

Н.Р. Сохор, О.Ю. Бударна, О.Р. Ясній

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Можливості корекції психоемоційних порушень у пацієнтів із розсіяним склерозом

Проведено оцінку когнітивного статусу, ступеня депресії, вираженості синдрому хронічної втоми та якості життя у 71 хворого на розсіяний склероз рецидивно-ремісивного перебігу у період ремісії. Виявлено порушення з боку когнітивної сфери, за даними тестів PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)-3 та SDMT (Symbol Digit Modalities Test), прояви астеничного синдрому (73,2%) та депресії (59,2%), зниження якості життя. 42 пацієнтам основної групи проведено лікування препаратом Тівортін® аспартат у дозуванні 15 мл 2 рази на добу протягом 2 міс. Встановлено, що лікування сприяє покращенню когнітивних функцій, зменшенню проявів депресії та астенії, покращенню якості життя порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Ключові слова: розсіяний склероз, психоемоційні порушення, якість життя, Тівортін® аспартат.

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — імуніоопосередковане нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що зазвичай вражає осіб молодого віку на фоні певної генетичної схильності (Alexander J.S. et al., 2011). Клінічна різноманітність РС зумовлена не тільки провідними органічними неврологічними симптомами, що свідчать про ураження різних функціональних систем, але й значним спектром когнітивних, афективних та інших психопатологічних розладів, які суттєво впливають на повсякденну активність, особливо при вираженому неврологічному дефіциті (Гусев Е.И. і соавт., 2004; Васильовський В.В. і соавт., 2014). На якість життя пацієнтів із РС найбільший вплив мають синдром хронічної втоми, біль, тривожно-депресивні та когнітивні порушення. Когнітивні розлади виявляють у 45–65% хворих на РС (Алексеева Т.Г. і соавт., 2002). Депресію, що значною мірою порушує когнітивну і некогнітивну діяльність, діагностують у 40–60% хворих. Синдром хронічної втоми є одним із найбільш розповсюджених симптомів при РС, що виявляють у 80–90% хворих (Негрич Т.І. та співавт., 2013).

На сьогодні відсутня уніфікована гіпотеза щодо патогенезу РС. Існують три основні концепції цього захворювання, що включають вірусну, імунну та судинну гіпотези. Одержані докази відносно ролі дисфункції ендотеліальних клітин у патогенезі РС (Grammas P. et al., 2011; Sonder J.M. et al., 2014). Вважають, що значне зниження перфузії в білій та сірій речовині при РС може бути результатом порушеної діяльності аксонів, астроцитарного енергетичного обміну і, ймовірно, підвищення у крові вмісту ендотеліну-1 (D'haeseleer M. et al., 2011). Ендотелій судин мозку характеризується високою реакційною здатністю, тому він служить як джерелом, так і мішенню для запальних білків і активних форм кисню. Підвищена проникливість гематоенцефа-

лічного бар'єра призводить до нейрозапалення і оксидативного стресу, що залучені до патогенезу захворювань центральної нервової системи.

У дослідженнях продемонстровано, що оксид азоту (nitric oxide — NO) пригнічує аутоімунні реакції (Niedbala W. et al., 2011). Зв'язуючись з арилгідрокарбонатним рецептором на поверхні Т-хелперів, NO запобігає поширенню запальної реакції на клітини організму та розвитку аутоімунної реакції. Відповідно, сучасні розробники фармакологічно активних речовин здійснюють активний пошук препарату на основі NO, що дозволить якщо не лікувати пацієнтів із аутоімунним захворюванням, то хоча б полегшувати його перебіг.

На сьогодні одним із найбільш перспективних напрямів є використання природного попередника NO — L-аргініну. L-аргінін (α -аміно- β -гуанідиновалеріанова кислота) є умовнонезамінною амінокислотою з властивостями активного і різнобічного клітинного регулятора багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах (Слободський В.А., 2009). Речовина також активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелій судин, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії та ендотеліну-1 — потужного вазоконстриктора. Також L-аргінін зменшує вираженість оксидативного стресу шляхом гальмування синтезу асиметричного диметиларгініну.

Мета роботи — вивчити вплив препарату Тівортін® аспартат (L-аргініну аспартат), («Юрія-Фарм», Україна) на нейропсихологічні симптоми та якість життя хворих на РС рецидивно-ремісивного перебігу.

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням перебував 71 хворий із достовірно діагностованим РС від-

повідно до критеріїв Макдональда 2010 р. (Polman C.H. et al., 2011). У всіх хворих діагностовано рецидивно-ремісивний перебіг захворювання, період ремісії. Вік хворих становив 24–48 років (в середньому — $35,2 \pm 1,2$ року). Серед обстежуваних було 34 (39,3%) чоловіки та 37 (60,7%) жінок. Тривалість захворювання становила 2–12 років, в середньому — $4,2 \pm 0,7$ року. Загострення спостерігали з середньою частотою $0,9 \pm 0,2$ на рік. Середній бал за розширеною шкалою інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) становив $5,1 \pm 0,3$.

Застосовували загальноклінічні, неврологічні методи дослідження, оцінку когнітивного статусу, ступеня депресії, вираженості синдрому хронічної втоми та якості життя. Ступінь вираженості неврологічного дефіциту та інвалідизації оцінювали за шкалою EDSS. Когнітивні функції досліджували за допомогою слухового тесту в поєднанні з усним пред'явленням числового ряду (Paced Auditory Serial Addition Test — PASAT-3), призначеного для оцінки параметрів когнітивної функції, зокрема перемикання уваги, швидкості сприйняття інформації на слух, запам'ятовування, а також здатності до усного рахунку. Також для вивчення когнітивних порушень застосовували тест SDMT (Symbol Digit Modalities Test), який є високочутливим щодо виявлення когнітивних порушень органічного походження (Sonder J.M. et al., 2014). У рамках тесту пацієнту пропонували протягом 90 с замінювати геометричні фігури на конкретні цифри. Відповіді могли бути письмові або усні, тому цей тест прийнятний для використання в осіб, які мають моторні розлади чи порушення мови.

Для оцінки вираженості синдрому патологічної втоми застосовували шкалу оцінки вираженості втоми (Fatigue Severity Scale — FSS) та модифіковану шкалу суб'єктивної оцінки астенії (Modified Fatigue Impact Scale — MFIS), розроблені спеціальним комітетом Національного товариства

хворих на розсіяний склероз США. Ступінь вираженості депресії визначали за допомогою опитувальника BDI (Beck's Depression Inventory)-II, що розроблений для кількісної оцінки депресії та складається з 21 пункту, кожний з яких містить декілька тверджень, пороговий рівень ≤ 15 балів. Депресія легкого ступеня відповідає показнику 16–19 балів, середнього — 20–25 балів, важкого — >26 балів (Старинець Н.Г., 2013). Якість життя оцінювали за допомогою Європейського опитувальника якості життя (Euroqol Quality of Life Questionnaire — EQ-5D), що включає оцінку ступеня порушення рухливості, самообслуговування, звичайної повсякденної діяльності, болю/нездужання, тривоги/депресії.

Відповідно до мети дослідження, усіх хворих розподілили на дві групи: 42 (59,2%) хворих становили основну групу (ОГ) із застосуванням препарату Тівортін® аспартат, 29 (40,8%) хворих — контрольну групу (КГ). Тівортін® аспартат призначали внутрішньо за 40 хв до прийняття їжі по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу. Курс лікування становив 2 міс (60 днів). Переносимість і ефективність препарату оцінювали за відповідними параметрами з подальшим статистичним аналізом даних.

Результати та їх обговорення

У всіх хворих на РС під час проведення тесту PASAT-3 відзначено зниження когнітивних функцій, що проявлялося у 6 пацієнтів нездатністю завершити тестування, та достатньо високими показниками неправильних та пропущених відповідей у решти хворих.

Після проведеного лікування за результатами тесту PASAT-3 лише 2 пацієнти ОГ не змогли завершити тест. Також отримані дані свідчили про суттєве зменшення вираженості когнітивної дисфункції внаслідок підвищення швидкості обробки рахункової інформації та здатності виконувати два завдання одночасно (таблиця). Відзначено збільшення загальної кількості правильних відповідей (34,27 \pm 2,97 та 47,35 \pm 3,89 відповідно) до та після лікування препаратом Тівортін® аспартат, а також кількості правильних відповідей як у першій (20,11 \pm 2,41 і 29,14 \pm 2,79 відповідно), так і у другій (18,32 \pm 2,05 і 27,41 \pm 2,39 відповідно) половині завдання.

Також виявлене зменшення кількості помилок (2,91 \pm 0,89 і 1,69 \pm 0,67 відповідно) та пропущених відповідей (14,51 \pm 3,18 і 8,50 \pm 2,67 відповідно). Більшість показників тестування після лікування у пацієнтів ОГ достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від значень хворих КГ (див. таблицю).

SDMT також виявив зміни у когнітивній сфері хворих на РС. Так, до початку лікування у ОГ кількість правильних відповідей становила 56,21 \pm 2,32, у КГ — 58,72 \pm 2,71. Повторне тестування показало збільшення кількості правильних відповідей в обох групах. Проте в ОГ кількість правильних відповідей була достовірно ($p < 0,05$) більшою, ніж перед курсом лікування, і становила 64,54 \pm 1,99, в КГ результати SDMT достовірно не відрізнялися від вихідних значень і становили 60,3 \pm 2,11. Показники хворих ОГ після лікування були достовірно ($p < 0,05$) вищі, ніж у хворих КГ.

Оцінка синдрому хронічної втоми за шкалою FSS засвідчила наявність у 52 (85,2%) хворих на РС ознак втоми різного ступеня вираженості. Втому легкого ступеня відзначали у 22 (42,2%), середнього — у 21 (40,4%), вираженого — у 9 (17,4%) хворих. Середній бал за шкалою FSS становив 3,92 \pm 0,46 (4,05 \pm 0,42 та 3,87 \pm 0,51 в ОГ та КГ відповідно).

Результати тестування за шкалою MFIS продемонстрували наявність астенії у хворих на РС за показниками підшкал когнітивних і фізичних порушень. Розраховували показник по кожній із підшкал і загальний рівень оцінки астенії. Виявлено підвищення таких когнітивних показників астенії, як недостатність функції уваги (до 2,91 \pm 0,95 та 2,74 \pm 1,12 в ОГ та КГ відповідно), зниження концентрації уваги (2,39 \pm 1,10 та 2,44 \pm 0,89 відповідно), недостатність здатність до зосередження (2,71 \pm 1,17 та 2,62 \pm 1,03 відповідно). Також у хворих на РС відзначали порушення пам'яті, що проявлялося у вигляді порушень мислення — недостатньої продуктивності (2,61 \pm 0,72 та 2,47 \pm 0,81 відповідно), зниження швидкісних характеристик (2,21 \pm 0,56 та 2,15 \pm 0,72 відповідно), нездатності доводити до кінця роботу, яка потребує розумового напруження (2,59 \pm 0,85 та 2,61 \pm 0,92 відповідно).

За даними тестування за шкалою FSS спостерігали позитивний вплив лікування препаратом Тівортін® аспартат на синдром патологічної втоми у хворих ОГ. Зменшилася кількість пацієнтів із втомою середнього і важкого ступеня вираженості. Виявлено достовірне покращення показників порівняно із хворими КГ. Середній бал після 2-місячного курсу лікування препаратом Тівортін® аспартат в ОГ становив 2,71 \pm 0,39, у КГ — 3,34 \pm 0,42.

Повторне тестування за шкалою MFIS показало, що препарат Тівортін® аспартат сприяв зниженню як фізичних, так і когнітивних порушень, пов'язаних з астеною. Відзначено покращення показників шкали MFIS, пов'язаних із функцією уваги: підвищення концентрації уваги (1,91 \pm 0,65

та 2,25 \pm 0,71 в ОГ та КГ відповідно), здатності до зосередження (1,98 \pm 0,57 та 2,35 \pm 0,64 відповідно). Спостерігали покращення пам'яті (2,14 \pm 0,45 та 2,56 \pm 0,67 відповідно), показників мислення: продуктивності (1,69 \pm 0,55 та 2,14 \pm 0,73 відповідно), швидкості (1,48 \pm 0,61 та 1,85 \pm 0,49 відповідно) та витривалості до розумового напруження (2,05 \pm 0,39 та 2,41 \pm 0,51 відповідно).

Наявність депресії також суттєво знижує якість життя у хворих на РС. На підставі аналізу результатів тестування за BDI-II у 42 (59,2%) хворих спостерігали депресивні розлади різного ступеня вираженості у зіставних часток пацієнтів в обох групах: в ОГ — у 25 (59,5%) осіб, в КГ — у 17 (58,6%) осіб. В ОГ легкий ступінь депресії виявлено у 17 (40,5%), помірний — у 7 (16,7%), тяжкий — у 1 (2,1%) хворих. У КГ легкий ступінь депресії спостерігали у 12 (63,2%) пацієнтів, помірний — у 5 (26,3%) хворих.

Після лікування препаратом Тівортін® аспартат симптоми депресії в ОГ продовжували спостерігати у 15 (35,7%) пацієнтів. У КГ депресивна симптоматика зберігалась у 13 (44,8%) хворих. Кількість хворих ОГ з депресивним синдромом після лікування була достовірно меншою, ніж у КГ ($p < 0,05$).

Опитувальник EQ-5D є неспецифічним засобом оцінки якості життя. За його допомогою виявлено порушення за 4 показниками з 5, зокрема порушення рухомості у 39 (63,9%), зниження активності у повсякденній діяльності — у 42 (68,8%), наявність болювих відчуттів та нездужання — у 34 (55,7%), зміни настрою — у 28 (45,9%) хворих. До лікування середній бал за цим опитувальником у ОГ становив 59,5 \pm 2,1 мм, в КГ — 60,3 \pm 1,9 мм (за візуальною аналоговою шкалою, за допомогою якої хворі оцінювали стан свого здоров'я). Через 2 міс відзначено покращення якості життя у пацієнтів ОГ, що проявлялося підвищенням повсякденної активності, зменшенням болювих відчуттів до 71,2 \pm 2,5 мм, що достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих КГ (64,6 \pm 2,0 мм).

Таким чином, лікування препаратом Тівортін® аспартат протягом 2 міс сприяло покращенню якості життя пацієнтів внаслідок зменшення вираженості втоми, когнітивних порушень та депресивного синдрому. Відзначено хорошу переносимість та відсутність побічних ефектів препарату.

Висновки

1. У хворих на РС з рецидивно-ремісивним перебігом наявні порушення з боку когнітивної сфери (за даними опитувальників PASAT-3 та SDMT).

Таблиця

Результати тесту PASAT-3 до та після лікування препаратом Тівортін® аспартат у хворих на РС (M \pm m)

Показник	ОГ		КГ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальна кількість правильних відповідей	34,27 \pm 2,97	47,35 \pm 3,89*	31,70 \pm 2,83	39,00 \pm 5,39
Кількість правильних відповідей при виконанні першої половини завдання	20,11 \pm 2,41	29,14 \pm 2,79*	19,75 \pm 2,36	23,17 \pm 2,96
Кількість правильних відповідей при виконанні другої половини завдання	18,32 \pm 2,05	27,41 \pm 2,39*	17,40 \pm 3,09	21,50 \pm 2,19
Кількість помилок при виконанні завдання	2,91 \pm 0,89	1,69 \pm 0,67*	3,06 \pm 0,87	2,57 \pm 0,34
Кількість пропущених відповідей	14,51 \pm 3,18	8,50 \pm 2,67	15,45 \pm 2,07	12,30 \pm 3,05

*Достовірно щодо значень КГ показники.

2. У пацієнтів з РС спостерігали прояви астеничного синдрому (у 85,2% хворих), депресії (у 68,9% хворих) та зниження якості життя.

3. Лікування препаратом Тивортін® аспарат («Юрія-Фарм», Україна) сприяє покращенню когнітивних функцій, зменшенню проявів депресії та астенії, покращенню якості життя у хворих на РС.

4. Рекомендована схема застосування препарату Тивортін® аспарат при РС рецидивно-ремісивного перебігу у період ремісії — внутрішньо у формі розчину в дозі 15 мл 2 рази на добу протягом 2 міс.

Список використаної літератури

Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др. (2002) Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Спец. выпуск «Рассеянный склероз», 102: 20–25.

Василюк В.В., Волощина Н.П., Ткачев Т.Н. и др. (2014) Опыт применения препарата Цераксон® у пациентов с рассеянным склерозом прогрессирующего типа течения. Укр. мед. часопис, 1(99): 55–59 (<http://www.umj.com.ua/article/71177>).

Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (2004) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклош, Москва, 540 с.

Негрис Т.І., Кирилюк С.Я., Хубетова І.В. (2013) Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз. Практикуючий лікар, 3: 97–101.

Слободський В.А. (2009) Досвід застосування препарату Тивортін® Аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Укр. мед. часопис, 5(73): 40–43 (<http://www.umj.com.ua/article/2865>).

Старинець Н.Г. (2013) Фактори суїцидальності при розсіяному склерозі. Междунар. неврол. журн., 6 (60): 60–64.

Alexander J.S., Zivadinov R., Maghzi A.H. et al. (2011) Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction. Mechanisms. Pathophysiology, 18(1): 3–12.

D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. (2011) Vascular aspects of multiple sclerosis. Lancet Neurol., 10(7): 657–666.

Grammas P., Martinez J., Miller B. (2011) Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Expert Rev. Mol. Med., 13: e19.

Niedbala W., Alves-Filho J.C., Fukada S.Y. et al. (2011) Regulation of type 17 helper T-cell function by nitric oxide during inflammation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 108(22): 9220–9225.

Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann. Neurol., 69(2): 292–302.

Sonder J.M., Burggraaff J., Knol D.L. et al. (2014) Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. Mult. Scler., 20(4): 481–488.

Возможности коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Н.Р. Сохор, А.Ю. Бударна, О.Р. Ясний

Резюме. Проведена оцінка когнітивного статусу, ступені депресії, вираженості синдрому хронічної усталості та якості життя у 71 хворого на розсіяний склероз з рецидивуюче-ремітуючим теченням в період ремісії. Виявлені порушення со сторони когнітивної сфери по даним тестів PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)-3 и SDMT (Symbol Digit Modalities Test), проявлення астеничного синдрому (73,2%) и депресії (59,2%), зниження якості життя. 42 пацієнтам основної групи проведено лікування препаратом Тивортін® аспарат в дозі 15 мл 2 рази в сутки в течение 2 мес. Установлено, что лечение способствует улучшению когнитивных функций, уменьшению проявлений депрессии и астении, улучшению качества жизни по сравнению с пациентами контрольной группы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, психоэмоциональные нарушения, качество жизни, Тивортин® аспарат.

The ways of correction of psycho-emotional disorders in patients with multiple sclerosis

N.R. Sokhor, O.Yu. Budarna, O.R. Yasnyj

Summary. In 71 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis cognitive status, degree of depression, severity of chronic fatigue syndrome and quality of life were evaluated during the period of remission. We revealed cognitive disorders according to PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)-3 and SDMT (Symbol Digit Modalities Test) and asthenic syndrome symptoms (73.2%), signs of depression (59.2%), and decreased quality of life. 42 patients of the main group were treated with the drug Tivortin® aspartate in dosage 15 ml twice a day within 2 months. It has been established that the treatment improves cognitive function, reduces symptoms of depression and chronic fatigue, improves quality of life in multiple sclerosis patients compared to the control group patients.

Key words: multiple sclerosis, psycho-emotional disorders, quality of life, Tivortin® aspartate.

Адреса для листування:

Сохор Наталія Романівна
46001, Тернопіль, майдан Воли, 1
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології

Держано 22.08.2014

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Тивортін® аспарат

Р.п. № UA/9941/01/01 від 29.07.2014 р.

Склад. 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг. **Фармакотерапевтична група.** Інші кардіологічні препарати. Амінокислоти. **Код АТС.** С01Е. **Фармакологічні властивості.** Тивортін® аспарат чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Відіграє важливу роль у процесах нейтралізації аміаку та стимуляції виведення його з організму, посилює дезінтоксикаційну функцію печінки. Зумовлює гепатопротекторну дію, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Як донатор оксиду азоту Тивортін® аспарат бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу. Препарат чинить помірну анаболічну дію, стимулює діяльність вилочкової залози, сприяє синтезу інсуліну і регулює

вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-основної рівноваги. **Показання.** У комплексній терапії при ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі периферичних судин; діабетичній ангіопатії; при стані після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу; міокардіопатії, хронічній серцевій недостатності; гіперхолестеринемії; хронічній обструктивній хворобі легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострому та хронічному гепатиті різної етіології; печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії, спричиненій гіперамоніемією; гіпоксичному та астеничному стані; імюнокорекції при зниженні функції вилочкової залози. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Можливі алергічні реакції.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.