невеликих дозах, що посилює його терапевтичний вплив і нівелює побічні ефекти, досить часті на фоні прийому *per os*. Препаратами другого та третього ряду в терапії спастичності при РС залишаються інші ліки — габапентин, бензодіазепіни і дантролен (табл. 4).



**Рис. 3. Лікування спастичності у хворих на РС.**

Новим шляхом застосування антиспастичних медикаментів є ін'єкційний. У березні 2010 року з цією метою був схвалений ботулотоксин типу А. Його вводять місцево в уражену м'язову групу для стимуляції міорелаксації. Результати будуть очевидні через 1–2 тижні, терапевтичний ефект триває 3–4 місяці, особливо в поєднанні із фізіотерапевтичними програмами. Введення ботулотоксину поліпшує мобільність (а отже, і позиціонування) кінцівок та полегшує біль. За відсутності ефекту від фармакологічного лікування (системного або локального) є доцільним розглядати хірургічні втручання (селективну дорзальну ризотомію або переміщення сухожиль), котрі зазвичай націлені як на полегшення власне спастичності, так і на запобігання розвитку контрактур.

**Таблиця 4. Пероральні та ін'єкційні ліки для терапії спастичності при РС**

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
<b>Баклофен</b>	Агоніст ГАМК	Початкова доза 5–10 мг 2–3 рази/день із поступовим титруванням	Загальна і м'язова слабкість, сонливість, запаморочення, диспепсичні симптоми, розлади з боку сечового міхура
<b>Тизанідин</b>	Центрально-діючий агоніст $\alpha 2$ -адренорецепторів	Початкова доза 2–4 мг на ніч, титрують поступово до 36 мг/добу	Сухість у роті, седація, запаморочення, ортостатична гіпотензія, набряки, медикаментозний гепатит
<b>Габапентин</b>	Аналог ГАМК	Початкова доза 100–300 мг 1–2 рази/день, нарощують поступово	Запаморочення, сонливість, периферичні набряки

<b>Бензодіазепіни (діазепам і клоназепам)</b>	Посилюють активність із ГАМК антиконвульсивними, міорелаксуючими анксиолітичними властивостями	Діазепам у добовій дозі 5 мг та при потребі вищій; клоназепам у дозі 0,5–1 мг	Сонливість, порушення когнітивних функцій, збудження, зниження лібідо
<b>Дантролен</b>	Міорелаксант, що пригнічує поєднання процесів збудження і скорочення в м'язових клітинах	Початкова доза 25 мг/добу; нарощують на 25 мг кожні кілька днів до 100 мг/добу (на 3–4 прийоми)	Неврологічні симптоми: розлади зору та мовлення, депресія, дезорієнтація, галюцинації, болі голови, безсоння, судомні напади, нервозність
<b>Ботулотоксин</b>	Поєднується із пресинаптичним кальцій-зв'язувальним білком та пригнічує вивільнення ацетилхоліну в нейро-м'язовому синапсі	Доза залежить від місця ін'єкції та тяжкості спастичності	М'язова слабкість
ГАМК — γ-аміномасляна кислота.			

## 6. СЕНСОРНІ СИМПТОМИ

Сенсорні симптоми включають широкий діапазон проявів — починаючи від відчуття поколювання, затерпання, свербіжу до “стягування”, “бігання мурашок” і т. д. Ці патологічні феномени можуть спричиняти невропатичний біль, котрий зазвичай лікується переважно протиепілептичними агентами — габапентином, прегабаліном, карбамазепіном та ін. (табл. 5).

Таблиця 5. Препарати для лікування нейропатичного болю при РС

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
<b>Габапентин</b>	Аналог ГАМК	Початкова доза 100–300 мг 1–2 рази/день, поступове нарощення добової дози, відштовхуючись від переносимості медикаменту	Запаморочення, сонливість, периферичні набряки
<b>Прегабалін</b>	Посилює концентрацію нейрональної ГАМК шляхом стимуляції ДГК і модуляції внутрішньоклітинного потоку кальцію	Початкова доза 50 мг 3 рази/день, можна нарощувати до 300 мг/добу протягом 1 тижня, відштовхуючись від ефективності та переносимості	Запаморочення, атаксія, сонливість, дезорієнтація, погіршення зору, периферичні набряки
<b>Карбамазепін</b>	Знижує полісинаптичні реакції, блокує посттетанічну активність і гальмує таламус шляхом пригнічення потенціал-	Початкова доза 200 мг 2 рази/день, добову дозу нарощують на 200 мг у тижневому інтервалі (ретардовані форми	Диплопія, запаморочення, гіпонатріємія, зміни формули крові, сонливість; препарат



	залежних натрієвих каналів	препарату приймають 2 рази/день, інші — 3-4 рази/день)	протипоказаний при паралельному прийомі із інгібіторами MAO і при пригніченні кісткового мозку
<b>Топірамат</b>	Блокує потенціал-залежні натрієві канали, посилює певні різновиди рецепторів ГАМК типу А	25-400 мг/добу	Загальна слабкість, сонливість, когнітивні порушення
<b>Окскарбазепін</b>	Пригнічує натрієві канали	150-1200 мг/добу	Запаморочення, сонливість

ГАМК —  $\gamma$ -аміномасляна кислота; ДГК — декарбоксілаза глютамінової кислоти; MAO — моноаміноксидаза.

Біль при РС є поширеним проявом, уражаючи приблизно 65% пацієнтів. Він є суб'єктивним відчуттям, вторинним щодо ураження спінальних гальмівних шляхів. Первинні больові синдроми при цьому захворюванні включають нейропатичний біль, пароксизмальні сенсорні симптоми і спастичні больові феномени, до вторинних належать біль у спині, вісцеральний біль або суглобовий біль внаслідок змін постави або обмежень моторики. Також біль на фоні хронічного демієлінізуючого процесу класифікують як гострий, підгострий і хронічний. Гостра його форма є прямим наслідком демієлінізації і аксонального руйнування, наприклад, невральгія трійчастого нерва чи симптом Лермітта. Підгострий біль включає больові феномени при спазмі сечового міхура, вертебрально-компресійний біль і біль, асоційований із пресорними пролежнями. До хронічного болю належать біль у спині і больові спазми в ногах (рис. 4).

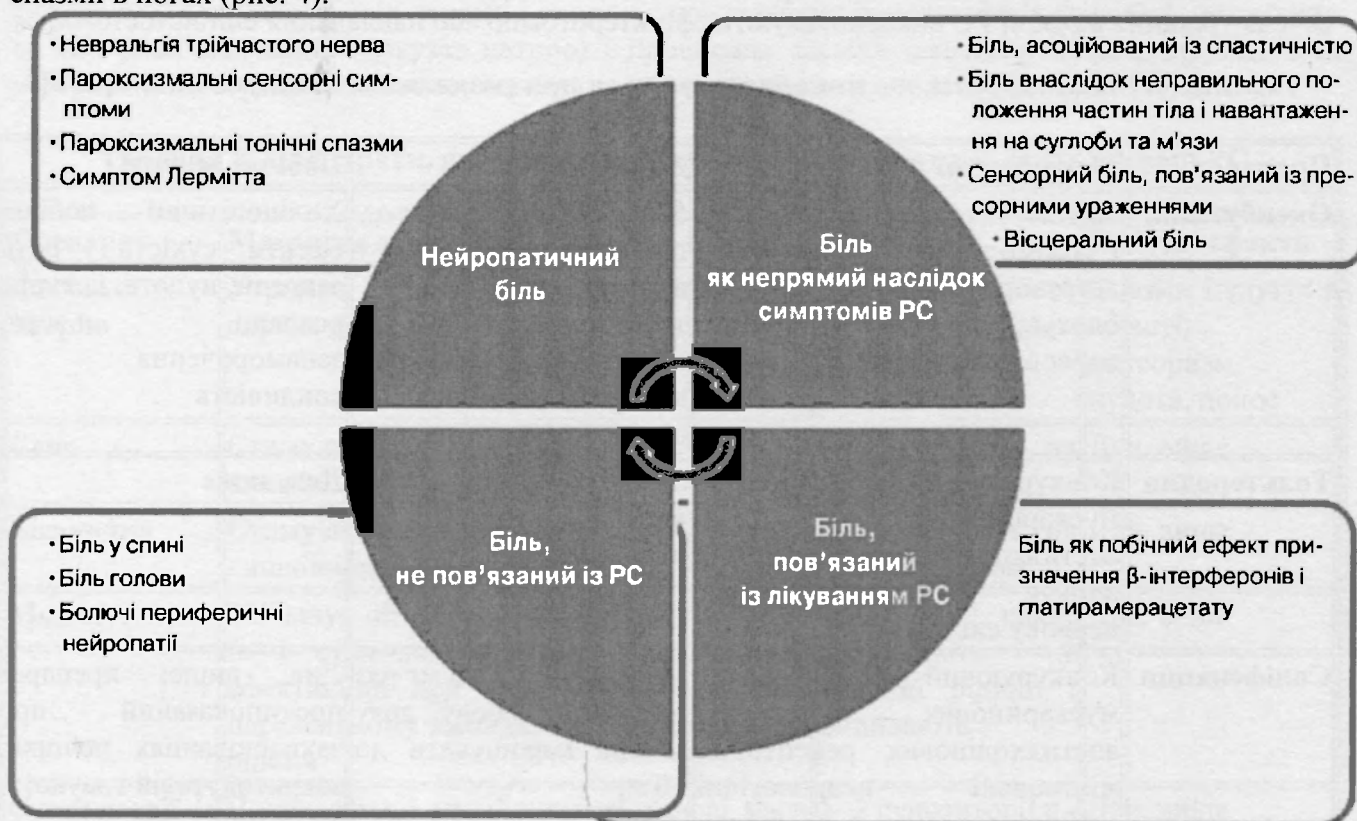


Рис. 4. Типи болю при РС.

Нейропатичний біль є поширеною і потенційно курабельною причиною захворюваності протягом життя. Частково ефективними фармакологічними підходами в такому аспекті є протиепілептичні агенти. Препаратами першого ряду є габапентин, прегабалін і карбамазепін внаслідок їх доброго антинейропатичного ефекту і відносно доброго профілю безпеки (табл. 5). Крім того, для контролю болю при РС корисними є трициклічні антидепресанти і дулоксетин. Інколи з цією метою призначають канабіноїди. У резистентних (тяжких і хронічних) випадках необхідна консультація вузького спеціаліста з лікування болю.

## 7. НЕЙРОГЕННИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР

Приблизно у 80% пацієнтів із РС виникають переміжні проблеми з сечовипусканням, а у хворих із тривалістю хвороби понад 10 років дисфункції сечового міхура мають місце в 96% випадків. Згадані порушення коливаються від легких до тяжких і охоплюють такі різновиди нейрогенного сечового міхура, як спастичний і м'який варіанти, диссинергію сфінктера-детрузора (ДСД) або їх комбінацію. Найпоширенішими симптомами гіперрефлекторного (спастичного) міхура є зростання частоти і позивів до сечовипускання, а ДСД — неповне випорожнення і затримка сечі. Зазвичай ці нейроурологічні проблеми виникають або погіршуються при загостренні РС, особливо асоційованого із іммобілізацією.

Інтегральним моментом ведення такого пацієнта є оцінка стану міхура, зокрема, важливим є ведення щоденника сечовипускання. Лікування охоплює дієтичні і поведінкові модифікації, тренування сечовипускання, фармакотерапію, інколи — хірургічну корекцію.

Дієтичні зміни включають обмеження алкоголю і кофеїн-вмісних продуктів, поведінкові корекції — фізичні вправи, зокрема націлені на укріплення тазового дна, а також припинення куріння. Пероральні ліки включають холінолітики (при спастичному міхурі) та сфінктерні міорелаксанти при диссинергії (табл. 6). Для контролю спастичного міхура інколи доцільні ін'єкції ботулотоксину. При гіпореклексії сечового міхура необхідна переміжна катетеризація або накладання постійного катетера Фолея. З хірургічних втручань при розладах сечовипускання на фоні РС використовують сфінктеротомію або накладання епіцистостоми.

Таблиця 6. Медикаменти, що використовуються при розладах сечовипускання при РС

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
<b>Оксибутинін</b>	Антимускаринові властивості і спазмолітична дія на м'язи детрузора сечового міхура; блокує парасимпатичну нервову систему	5 мг 3 рази/день <i>per os</i> ; препарат доступний у вигляді трансдермальних пластирів і таблеток контрольованого вивільнення	Холінолітичні побічні ефекти: сухість у роті, закрепи, нудота, дизурія, розлади зору, запаморочення, сонливість
<b>Тольтеродин</b>	Конкуруючий антагоніст мускаринових ацетилхолінових рецепторів; блокує парасимпатичну нервову систему	2–4 мг у вигляді капсул контрольованого вивільнення	Див. вище
<b>Соліфенацин</b>	Конкуруючий антагоніст мускаринових ацетилхолінових рецепторів; мінімальні неврологічні побічні впливи внаслідок того, що препарат не проходить гематоенцефалічний бар'єр	Початкова доза 5 мг раз на день, добову дозу можна нарощувати до 10 мг	Див. вище; препарат протипоказаний при захворюваннях печінки, закритокутовій глаукомі, затримці сечовипускання, синдромі подовженого комплексу QT

<b>Дарифенацин</b>	Блокатор мускаринових ацетилхолінових рецепторів; блокує парасимпатичну, потенціює активність симпатичної нервової системи	Початкова доза 7,5 мг раз на день у вигляді таблеток контрольованого виділення; добову дозу можна наростити до 15 мг на один прийом	Див. вище; незначні неврологічні побічні ефекти
<b>Троспій</b>	Блокатор мускаринових ацетилхолінових рецепторів; блокує парасимпатичну, потенціює активність симпатичної нервової системи	20 мг двічі на день, приймають більш ніж за годину до їди або натще	Див. вище; незначні неврологічні побічні ефекти
<b>Тамсулозин</b>	Антагоніст $\alpha 1$ -адренорецепторів, розслабляє сфінктер сечового міхура	Початкова доза 0,4 мг раз на день, добову дозу можна наростити до 0,8 мг	Запаморочення, незвична м'язова слабкість, сонливість, безсоння, статеві розлади, ортостатична гіпотензія
<b>Бетанекол</b>	Агоніст мускаринових ацетилхолінових рецепторів; стимулює парасимпатичну нервову систему	25–50 мг 3–4 рази/день	Пітливість, запаморочення, біль голови, гіперемія, посилена саливація

## 8. РОЗЛАДИ ФУНКЦІЙ КИШКІВНИКА

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту виникають приблизно у 80% пацієнтів із РС. Закрепи зазвичай поширеніші (50%), ніж нетримання (30–50%). Діагностична оцінка цих хворих включає аналіз активності кишківника, дієти, зокрема, вмісту в останній рідині і клітковини. Фармакотерапія закрепів охоплює призначення наповнювачів (висівки, метамуцил та ін.), розм'якшувачів (докузат натрію) і проносних засобів (сена або бісакодил). Разом із пероральними середниками використовують супозиторії і клізми (табл. 7).

Таблиця 7. Препарати, що застосовуються при кишкових розладах на фоні РС

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
<b>Докузат натрію</b>	Утримує рідину в калових масах, що сприяє дефекації	100–300 мг/день на кілька прийомів	Спазми і здуття в животі, метеоризм, нудота, понос
<b>Сена</b>	Стимулює перистальтичні рухи кишківника	1–3 таблетки на ніч перед сном	Див. вище
<b>Бісакодил</b>	Стимулює перистальтичні рухи кишківника	1–3 таблетки на ніч перед сном	Див. вище
<b>Метамуцил</b>	Збільшує об'єм калових мас, розм'якшує їх і стимулює моторику кишківника, ефективний при щоденному прийомі і паралельному вживанні великої кількості рідини	1 пакет розчиняють у склянці рідини і випивають	Див. вище
<b>Супозиторії із гліцерином</b>	Покривають і розм'якшують калові маси шляхом сповільнення поглинання рідини стінкою кишківника	1–2 супозиторії на добу	Див. вище

Нетримання в таких пацієнтів контролюють шляхом модифікацій дієти (обмеження продуктів із високим вмістом клітковини, кофеїну, молока, шоколаду, алкоголю, прянощів і цукрозамінників). Для адекватного регулювання стільця зазвичай призначають супозиторії і проносні засоби щодня або кожен другий день. Хворі на РС рідко використовують антидіарейні препарати, наприклад, лоперамід.

## 9. СТАТЕВІ РОЗЛАДИ

Статеві порушення часті при РС, виникають приблизно в 75% пацієнтів і переважно є наслідком первинних, вторинних чи третинних симптомів захворювання. В чоловіків вони проявляються у вигляді еректильної дисфункції, затримки еякуляції та зниження лібідо, в жінок — у вигляді зменшення вагінальної змазки та чутливості, зниження лібідо, аноргазмії. Первинні причини сексопатологічних феноменів — власне еректильна дисфункція або зниження лібідо, вторинні — загальна і м'язова слабкість, когнітивні дефекти, спастичність, сенсорні симптоми (біль) і дисфункція тазових органів, третинні — реактивна депресія.

Лікування статевих розладів (рис. 5) включає консультування, терапію подружньої пари, фармакотерапію, специфічні сексопатологічні втручання. Залучення сексопатолога є важливим елементом командного підходу в лікуванні цих хворих.



Рис. 5. Лікування статевих розладів при РС.

Препаратами першого ряду в лікуванні еректильної дисфункції є інгібітори фосфодіестерази 5 типу, в жінок ці агенти демонструють мінімальний ефект або взагалі його відсутність (табл. 8). В чоловіків іншим вибором є інтракавернозні ін'єкції (табл. 8) або локальні вакуумні пристрої із стимуляцією ерекції. Dasgupta et al. вивчали ефект від силденафілу цитрату в перехресному дослідженні 19 жінок із РС і не засвідчили переконливого поліпшення статевих симптомів.

Таблиця 8. Медикаментозне лікування статевих розладів при РС

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
Силденафіл	Підвищує вміст ФДЕ та цГМФ і таким чином спричиняє вазодилатацію	50 мг приблизно за 1 годину перед статевою активністю	Зорові порушення, понос, почервоніння, біль голови, застій у носі, інфекції сечовивідних шляхів, препарат протипоказаний при наявності в анамнезі серцевих захворювань
Варденафіл	Інгібітор ФДЕ-5, підвищує вміст ФДЕ та цГМФ і таким чином спричиняє вазодилатацію	Початкова доза 10 мг за 30–60 хвилин перед статевою активністю, її можна наростити до 20 мг, відштовхуючись від ефективності та побічних ефектів	Див. вище
Тадалафіл	Інгібітор ФДЕ-5, підвищує вміст ФДЕ та цГМФ і таким чином спричиняє вазодилатацію	Початкова доза 10 мг, приймається перед статевою активністю, її можна наростили до 20 мг або знизити до 5 мг; ефект триває 36 годин	Див. вище
Папаверин фентоламін простагландин E1 (інтракавернозні ін'єкції)	+ Потрійна терапія, що спричиняє розширення судин, посилення кровоплину в організмі та статевого члені та індукцію ерекції	Починають із низьких доз і при потребі титрують	Біль у статевому члені, тривала ерекція, пріапізм, фіброз
Естрогени	Замісна гормонотерапія в жінок, посилює вагінальне зволоження	Вагінальний шлях застосування у вигляді крему	Вагінальна кровотеча, дисменорея, вагініт, гіперплазія ендометрію, рак, зміни в грудних залозах, серцево-судинні та урологічні симптоми, запаморочення, тривожність

ФДЕ — фосфодіестераза; цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат.

## 10. ДЕПРЕСІЯ

Поширеність клінічних симптомів депресії у хворих на РС протягом життя сягає 50%, зазвичай це велика депресія. Хворі, в яких ці стани коморбідні, мають підвищену ймовірність суїцидальних ідей і їх реалізації. Поширеність суїцидальних намірів протягом життя в цій популяції сягає 28,6%. Лікування депресії при РС включає фармакотерапію, когнітивно-поведінкову терапію і психотерапію (рис. 6). Антидепресанти, які найчастіше призначаються

таким пацієнтам, — інгібітори зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну і дофаміну. Немедикаментозні підходи переважно націлені на емоційні дисфункції та корекцію поведінки.



Рис. 6. Лікування депресії при РС.

Конкретні препарати, що найчастіше використовуються при РС: із СІЗЗС — флуоксетин, сертралін та ін., із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) — венлафаксин і дулоксетин, із селективних інгібіторів зворотного захоплення дофаміну і норадреналіну (СІЗЗДН) — бупропіон (табл. 9). Трициклічні антидепресанти (ТЦА), наприклад, іміпрамін, доксерін, амітриптилін та ін., зазвичай не застосовуються для терапії депресії у цих хворих через несприятливий профіль побічних ефектів, хоча вони можуть бути непоганим вибором при комбінації різних симптомів (депресія і нетримання сечі, депресія і біль). Базовою метою призначення антидепресантів, окрім контролю настрою, є поліпшення якості життя.

Таблиця 9. Препарати для лікування депресії у хворих із РС

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти
<b>СІЗЗС</b>			
<b>Флуоксетин</b>	Підвищує концентрацію серотоніну в головному мозку і поліпшує настрій	20–80 мг/добу	Тривожність, безсоння, посилений апетит, тремор, диспепсія, біль голови, шкірний висип, статеві розлади із зниженням лібідо
<b>Сертралін</b>	Див. вище	Початкова доза 50 мг раз на день; її можна нарощувати до добової дози 200 мг	Див. вище
<b>Пароксетин</b>	Див. вище	10–40 мг/добу, при потребі — 60 мг/добу	Див. вище
<b>Циталопрам</b>	Див. вище	Початкова доза 20 мг раз на день, зазвичай її нарощують до 40 мг/добу	Див. вище
<b>Есциталопрам</b>	Див. вище	10–20 мг/день	Див. вище

<b>СІЗЗСН</b>			
<b>Венлафаксин</b>	Підвищує концентрацію серотоніну і норадреналіну в головному мозку і поліпшує настрої	Початкова доза 75 мг/добу на 2–3 прийоми разом з їжею, при потребі денну дозу нарощують до 150 чи 225 мг	Див. вище
<b>Дулоксетин</b>	Див. вище	Добова доза становить 40 мг/добу (на 2 прийоми) або 60 мг/добу (на 1 або 2 прийоми)	Див. вище
<b>СІЗЗДН</b>			
<b>Бупропіон</b>	Інгібітор зворотного захоплення дофаміну і норадреналіну, поліпшує настрої	100 мг 3 рази/день, форма контрольованого вивільнення — 150 мг 2 рази/день	Тривожність, безсоння, зменшення маси тіла, великі дози можуть призводити до судомних нападів
<b>ТЦА</b>			
<b>Іміпрамін</b>	Підвищує концентрацію серотоніну і норадреналіну в головному мозку шляхом пригнічення зворотного захоплення	Початкова доза 75 мг/добу, її нарощують до 150 мг/добу	Сухість у роті, затримка сечі, закрепи, зміни пульсу і артеріального тиску
<b>Амітриптилін</b>	Див. вище	Початкова доза 75 мг/добу на кілька прийомів, її можна наростити до 150 мг/добу	Див. вище
<b>Нортриптилін</b>	Див. вище	25 мг 3–4 рази/день, при потребі дозу титрують	Див. вище

Когнітивно-поведінкова терапія і психотерапія довели свій ефект у лікуванні розладів настрою при РС, друга в цьому аспекті може бути як індивідуальною, так і груповою. Поведінкові втручання важливі для поліпшення соціальної взаємодії і розвитку навиків розв'язання актуальних проблем. Загалом цей синдром потребує неперервної оцінки і корекції з допомогою психотерапії та ліків.

### **11. ПСЕВДОБУЛЬБАРНИЙ АФЕКТ**

Псевдобульбарний афект є неврологічним розладом, що характеризується неконтрольованими епізодами плачу і сміху без очевидного триггеру. Частота цього феномену при РС сягає 10%. Його етіологія залишається незрозумілою, хоча, ймовірно, пов'язана із пошкодженням кортико-нуклеарних трактів. Нещодавно для лікування псевдобульбарного афекту в цих хворих було схвалено комбінацію двох препаратів — декстрометорфану гідрохлориду і хінідину сульфату.

### **12. КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ**

Приблизно 50% пацієнтів із РС протягом життя мають когнітивні розлади. Пізнавальні домени, котрі найчастіше уражаються при цьому захворюванні, — швидкість обробки інформації (35% хворих), короткотермінова пам'ять (40%), концентрація уваги (30%),

розв'язання проблем (20%), візуально-просторова орієнтація (20%) і плавність мовлення (10%). Згадані проблеми в таких осіб призводять до безробіття, рольових змін у родині і соціальної ізоляції. Nopartand et al. вивчали 106 хворих на РС (із рівнем безробіття 61,3%) з допомогою Короткої повторюваної батареї нейропсихологічних тестів, Шкали внутрішньолікарняної тривожності та депресії і 5-факторного особистісного питальника NEO. Результати дослідження засвідчили, що Комбінований функціональний показник при РС є найліпшим прогностичним параметром щодо майбутнього безробіття, перевищуючи навіть Розширену шкалу стану інвалідизації. Комбінований функціональний показник при РС включає оцінку когнітивних функцій і когнітивних порушень, як незалежних причин інвалідизації. Когнітивні розлади впливають на повсякденне функціонування і якість життя, а тому потребують рутинної оцінки в клінічній практиці. Залишається принциповим виявлення вторинних причин когнітивного дефіциту — депресії, загальної слабості, безсоння, інфекційних і системних захворювань. З ним при РС корелюють атрофія головного мозку, ураження кори і нейрональна дегенерація.

Лікування когнітивних порушень у таких пацієнтів ґрунтується на фармакотерапії, реабілітації і програмах когнітивного корективного навчання (рис. 7). Було проведено багато досліджень, присвячених симптоматичній фармакотерапії згаданих розладів при РС із суперечливими висновками. Найбільш перспективними агентами визнано антихолінестеразні препарати центральної дії. Проте останнє велике ( $n = 120$ ) рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, фінансоване Національним інститутом здоров'я США і присвячене вивченню впливу донепезилу на когнітивні функції (зокрема пам'ять) згідно з повідомленнями пацієнтів, дало негативні результати. Інші тестовані препарати — антагоніст NMDA-рецепторів мемантин і антихолінестеразний медикамент ривастигмін тартрат. Вони схвалені для лікування хвороби Альцгеймера, але не РС. Висновки останніх досліджень цих ліків зайвий раз підкреслюють той факт, що медикаменти, бажані для призначення при деменції альцгеймерівського типу і легкого когнітивного дефіциту, не діють при демієлінізації, а це дає підстави думати про відмінну патофізіологію цих станів.



Рис. 7. Лікування когнітивних проблем при РС.

Іншими підходами залишаються навчальні методики, що базуються на ретренінгу, повторюванні, нагадуванні, візуальних ключах. Помірно-позитивний вплив на когнітивні



функції хворих мають організаційні стратегії, компенсаторні механізми, стимулюючі ігри із паралельним контролем стимулів зовнішнього середовища. Хворого має консультивати нейропсихолог і реабілітолог з добрими знаннями програм когнітивної і поведінкової реабілітації. Загалом комбінування фармакологічного і немедикаментозного лікування сприятливо діє на контроль когнітивного дефіциту при РС.

### 13. ВИСНОВОК

Симптоматичне лікування є пріоритетним у хворих на РС. Його мета — функціональне поліпшення і поліпшення якості життя. Терапія симптомів медикаментозна, немедикаментозна, інколи включає хірургічні втручання. Метод ICAP (рис. 1) резюмує основні етапи у контролі базових ознак хвороби та охоплює ідентифікацію симптомів, визначення їх причин, полегшення проявів захворювання і профілактику ускладнень. Індивідуалізований догляд і неперервна оцінка симптомів та лікування є виправдані в процесі еволюції захворювання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Feb;13(2):207-16.
2. Awad RA. Neurogenic bowel dysfunction in patients with spinal cord injury, myelomeningocele, multiple sclerosis and Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 14;17(46):5035-48.
3. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care*. 2011 May;17 Suppl 5 Improving:S146-53.
4. Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics*. 2013;7:247-58.
5. DeLuca J, Nocentini U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(3):197-219.
6. De Ridder D, Van Der Aa F, Debruyne J, D'hooghe MB, Dubois B, Guillaume D, Heerings M, Ilsbrouckx S, Medaer R, Nagels G, Seeldrayers P, Van Landegem W, Willekens B, Zicot AF. Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Oct;115(10):2033-40.
7. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, O'Riordan J, Seltebjerg F, Stankoff B, Vass K, Walczak A, Wiendl H, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May;4(3):139-68.
8. Fernández Ó, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva L, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, Comabella M, de las Heras V, García-Merino JA, Hernández-Pérez MA, Izquierdo G, Meca-Lallana JE, Muñoz-García D, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Ramió-Torrentà L, Rodríguez-Antigüedad A, Romero-Pinel L, Sanchez F, Téllez N, Tintoré M, Montalban X; Post-ECTRIMS group. Review of the novelties presented at the 27th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). *Rev Neurol*. 2012 Jun 1;54(11):677-91.
9. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec;13(12 Suppl):55-9.
10. Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*. 2013 Oct;73(15):1711-22.
11. Koehler J, Amato MP, Oreja-Guevara C, Lycke J. Clinical case reviews in multiple sclerosis spasticity: experiences from around Europe. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec;13(12 Suppl):61-6.

12. Lorenzl S, Nübling G, Perrar KM, Voltz R. Palliative treatment of chronic neurologic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;118:133-9.
13. Lunde HM, Bjorvatn B, Myhr KM, Bo L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013;(196):24-30.
14. Oral A, Yaliman A. Revisiting the management of fatigue in multiple sclerosis in the context of rehabilitation: a narrative review of current evidence. *Int J Rehabil Res.* 2013 Jun;36(2):97-104.
15. Sa MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Sep;70(9):733-40.
16. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):449-63.
17. Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Dis Mon.* 2013 Jul;59(7):261-8.
18. Solaro C, Uccelli MM. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nat Rev Neurol.* 2011 Aug 16;7(9):519-27.
19. Tullman MJ. A review of current and emerging therapeutic strategies in multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013 Feb;19(2 Suppl):S21-7.

ШЕВЧУК Л.Т.

### КЛІМАТИЧНІ ЗМІНИ І ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

*В статті привертається увага населення, фахівців і вчених до кліматичних змін та їх впливу на здоров'я населення. Обґрунтовується необхідність здійснення поглиблених досліджень окресленої проблематики, розроблення і реалізації заходів, спрямованих на збереження здоров'я в умовах погіршення кліматичних умов.*

*Ключові слова: клімат, здоров'я.*

*В статье привлекается внимание населения, специалистов и ученых к климатическим изменениям и их влиянию на здоровье населения. Обосновывается необходимость осуществления углубленных исследований очерченной проблематики, разработки и реализации мероприятий, направленных на сохранение здоровья в условиях ухудшения климатических условий.*

*Ключевые слова: климат, здоровье.*

*In the article attracted attention of population, specialists and scientists to the climatic changes and their influence on a health of population. The necessity of realization of deep researches of the outlined range of problems, development and realization of the measures sent to maintenance of health in the conditions of worsening of climatic terms is grounded.*

*Key words: climate, health.*

*Актуальність теми.* Дослідження впливу кліматичних змін на здоров'я населення стало особливо актуальним в останні десятиріччя, коли населення, практично, усіх країн почало відчувати зміни клімату через суттєве потепління, надмірні зливи, повені, буревії, різкі коливання температури тощо.

Згідно з різними прогнозами, приблизно один мільярд людей ймовірно змінить місце проживання у зв'язку з кліматичними змінами упродовж наступних 40 років внаслідок інтенсифікації природних катастроф, посух, підйому рівня моря і конфліктів при збільшенні дефіциту ресурсів [6].