

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ АСТЕНІЧНИХ**
РОЗЛАДІВ

Виконав: здобувачка вищої освіти
групи

ФМ 19 (4,10) – 05

спеціальності: 226 Фармація,

промислова фармація

освітньої програми Фармація

Олександра НОВИКОВА

Керівник: завідувачка кафедри
нормальної та патологічної фізіології,
д.мед.н., професор

Надія КОНОНЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри
клінічної лабораторної діагностики,
д.біол., професор

Римма ЄРЬОМЕНКО

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі, яка полягає в клінічному обґрунтуванні доцільності розробки принципів раціонального фармакологічного диференційованого лікування астеничних розладів різного генезу за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат. Робота складається зі вступу та трьох розділів: огляд літературних джерел, опис матеріалів та методів дослідження, клінічна частина, висновки. Загальний обсяг роботи становить 46 сторінок, включає 5 таблиць, 1 рисунок, 46 використаних літературних джерел з них 29 латинською графікою, додатки.

Ключові слова: астеничний стан, метаболічні протектори, сукцинат.

ANNOTATION

The qualifying work is devoted to solving an urgent scientific problem, which is the clinical substantiation of the feasibility of the principles of rational pharmacological differential treatment of asthenic disorders a different genesis for the help of metabolic protectors that replace succinate. The work consists of an introduction and three chapters: a review of literature sources, a description of materials and research methods, a clinical part, and conclusions. The total volume of the work is 46 pages, includes 5 tables, 1 picture, 46 used literary sources, 29 of them in Latin script, and applications.

Key words: asthenic state, metabolic protectors, succinate.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ (Огляд літератури)	
1.1 Патогенетичні аспекти астенічного синдрому	13
1.2 Сучасні підходи до фармакотерапії астенічного синдрому	18
Висновки до розділу 1	25
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
РОЗДІЛ 3 РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ АСТЕНІЧНИХ СТАНІВ	31
3.1. Раціональна фармакотерапія порушень астенічного спектру у хірургічних пацієнтів і постраждалих з поєднаними травмами за допомогою препаратів, що містять сукцинат	
3.2. Раціональна фармакотерапія порушень астенічного спектру у хворих з невротичними та зв'язаними зі стресом розладами за допомогою препаратів, що містять сукцинат	
Висновки до розділу 3	43
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АС	—	астенічний синдром;
ВГ	—	відновлений глутатіон;
ДК	—	дієнові кон'югати;
МДА	—	малоновий діальдегід;
ПОЛ	—	перекисне окиснення ліпідів;
СОД	—	супероксиддисмутаза;
РАС	—	ретикулярна активуюча система;
ЦНС	—	центральна нервова система.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Невротичні розлади нині є однією з провідних медико-соціальних проблем, Поширеність їх у популяції надзвичайно висока - 10-20% усього населення в розвинутих країнах [2], причому середній щорічний показник приросту їх поширеності у світі перевищує 10%. Відповідно, істотно зростає і соціально-економічне значення неврозів (витрати на лікування, оплата непрацездатності, зниженні ефективності праці та ін.), а також їх психологічна роль (вплив на соціальні й особистісні контакти, десоціалізація та ін.). Тому проблема ефективної діагностики та лікування невротичних розладів сьогодні виходить на одне з перших місць у медицині і фармакології.

Особливе значення останніми роками приділяється астенічному синдрому і межах неврозів.

Астенія, або стан нервово-психічної і фізичної слабості, проявляється підвищеною втомлюваністю, послабленням або втратою здатності до тривалого фізичного чи розумового напруження, однак її конкретні симптоми можуть варіювати залежно від форми та/або стадії патологічного процесу.

Астенія - у цілому синдром неспецифічний. Його можна спостерігати не тільки при багатьох неврологічних і психічних захворюваннях, а й у соматичних хворих у період погіршення перебігу основного захворювання та після операції, Багато хвороб починаються з так званої псевдоневрастенічної стадії, яка проявляється переважно астенічними розладами. Однак, будучи за своєю природою загально-патологічним, астенічний синдром виникає завжди тільки у клінічній видозміні, і при розвитку патології з'являється не просто астенія, а астенія невротична, органічна, шизофренічна та ін. [4,7].

Принципова відмінність астенічного синдрому від простої втоми полягає в тому, що втома виникає внаслідок виснаження енергетичних запасів, тоді як астенія є наслідком порушення регуляції використання енергетичних ресурсів.

Згідно з сучасними уявленнями, астенічний синдром є одним з найхарактерніших проявів так званих "хвороб цивілізації". Саме розвиток цивілізації безупинно стимулює, з одного боку, появу все більшої кількості якісно нових патогенних факторів, а з іншого - різку зміну умов впливу їх традиційних різновидів. Цей процес значно прискорився в останні десятиліття і впливає на ефективність використання нозологічного принципу в медицині, "розмиваючи" ланцюжок: конкретна причина - специфічний патогенез і клінічні прояви - нозологічна форма - відповідне етіотропне та патогенетичне лікування [7,8]. У зв'язку з цим у випадку "хвороб цивілізації" деякою мірою важко застосовувати традиційні методи діагностики і терапії, базовані на нозологічному принципі.

Таким чином, астенічний синдром можна розглядати як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на фізичне і психічне перенапруження, екзо- чи ендогенні інтоксикації, судинні розлади та ін. [11].

Астенічний синдром - один з найчастіших у клініці неврозів, його виявляють у 30–35% таких хворих [1]. Описано десятки симптомів, характерних для невротичної астенії, однак найтиповіша така тріада: власне астенія (підвищена втомлюваність, зниження працездатності, погіршення пам'яті та уваги, емоційна лабільність, дратівливість, гіперестезії та ін.), вегетативні розлади (за типом нейроциркуляторної дистонії) і порушення сну [12]. У свою чергу, розрізняють три форми астенічного синдрому: гіперстенічну, дратівливої слабості і гіпостенічну, які розглядаються або як послідовні стадії астенічного синдрому, або як самостійні його форми [14].

Найчастіше описаний синдром трапляється при неврастенії, однак у різних клінічних проявах характерний і для психастенії, і для істерії. На "доклінічній" стадії астенічні розлади можуть бути характерним проявом "синдрому менеджера" та інших форм стрес-залежних реакцій, при прогресуванні яких розвивається типова картина неврозу.

Останнім часом істотно підвищився інтерес до біохімічних маркерів астено-невротичних станів. Хоча багато аспектів патогенезу останніх

залишаються недостатньо з'ясованими, виявилось, що в основі їхнього розвитку лежать два принципових фактори:

- виявлена в експерименті активація перекисного окислення ліпідів, яка призводить до накопичення вільних радикалів і гідроперекисів у тканині мозку, а в крові - гідроперекисів і малонового діальдегіду, причому останнє підтверджено також і в клінічних дослідженнях [21];

- активація в результаті тканинної гіпоксії анаеробних шляхів метаболізму у тканині мозку та м'язах [25].

При цьому привертає до себе увагу те, що біохімічні зміни в мозку при моделюванні астено-невротичних станів досить близькі до тих, які розвиваються при хронічному стресі або старінні [13].

Таким чином, не викликає сумнівів необхідність комплексної фармакотерапії в лікуванні астено-невротичних станів.

Для лікування астеничних розладів використовують різні психотерапевтичні методи, широкий спектр психофармакологічних засобів, головним чином транквілізуючих, антидепресантних, іноді антипсихотичних, численні симптоматичні засоби для лікування основних захворювань, у тому числі анальгетики, антиостеопорозні, антитромботичні, антигіпертензивні та ін.

З огляду на ту обставину, що провідною ланкою патогенезу астеничного синдрому є порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС), основним інструментом фармакологічної корекції в такій ситуації варто вважати препарати нейротропного типу дії, які мають такі ефекти: нейрометаболічний; антигіпоксичний; антиоксидантний; психоенергезуючий.

У зв'язку з цим особливий інтерес викликають ноотропні засоби [3,12]. Згідно з сучасними уявленнями, ноотропи - це речовини нейрометаболічного типу дії, здатні активувати пластичні процеси в ЦНС, поліпшувати енергозабезпечення нервових клітин, підвищувати їх стійкість до впливу негативних факторів різної природи, проявляти позитивний вплив на вищі психічні функції. Головною відмінною рисою цих засобів є вплив на

інтелектуально-мнестичні функції та церебропротекторна дія [9]. Саме можливість забезпечення спрямованої комплексної церебропротекторної дії безпосередньо визначає перспективи застосування ноотропів при астено-невротичних станах.

Серед них високу активність виявили як класичні ноотропи типу пірацетаму, піридитолу, пантогаму, так і ноотропоподібні препарати (кортексин, фенібут, пірроксан, мексидол) з вираженим анксіолітичним компонентом. Слід зазначити, що розробка основ раціональної ноотропної фармакотерапії астено-невротичних станів, власне кажучи, тільки починається. На даний час немає загальноприйнятих усталених уявлень про призначення подібних препаратів, дози і тривалість курсового лікування, перевагу тих чи інших засобів при різних формах астенічного симптомокомплексу. Таким чином, з клінічної точки зору важливі зрозумілі та доказові уявлення про диференційоване призначення метаботропних препаратів при тій чи іншій формі астенії (соматогенної, психогенної, адаптаційної, змішаної).

Мета і завдання дослідження. *Метою* дослідження була розробка принципів раціонального фармакологічного диференційованого лікування астенічних розладів різного генезу за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

1. Оцінити ефективність лікування астенічного симптомокомплексу у хірургічних хворих і постраждалих з поєднаними травмами за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг).
2. Дати оцінку диференційованої терапії астенічного симптомокомплексу у хворих з невротичними та стресогенними розладами за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг).
3. Дослідити можливості показників перекисного окислення ліпідів

(насамперед, вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду) та стану антиокислювальних систем крові (активність супероксиддисмутази та рівень відновленого глутатіону) як показник ефективності лікування астенічних розладів за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат.

Об'єкт дослідження – вдосконалення принципів раціонального фармакологічного диференційованого лікування астенічних розладів різного генезу.

Предмет дослідження – ноотропна дія метаболічних протекторів, що містять сукцинат.

Методи дослідження.

В ході дослідження був використаний клініко-психологічний комплекс, що включав в себе Айовську шкалу астенії; опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (SCL-90-R); госпітальну шкалу Гамільтона з метою оцінки депресії (Hamilton psychiatric rating scale for depression, чи HDS, чи HAMD); шкалу тривоги Гамільтона (Hamilton anxiety scale, чи HAMA); шкалу загального клінічного враження CGI (Guy W., 1976); опитувальник «Міні-Мульт», що є скороченим варіантом американського Міннесотського опитувальника MMPI; з психофізіологічних методів – тест на запам'ятовування 10 слів (з метою оцінки когнітивного компонента по А.Р. Лурия) і теппинг-тест з метою оцінки загальної працездатності.

Спектрофотометрично визначали продукти перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів.

Наукова новизна отриманих результатів. В результаті проведених досліджень отримані нові дані про розвиток астенічного симптомокомплексу у різних категорій хворих і постраждалих (перенесли поєднану травму, з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами), який виявляється підвищеною депресивністю, психічною та фізичною стомлюваністю, слабкістю, розсіяністю, розосередженістю уваги, зниженням фізичної та розумової працездатності, потребою у значному відпочинку, високою психічною виснажливістю, порушеннями соціальної адаптації.

Доведено, що всі астеничні розлади вимагають лікування незалежно від основного захворювання. Найбільш типова клінічна картина астеничного синдрому для постраждалих із поєднаними травмами. У них виявлено пряму залежність виразності астеничних порушень від ступеня тяжкості травми та ступеня тяжкості соматичного стану, що пов'язано із виснаженням енергетичного ресурсу внаслідок отриманих травм. Структурування астеничного симптомокомплексу у кожного хворого залежало від ряду факторів, основними з яких були травматичний вплив, загальносоматичний стан, а також преморбідні риси особистості.

Основними клінічними варіантами розладів астеничного спектру у постраждалих із поєднаними травмами є: астено-депресивний, тривожноастеничний, астеноейфоричний, астеноїпохондричний, астенодинамічний і астено-сенситивний. Проведені клініко-психологічні дослідження підтвердили основні клінічні варіанти астеничного симптомокомплексу і дозволили виділити дві клінічні форми: гіперстенічну, для якої типові тривожність, нестійкість афективних проявів, конфліктність, метушливість, висока психічна та фізична виснажуваність та гіпостенічна, яка характеризується пасивністю, безініціативністю, млявістю та одноманітністю емоційних проявів, руховою та ідеаторною загальмованістю. Цей поділ був важливим для проведення фармакологічної корекції препаратами метаболічного типу дії.

Метаболічні протектори, що містять (мексикор, армадін лонг) або не містять (рибоксин) сукцинат у своїй структурі, виявляли досить високу клінічну ефективність в усуненні або зменшенні астеничного симптомокомплексу у всіх вивчених категорій хворих.

Здебільшого було показано, що антиастенична дія найбільш виражена при курсовому (2-тижневому) призначенні препаратів, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг) у порівнянні з метаболічними протекторами, які не містять сукцинат (рибоксин). Воно виявлялося власне протиастеничною, антидепресантною, протитривожною, ноотропоподібною (когнітивною) та

позитивною загальносоматичною дією препаратів. Такий тип впливу зберігався для хірургічних хворих, які перенесли поєднану травму.

У хворих з невротичними і пов'язаними зі стресом розладами антиастенічну активність виявляли як класичні анксіолітики (феназепам), так і метаболічні протектори, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг), які нормалізували і загальносоматичні симптоми (зменшували слабкість, дисфункції, покращували настрій та сон) та нервово-психічні порушення (зменшували обсесії, тривогу, депресивність та психотичні симптоми).

У процесі лікування метаболічними протекторами показники перекисного окислення ліпідів (вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) знижуються, а активність антиокислювальних систем (активність супероксиддисмутази, рівень відновленого глутатіону) підвищується, що дозволяє розцінити зазначені показники як адекватні маркери редукції астеничного стану хворих.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає в доцільності виділення астеничного симптомокомплексу в якості терапевтичної мішені для поліпшення психічного та соматичного здоров'я пацієнта. Робота доводить, що астеничний симптомокомплекс піддається редукції при призначенні фармакологічних речовин нейрометаболічного типу дії, які переважно містять у своїй структурі бурштинову кислоту (мексикор, армадін лонг). Ці препарати мають переваги в ефективності порівняно з метаболічними протекторами, що не містять сукцинат (рибоксин). Виходячи з отриманих даних, курс лікування метаболічними протекторами, що містять сукцинат, повинен становити не менше 2-3-х тижнів, протягом яких виявляється позитивна терапевтична дія даних препаратів. При цьому допустимо як парентеральний, так і пероральний спосіб введення препаратів нейрометаболічного типу дії. Враховуючи особливості фармакодинаміки і кінетики даного типу препаратів, результат лікування принципово не залежить від способу введення речовин, важливий вибір препарату (перевага надається сукцинатмістячим сполукам типу

мексикору, армадін лонгу) і тривалість лікування (не менше 2 тижнів). Препарати, що містять сукцинат, повинні розглядатися як засоби з ноотропоподібним типом дії, оскільки в їх фармакологічному спектрі є як центральні (анксіолітичний, протитривожний), так і соматотропні (нормалізація всіх видів обміну, поліпшення системи кровообігу, дихання) ефекти.

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу, разом із науковим керівником визначив мету й завдання, обрав методи дослідження. Особисто провів клінічну частину роботи, виконав математичну обробку і статистичний аналіз результатів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, клінічну частину, висновки, перелік використаних літературних джерел (46 використаних літературних джерел з них 29 латинською графікою). Основний обсяг роботи викладено на 46 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 5 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ

(огляд літератури)

1.1. Патогенетичні аспекти астеничного синдрому

У світовій літературі астенію визначають як синдром хронічної втоми, що являє собою самостійне захворювання. Його відмінною рисою є виснажлива слабкість, виражена настільки, що обмежує здатність людини виконувати звичайні щоденні дії.

Астеничний синдром (АС) – стан, що характеризується виразною фізичною та психічною стомлюваністю, дратівливістю, лабільністю настрою, головним та м'язовим болем, сповільненістю мислення, порушенням сну. Загалом астенія є неспецифічним синдромом, який можна спостерігати не тільки при багатьох неврологічних та психічних розладах, але й у соматичних пацієнтів у період погіршення перебігу основного захворювання та після оперативного втручання. Багато хвороб починаються із так званої псевдоневрастеничної стадії, що проявляється переважно астеничними розладами. При цьому АС завжди виникає тільки у клінічній видозміні, й за розвитку патології з'являється не просто астенія, а невротична, органічна, шизофренічна тощо.

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 р. астеничні розлади за частотою мають посісти друге місце, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Як правило, наявність астенії не залежить від віку, а її поширеність у загальній популяції коливається від 7 до 45% залежно від методів оцінювання.

АС є одним із найчастіших у клініці неврозів, його виявляють у 30-35% хворих. Як симптом астенія спостерігається при багатьох неврологічних захворюваннях. Більшість пацієнтів із цереброваскулярною патологією, особливо після гострих порушень мозкового кровообігу,

страждають на астенію (від 16 до 72%). Значимість постінсультної астенії недооцінюється, хоча вона є незалежним чинником ризику смертності після інсульту, а також інвалідизації.

У групі хворих на розсіяний склероз астенія діагностується практично у 96% випадків. При цьому в 88% хворих вона становить значну або основну проблему.

На астенію страждають понад 90% пацієнтів, що перенесли поліомієліт. Від 33 до 81% осіб із хворобою Паркінсона пред'являють скарги, що відповідають астенії.

Раніше терміни «слабкість» і «астенія» використовувалися для опису суб'єктивного відчуття втоми, тоді як термін «втома» використовувався для опису симптомів втоми, викликаних фізичними зусиллями. У сучасній літературі астенія та втома використовуються як синоніми, і обидва стосуються суб'єктивних відчуттів. Ці стани характеризуються відчуттям виснаження та сприйняттям зменшення здатності до фізичної або розумової діяльності. Астенія може впливати на людину фізично, емоційно та когнітивно. Крім того, людина може відчувати фізичну астенію в окремих частинах тіла або по всьому тілу.

Існує ряд ключових відмінностей між астенією як патологічним станом та звичайною втомою чи втомою, що не є патологічною. По-перше, при астенії є те, що відчуття втоми не відповідає рівню навантаження. Іншими словами, люди з астенією відчують себе втомленими навіть після невеликої фізичної чи психічної напруги, виконання незначних завдань, які зазвичай не викликають втоми. По-друге, всі відчуття та симптоми, які відчуває людина з астенією, більш виражені та тривають довше, ніж зазвичай. По-третє, звичайна втома проходить під час відпочинку, але астенична втома зберігається навіть після коротких періодів відпочинку (це підкреслює відсутність поліпшення при короткому відпочинку в астенії).

Ознаки та симптоми астенії включають в себе наступні прояви (симптоми):

1. Фізичні: м'язова слабкість і втома, швидке виснаження, підвищена чутливість до фізичного дискомфорту, зниження апетиту.
2. Емоційні та психологічні: емоційна лабільність, дратівливість, втрата інтересу до попередніх захоплень і діяльності, зниження мотивації та свідомих зусиль, труднощі з розслабленням, постійне відчуття напруги або тривоги.
3. Когнітивні: розлад уваги і концентрації (пацієнтам важко зосередитися на виконанні завдань і запам'ятати інформацію), труднощі виникають із порушення пам'яті, запам'ятовуванням нової інформації або пригадуванням раніше вивченого матеріалу.
4. Розлади сну: безсоння (пацієнти відчують труднощі з засинанням, часті пробудження протягом ночі або не можуть повноцінно виспатися), незважаючи на достатню кількість сну, пацієнти відчують втому та сонливість протягом дня.

Можна зустріти різні підходи щодо визначення етіології астеничного синдрому. Тому тут я вважаю доречним привести дещо в тій чи іншій мірі думок учених щодо цього.

За етіологічним принципом всі астеничні стани можна поділити на:

- Екзогенно-органічну астеною;
- Функціональну (після інфекцій, інтоксикацій, соматичних захворювань);
- Психогенно-реактивну астеною;
- Органічну астеною (виникає як наслідок різних соматичних захворювань і є проявом цих захворювань.).

Основні форми АС:

1. Гіперстенічна астенія, переважання в клінічній картині емоційно-гіперестетичних розладів - симптомів подразнення, таких, як: запальність, нетерплячість, внутрішню напругу і нездатність стримуватися. Спостерігаються бурхливі короточасні емоції, на зміну яким приходить втома. Це найлегша форма астеної.

2. Астенія з синдромом дратівливої слабкості - симптоми подразнення та стомлюваності проявляються у рівній мірі.

3. Гіпостенічна астенія - найважча форма, коли в людини домінують стомлюваність і почуття безсилля, і навіть безрадісність.

В основі розвитку АС лежать два важливі фактори:

1) виявлена в експерименті активація перекисного окислення ліпідів, що призводить до накопичення вільних радикалів і гідроперекисів у тканині мозку, а в крові - гідроперекисів і малонового діальдегіду, причому останнє підтверджено також і в клінічних дослідженнях;

2) активація в результаті тканинної гіпоксії анаеробних шляхів метаболізму у тканині мозку та м'язах.

Провідним нейрометаболічним механізмом причиною астенії є гіпоксія, що призводить до енергодефіциту нейрональних структур, послабленню біосинтезу макроергічних сполук, розладів тканинного дихання і, нарешті, до активації процесів вільнорадикального окислення з наступними пошкодження мембран нейронів і мітохондріальних мембран [4, 8]. Як наслідок, є важлива схожість нейрометаболічних механізми, що лежать в основі розвитку нейрональних порушень при ішемії мозку і при формуванні астенічного синдрому. Також знаходить своє пояснення з нейрохімічної точки зору і феномен погіршення неврологічних симптомів в рамках цереброваскулярної патології в період розвитку супутній астенічний синдром [16].

Не меншу роль у згаданих процесах грають і нейромедіаторні порушення.

Відомо, що провідне значення у розвитку когнітивних розладів як при цереброваскулярній, так і при нейродегенеративній патології має ослаблення холінергічних процесів на всіх рівнях синаптичної регуляції [8, 21]. Аналогічно не підлягає сумніву і роль послаблення функцій біогенних амінів — норадренергічної, дофамінергічної та серотонінергічної систем у формуванні психоемоційного дисбалансу

при згаданих захворюваннях, зокрема у структурах ретикулярної активуючої системи (РАС) мозку, порушення діяльності якої та тісно пов'язаних з нею структур лімбічної системи є найважливішим компонентом патогенезу астенічного синдрому.

РАС є складним комплексним багатоланковим утворенням, що забезпечує передачу висхідних активуючих імпульсів від спинного мозку через нейрони стовбура до підкіркових структур (таламусу, гіпоталамусу) і далі, через відповідні таламокортикальні шляхи до кори великих півкуль] а також до мозочка [19]. За сучасними уявленнями РАС є провідним компонентом, своєрідним «диригентом» регуляції енергетичного потенціалу організму [29]. РАС бере участь у забезпеченні рухової активності, регуляції ендокринної та вегетативної нервової системи, сенсорної сфери, когнітивних функцій. При цьому важливу функціональну роль відіграють і взаємозв'язки ретикулярної та лімбічної системи, насамперед із гіпокампом – ключовим центром регуляції когнітивних процесів та емоційних реакцій. РАС у найширшому значенні цього поняття координує процеси нейрогуморальної та психічної регуляції. Зазначена координація забезпечується через активність різних нейромедіаторних систем, з яких провідну роль відіграють холінергічна та адренергічна, а також дофамін- та серотонінергічна медіація. Відома, зокрема, провідна роль ацетилхоліну у забезпеченні пам'яті та когнітивних функцій, а біогенних амінів – у регуляції емоцій, вегетативної та ендокринної систем, підтримки біоритмів та ін [25].

Порушення балансу нейромедіаторних систем у межах РАС, і в першу чергу ослаблення активуючого впливу на вищі кіркові центри, призводить до розвитку відповідного астенічного симптомокомплексу, пов'язаного з порушенням центральної регуляції енергозабезпечення нейронів різних структур мозку, у тому числі і формують РАС.

Останнім часом суттєво зріс інтерес до біохімічних маркерів АС.

Хоча багато аспектів патогенезу останнього залишаються недостатньо з'ясованими, виявилось, що в основі їх розвитку лежать два важливі чинники:

- виявлена в експерименті активація перекисного окислення ліпідів, що призводить до накопичення вільних радикалів та гідроперекисів у тканині мозку, а в крові — гідроперекисів та малонового діальдегіду, причому останнє підтверджено також і у клінічних дослідженнях;

- активація внаслідок тканинної гіпоксії анаеробних шляхів метаболізму у тканині мозку та м'язах.

При цьому привертає увагу, що біохімічні зміни в мозку при моделюванні астено-невротичних станів дуже близькі до таких, що розвиваються при хронічному стресі чи старінні [12, 15]. Аналогічно сьогодні провідне значення в патогенезі астенії надається формування нейромедіаторного дисбалансу з переважним ослабленням основних активуючих систем мозку - адрено- та дофамінергічних, а також порушенням фізіологічної ролі глутамату. При цьому важливе місце займають і порушення холінергічних процесів, відповідальних за повноцінне функціонування когнітивної сфери, з чим пов'язане часте розвиток виражених когнітивних порушень у хворих невротизмом, що нерідко досягають ступеня, порівнянної з синдромом помірних когнітивних порушень, що потребують застосування відповідної ноотропної фармакотерапії.

1.2. Сучасні підходи до фармакотерапії астенічного синдрому

В основі розвитку астенічного синдрому при будь-якій формі патології лежать системний нейромедіаторний дисбаланс у ЦНС та порушення функції РАС, що включає структури таламуса, гіпоталамуса, мозочка та кори великих півкуль. РАС є провідним учасником, своєрідним

«диригентом» регуляції енергетичного потенціалу організму і в найширшому сенсі цього поняття координує та інтегрує процеси нейрогуморальної та психічної регуляції. Порушення балансу нейромедіаторних систем у межах РАС і, насамперед, ослаблення її активуючого впливу на вищі коркові центри призводить до розвитку відповідного астенічного симптомокомплексу, пов'язаного з порушенням центральної регуляції енергозабезпечення нейронів різних структур мозку. Тому на клітинному рівні провідним нейрометаболічним механізмом розвитку астенії є гіпоксія, що призводить до енергодефіциту нейрональних структур, послаблення біосинтезу макроергічних сполук, порушень тканинного дихання і, нарешті, до активації процесів вільнорадикального окиснення з подальшим ушкодженням нейрональних та мітохондріальних мембран [25]. У результаті молекулярні механізми розвитку астенічного синдрому багато в чому подібні до патологічних каскадів, що спостерігаються при ішемії мозку, а також при старінні, що потребує застосування особливої комплексної стратегії в лікуванні астенії, відмінної від стратегії лікування основного захворювання або реактивного стану.

При лікуванні астенічного синдрому фахівцеві необхідно вирішити, що є первинним, а що вторинним і в якому порядку лікувати. Швидкість і ефективність одужання або компенсації пацієнта залежатиме від послідовності медичних втручань, залежно від алгоритму діагностичних оцінок.

Основними критеріями для вибору відповідного лікарського засобу мають бути:

- 1) наявність специфічної антиастенічної дії;
- 2) наявність антигіпоксичної та антиоксидантної дії;
- 3) можливість корекції нейромедіаторного дисбалансу;
- 4) вплив на когнітивну та психоемоційну сфери;
- 5) високий рівень безпеки;

б) наявність мінімального потенціалу міжлікарської взаємодії.

Крім того, для терапії астенічного синдрому при цереброваскулярній патології необхідною умовою є паралельна нормалізація мозкового кровотоку.

У зв'язку з цим слід зазначити, що одним із найперспективніших напрямків у лікуванні астенічного синдрому є використання ноотропів, антиоксидантів і антигіпоксантив.

Лікування астенічного синдрому є проблематичним, оскільки на сьогодні жоден із існуючих підходів не забезпечує стійкого терапевтичного ефекту. Традиційно застосовуються препарати різних фармакотерапевтичних груп: вітамінно-мінеральні комплекси, антидепресанти, ноотропи, транквілізатори, нейролептики. Залежно від конкретного випадку існує кілька методів лікування: монотерапія, комбінація кількох препаратів, зміна груп препаратів.

На рисунку 1 наведено клініко-фармакологічна характеристика психостимуляторів, ноотропів та антиастенічних засобів.

	<u>Психостимулятори</u>	<u>Ноотропи</u>	<u>Антиастенічні засоби</u>
Застосування	Обмежене	Широке	Найбільш широке
Показання	<u>Астенія з психомоторною загальмованістю</u>	<u>Астенія на тлі органічної патології</u>	<u>Астенія різної етіології</u>
<u>Психофармакологічний ефект і час його настання</u>	<u>Швидкий психоактивуючий</u>	<u>Повільно настаючий ноотропний</u>	<u>Швидкий психоактивуючий</u>
<u>Вплив на психомоторну активність</u>	<u>Підвищують</u>	<u>Не впливають</u>	<u>Підвищують</u>
<u>Вплив на когнітивні функції</u>	<u>Ні</u>	<u>Покращують</u>	<u>Покращують</u>
<u>Механізм дії</u>	<u>Норадреналін-або дофамінміметики</u>	<u>Точний механізм невідомий (множинний)</u>	<u>Точний механізм невідомий (множинний)</u>
<u>Наявність ейфоризуючого ефекту</u>	Так	Ні	Ні
<u>Наявність синдрому відміни</u>	Так	Ні	Ні
<u>Наявність залежності</u>	Так	Ні	Ні
<u>Наявність зловживання</u>	Так	Ні	Ні
<u>Токсичність у мегадозах</u>	Так	Ні	Ні
<u>Ризик ускладнень</u>	<u>Викликають соматично небезпечний стан</u>	Ні	Ні
<u>Протипоказання</u>	Широкі	Ні	Ні

Рисунок 1. Клініко-фармакологічна характеристика психостимуляторів, ноотропів та антиастенічних засобів.

Згідно з сучасними уявленнями, ноотропи - це речовини нейрометаболічного типу дії, здатні активувати пластичні процеси в ЦНС, поліпшувати енергозабезпечення нервових клітин, підвищувати їх стійкість до впливу негативних факторів різної природи, проявляти позитивний вплив на вищі психічні функції. Головною відмінною рисою цих засобів є вплив на інтелектуально-мнестичні функції та церебропротекторна дія [36]. Саме можливість забезпечення спрямованої комплексної церебропротекторної дії безпосередньо визначає перспективи застосування ноотропів при астено-невротичних станах. Родоначальником групи ноотропів, який залишається до нинішнього дня їх "золотим стандартом", еталоном, є пірацетам.

Нині препарати пірацетаму становлять більше половини номенклатури європейського ринку ноотропів, причому їх перелік продовжує неухильно розширюватися. Подібна популярність пояснюється насамперед тим, що сьогодні саме пірацетам порівняно з іншими препаратами цієї групи має максимальну широту фармакологічного спектра ноотропної активності, внаслідок чого його клінічного застосування винятково різноманітне. Особливо важливо підкреслити, що у спектр фармакологічної дії пірацетаму входять усі зазначені ефекти, необхідні для досягнення патогенетичного впливу на механізми розвитку астено-невротичних станів [21].

Найважливішим компонентом дії пірацетаму є антигіпоксичний ефект. Він реалізується шляхом стимуляції пентозофосфатного і гексозофосфатного шляхів метаболізму, тобто альтернативних механізмів підтримки енергетичного обміну, зокрема, окисного фосфорування і накопичення макроергічних з'єднань в умовах нестачі кисню, яка виникає в результаті хронічного стресу. Останній служить найважливішим фактором "запуску" патологічних нейрометаболічних реакцій, які призводять до розвитку астеничного синдрому при неврозах, особливо за наявності супутньої ішемії мозку

внаслідок дії стресу [7]. У результаті відбувається гальмування анаеробних реакцій, які призводять до накопичення лактату - одного з провідних механізмів розвитку астенії.

Антиоксидантний ефект пірацетаму реалізується через два механізми: активація ключових ферментів природної антиоксидантної системи організму - каталази і супероксиддисмутази і мембраностабілізуюча дія на нейрони головного мозку, зокрема, зменшення мікров'язкості нейрональних мембран і нормалізація проникності їх фосфоліпідного шару та співвідношення холестерин/фосфоліпіди. У результаті підвищується стійкість мембран нейронів до оксидативного стресу і патогенного впливу вільних радикалів.

Нарешті, особливу роль відіграє наявність у пірацетаму могутнього психоенергетичного ефекту, винятково важливого з погляду терапії астенічних станів. Цей ефект пов'язаний як із уже згаданими клітинними механізмами дії пірацетаму, так і з наявністю в нього комплексної нейромедіаторної дії. Пірацетам активізує процеси біосинтезу ацетилхоліну та холінорецептори, сприяє активації вивільнення глутамату в синаптичну щілину, через різні модулючі механізми стимулює біосинтез рецепторних структур у серотонін-, норадреналін- і дофамінергічних нейромедіаторних системах. У результаті описаної інтегральної модулюючої дії відбувається системна нормалізація нейромедіаторного дисбалансу, що є, по суті, облігатним компонентом патогенезу невротичних станів у цілому та астенічних проявів зокрема.

Незважаючи на наявність великого арсеналу лікарських засобів для корекції гіпоксичних станів, одними з найбільш актуальних і тих, що привертають до себе підвищену увагу, стали препарати, здатні за допомогою різних механізмів згладжувати енергетичний дефіцит, захищати клітини на зворотній стадії від пошкодження й активувати становлення структури і функції, тобто антигіпоксанти. Вони поєднують у собі властивості мембраностабілізатора та антиоксиданта, адже дефіцит

енергії спричиняє різноманітні метаболічні зрушення, у тому числі активує вільнорадикальне окиснення в клітині. Тому такі антигіпоксанти стали називати ще препаратами антирадикальної або антигіпероксидної дії.

Найбільш потужним антиоксидантом і антигіпоксантом на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку є мексидол, похідне 3-оксипіридину, особливості і механізм дії якого чітко демонструють його переваги перед відомими препаратами й визначають перспективність широкого використання в лікувальній практиці. Мексидол виявляє високу активність при лікуванні захворювань нервової системи – інсультів різного генезу, радикулопатій, пошкоджень мозку в постреанімаційному періоді, епілепсії; захворювань шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи – панкреатитів, холециститів, пошкоджень печінки; захворювань серцево-судинної системи – ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, гострого інфаркту міокарда; при атопічному дерматиті, офтальмопатології, захворюваннях пародонту, в комплексному лікуванні інфекційної і онкологічної патології. Проте арсенал можливостей цього універсального препарату ще не вичерпаний: вивчається знеболювальна дія мексидолу, регенераторні та антидіабетичні властивості і ниркові ефекти. Крім того, препарат мексидол може використовуватися не тільки для лікування вже наявних захворювань, але й для покращення якості життя й запобігання виникнення захворювань. Тобто мексидол володіє здатністю істотно підвищувати резистентність організму до дії різних екстремальних факторів, таких, як стрес, гіпоксія, шок. На тлі дії мексидолу активуються різні шляхи ефективного використання кисню та енергозабезпечення клітин. Численними дослідженнями доведено, що мексидол є інгібітором вільнорадикальних процесів, він здійснює позитивний вплив на фізико-хімічні властивості клітинної мембрани. Висунуто припущення про доцільність використання його при будь-яких патологічних станах, при яких спостерігається окисний (вільно радикальний) стрес. Крім антиоксидантної і антигіпоксичної дії, цей препарат має унікальне

розмаїття фармакологічних ефектів: адаптогенний, антиатеросклеротичний, ангіопротекторний, ноотропний, протисудомний, протипаркінсонічний, анксіолітичний, вегетотропний, антиаритмічний, антиалкогольний, радіопротективний. Все викладене вище дозволяє вважати мексидол препаратом із полімодальними лікувальними ефектами і зумовлює його використання при різноманітних захворюваннях, адже раціональна фармакологічна терапія тим корисніша і ефективніша, чим більш вона адекватна патогенній ситуації.

Ще одним потужним антиоксидантом і антигіпоксантом, який привертає увагу фармакологів, є препарат емоксипін – ще одне синтетичне водорозчинне похідне 3-оксипіридину, який, крім антиоксидантної і антигіпоксичної дії, володіє також ангіопротекторною, антиагрегаційною, антистресорною, протисудомною, анксіолітичною, седативною та кардіопротективною діями, завдяки чому широко використовується в офтальмології, кардіології, неврології, нефрології та фтизіатрії. Проте у зв'язку з відсутністю в складі емоксипіну бурштинової кислоти, яка володіє вираженою антиоксидантною активністю, цей препарат у багатьох ситуаціях поступається мексидолу.

Засобами вибору лікування психогенних астеній є анксіолітики бензодіазепінового ряду. До них відносять алпразолам (1-2 мг на добу), бромазепам (4-8 мг на добу), діазепам (15-45 мг на добу), клобазам (20-40 мг/добу), клоназепам (4-6 мг/сут), клоразепат (20 мг/сут), лоразепам (6-9 мг/сут), медазепам (30-40 мг/сут), мідазолам (7,5-15 мг/добу), нітразепаам (5-10 мг/добу), оксазепам (30-50 мг/добу), темазепам (40-50 мг/кг), тофізопам (150 мг/кг), тріазолам (0,25 мг/добу) добу), феназепам (2-3 мг/добу), флуразепам (30 мг/кг), флунітразепам (2 мг/кг), хлордіазепоксид (30-50 мг/добу). Найчастіше транквілізатори призначені для прийому внутрішньо, що є кращим, ніж парентеральне введення препаратів.

Велику групу засобів лікування астенічного симптомокомплексу представляють транквілізатори небензодіазепінового ряду, куди відносять

мепробамат, гідроксизин, бенактизин, метамізил, пірроксан, афобазол, фенібут, пропротен-10. На відміну від бензодіазепінових транквілізаторів, вони діють більш м'яко і показані для лікування, головним чином, соматогенних, змішаних та адаптаційних форм астень. Важливою перевагою небензодіазепінових транквілізаторів є відсутність або слабка вираженість небажаних явищ, типових для бензодіазепінів, маючи на увазі надмірну сонливість, зниження м'язового тону, розосередженість уваги, редукція швидкості розумових процесів, можливість розвитку звикання та привикання.

Раніше для лікування АС використовували адаптогени, які підвищують збудливість, створюють відчуття бадьорості. До таких адаптогенів відносяться ефедринвмісні препарати, а також препарати елеутерококу, женьшеню і родіоли рожевої. В даний час лікарі відмовилися від застосування цієї групи препаратів при лікуванні АС, так як вони полегшують стан хворого на короткий час в силу індивідуальних можливостей організму. Але при порушенні індивідуальних самовідновлювальних можливостей організму перераховані препапарати не тільки не покращать стан хворого, але й повністю вичерпають енергетичні ресурси, необхідні для нормальної роботи внутрішніх органів.

Астенічний синдром неможливо вилікувати за короткий термін. Цей стан характеризується рецидивуючим перебігом з періодами поліпшення самопочуття, нормалізації соціальних і особистісних параметрів і періодами погіршення, коли пацієнту за допомогою лікаря необхідно вирішити виниклі проблеми.

Висновки до розділу 1

1. Астенічний синдром є мультифакторіальним захворюванням зі складним патогенезом.
2. Проблема успішної фармакотерапії астень та невротичних

розладів є складною і багатогранною, і її неможливо вирішити за допомогою будь-якого одного, хай навіть максимально мультимодального за своєю дією, лікарського засобу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження порушень астенічного спектру у хірургічних пацієнтів та постраждалих із поєднаними травмами

Дослідження проводили на базі хірургічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова» ХМР. Було обстежено 40 постраждалих із поєднаними травмами, які проходили стаціонарне лікування, у тому числі 35 чоловіків та 5 жінок. Вік постраждалих становив $39,2 \pm 1,5$ роки. Середній термін з моменту отримання травми до дослідження становив $7,9 \pm 0,5$ днів. У клінічній картині виявлених психічних порушень у пацієнтів домінували розлади астенічного спектру (підвищена психічна та фізична виснаженість, порушення сну, явища соматовегетативної нестійкості), що визначали тяжкість психічного стану постраждалих.

Критеріями включення до дослідження служили: хронічні психічні розлади до травми, особисті порушення вираженого ступеня тяжкості, виражені психогенні переживання; тяжкі або нестабільні загальносоматичні супутні захворювання (неврологічні, серцево-судинні, шлунково-кишкові, печінки, нирок, ендокринні, ревматологічні); у жінок вагітність або годування груддю; лабораторні показники, які суттєво перевищують нормальні значення; клінічно суттєві відхилення на електрокардіограмі.

Методи оцінки астенічних розладів. З клініко-психологічних методів застосовували Айовську шкалу астенії (Iowa Fatigue Scale, або IFS), запропоновану А. Hartz та співавторами (2003); опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (SCL-90-R) з метою оцінки наявності і вираженості хворобливих проявів (Тарабрина Н.В., 2001); госпітальну шкалу Гамільтона з метою оцінки депресії (Hamilton psychiatric rating scale for depression, чи HDS, чи HAMD); шкалу тривоги Гамільтона (Hamilton anxiety scale, чи HAMA) (Hamilton M., 1959); шкалу загального клінічного враження

CGI (Guy W., 1976), яка включає дві підшкали – шкалу оцінки ступеня тяжкості захворювання (CGI-S) та шкалу загального покращення клінічної картини захворювання (CGI-I); опитувальник «Міні-Мульт», що є скороченим варіантом американського Міннесотського опитувальника ММРІ (Литаєв С.А. та ін., 2008); з психофізіологічних методів – тест на запам'ятовування 10 слів (з метою оцінки когнітивного компонента по А.Р. Лурия) і теппинг-тест з метою оцінки загальної працездатності.

Методи біохімічних досліджень. У сироватці крові пацієнтів визначали вміст первинних (дієнові кон'югати ненасичених жирних кислот) та вторинних (малоновий діальдегід) продуктів перекисного окиснення ліпідів. Концентрації дієнових кон'югатів визначали, використовуючи метод І.Д. Сталевий (1977). Для оцінки стану антиоксидантних систем у сироватці крові визначали активність супероксиддисмутази (СОД) та вміст відновленого глутатіону (ВГ). Активність СОД оцінювали за ступенем інгібування відновлення нітросиноного тетразолію у присутності феназінметасульфату та НАДН за методом Є.Є. Дубініної та співавторів (1983). Зміст відновленого глутатіону визначали методом Ф.Е. Путіліна (1981).

Дослідження порушень астенічного спектру у хворих з невротичними та зв'язаними зі стресом розладами

Дослідження проводили на базі ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України". Кількість рандомізованих пацієнтів склала 42 особи. Контингент хворих був амбулаторний. Вік становив $31,2 \pm 1,5$ роки.

Критеріями включення були: наявність діагнозів неврастенії (F48), розлади адаптації за типом змішаної тривожно-депресивної реакції (F43.22), генералізованого тривожного розладу (F41.1), змішаного тривожно-депресивного розладу (F41.2); відсутність прийому психотропних лікарських засобів протягом не менше тижня до початку випробувань та під час його проведення; амбулаторний контингент.

Критеріями виключення були: вагітність та годування груддю;

коморбідний діагноз іншого тривожного розладу; епілесія та судомні стани в анамнезі; алкоголізм та зловживання психоактивними препаратами, шизофренія; будь-які клінічно значущі захворювання нирок, печінки, серцево-судинної, дихальної системи, цереброваскулярні розлади на стадії декомпенсації.

У ході дослідження оцінювали динаміку астено-невротичної симптоматики та інших психопатологічних феноменів клініко-психопатологічним методом, використовуючи низку рейтингових шкал, описаних вище: опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики, або SCL-90-R; шкалу загального клінічного враження CGI-I (Guy W., 1976); шкалу тривоги Гамільтона; шкалу загальної оцінки функціонування GAF, яка застосовується у класифікації хвороб DSM-IV (1995) для узагальненої оцінки тяжкості стану; Айовська шкала астенії (Iowa fatigue scale); шкалу САН (самопочуття, активність, настрій).

У крові хворих до включення до дослідження (Д0) та на останній день дослідження (Д21) визначали показники перекисного окислення ліпідів (вміст малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) та активність антиокислювальної системи (активність супероксиддисмутази та концентрацію відновленого глутатіону).

Фармакологічні засоби для лікування. Постраждалі отримували базисну терапію без призначення психотропних засобів, крім одного з досліджених препаратів.

Передумовою дослідження було принципове питання: включення бурштинової кислоти до складу (структуру) препарату посилює його антиастенічні властивості або є нейтральним. Усі препарати за механізмом дії відносяться до засобів метаболічного типу дії (метаболічних активаторів або протекторів). Для порівняння формували дві групи активного контролю, що включає плацебо (що одержували внутрішньовенно розчин або всередину капсули), що повторює форму досліджуваного препарату.

Мексикор (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат; мексидол)

виробництва ЗАТ «Лекхім-Харків» за хімічною структурою являє собою емоксипіну сіль бурштинової кислоти. Застосовували внутрішньовенно по 6 мл (300 мг) раз на день (розводили в 200 мл 5% глюкози або 0,9% розчині натрію хлориду).

Рибоксин (гіпоксантину нуклеозид) 2%-ний розчин виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», вводили внутрішньовенно по 10 мл (200 мг) (розводили в 200 мл 5% глюкози або 0,9% розчині натрію хлориду) 1 раз на добу. Рибоксин - нуклеозид пурину, попередник АТФ.

Армадін лонг (етилметилгідроксипіридину сукцинат) виробництва ТОВ НПФ «Мікрохім» застосовували перорально по 600 мг на день.

Як плацебо застосовували 2 мл 0,9%-ного розчину хлориду натрію внутрішньом'язово один раз на день (плацебо до мексикору та рибоксину) або таблетки, зовні ідентичні таблеткам дослідженого препарату (армадін лонг), що містять крохмаль та глюкозу. Препаратом порівняння служив анксіолітик феназепам ІС виробництва ТДВ «Інтерхім» 0,5 мг тричі на день. Курс призначення препаратів (мексикор, рибоксин, армадін лонг та плацебо) становив 21 день.

Ефективність препаратів у ході дослідження оцінювали за динамікою показників клініко-психологічних шкал, аналізу показників опитувальника побічної симптоматики, а також лабораторних показників оксидантного та антиоксидантного статусу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами з використанням параметричних (визначення середньої арифметичної та середньої помилки ($M \pm m$) за t-критерієм Стьюдента з використанням standard computer program «Statistica 6.0») та непараметричних (U-критерій Манна-Уїтні) методів варіаційної статистики. [27].

РОЗДІЛ 3

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ АСТЕНІЧНИХ СТАНІВ

3.1. Раціональна фармакотерапія порушень астенічного спектру у хірургічних пацієнтів і постраждалих з поєднаними травмами за допомогою препаратів, що містять сукцинат.

Загальна характеристика астенічних розладів у постраждалих із поєднаними травмами. Було обстежено 40 потерпілих із поєднаними травмами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні, у всіх постраждалих були виявлені ознаки розладів астенічного спектру. У основі виявлених астенічних порушень лежали 3 групи ознак, які характерні для всіх астенічних розладів соматогенного походження.

До першої групи віднесли загальносоматичні прояви:

1. Підвищену психічну та фізичну виснаженість, зниження продуктивності психічної діяльності, стомлюваність, нездатність до тривалого активного зосередження уваги, порушення пам'яті, зниження працездатності, емоційна нестійкість, гіпобулічні включення;

2. Розлади сну, що виявлялися порушенням засипанням, частими і/або ранніми пробудженнями, яскравими, сновидіннями, що докладно запам'ятовуються, суб'єктивним відчуттям нестачі сну, а іноді, навпаки, підвищеною сонливістю;

3. Явища вісцеро-вегетативної нестійкості, що виявлялися головними болями, запамороченням, зниженням апетиту, відчуттям «м'язової слабкості», пітливістю, почуттям «оніміння», «поколювання» в кінцівках, неприємні відчуття, тяжкість, тиск, поколювання в області серця, », «перебої» роботи серця, «посилення» серцебиття, «бурчання» і «тяжкість у животі», біль у «боці», тоді як під час об'єктивного обстеження відповідних порушень з боку внутрішніх органів та систем не виявлялися.

Другу групу склали ознаки астенічного розладу, які для нього не є

обов'язковими (тобто факультативні):

1. Добові коливання стану пацієнтів з поліпшенням у післяобідні і вечірні години, скарги на виражену слабкість, «уповільнення мислення», сонливість, незібраність, нездатність зосередитися на будь-якій діяльності, відчуття сну, що триває, в ранковий час;
2. Наявність у 2/3 постраждалих тісного зв'язку скарг і переживань з отриманою травмою, фіксація на зміні стану свого здоров'я, наявність переживань щодо можливості незворотної втрати працездатності;
3. Залежність вираженості астенічних розладів від соматичного стану хворих;
4. Відносна одноманітність виявлених порушень і скарг, що поєднуються з їх стійкістю (у 3/4 хворих);
5. Відсутність позитивної динаміки після відпочинку, у тому числі активного.

Нарешті, до 3-ї групи ознак були віднесені найрізноманітніші психопатологічні феномени, пов'язані з преморбідними особистісними особливостями обстежуваних, наявністю соматичних захворювань, що передували або супутні, умовами життя, соціальним оточенням.

Перелічені ознаки визначали цілісну клінічну структуру та різноманітність розладів астенічного спектру у постраждалих із поєднаними травмами. Кожна із зазначених вище ознак могла як домінувати у структурі розладів, визначаючи клінічну своєрідність у даного конкретного хворого, так і бути практично відсутньою. З метою диференціації ознак для фармакологічної корекції було виділено такі основні варіанти астенічних станів: адинамічний (10,4%), депресивний (27,9%), тривожний (22,1%), іпохондричний (9,5%), obsesivний (4,9%), ейфоричний (18,8%) та сенситивний (6,6%). При цьому всі виділені варіанти характеризувалися провідною астенічною симптоматикою, клінічна своєрідність якої визначали афективні та когнітивні порушення.

Таким чином, різноманіття клінічних ознак пацієнтів дозволило

виділити дві провідні форми астеничних станів – гіпостеничну (гіпоАС) та гіперстеничну (гіперАС) – для зручності їхньої фармакологічної корекції. ГіпоАС форму діагностували при переважанні в структурі психічних розладів, поряд з астеничними проявами, таких ознак, як пасивність, безініціативність, рухова та ідеаторна загальмованість, млявість і стереотипність емоційних проявів, нездатність до короткочасної продуктивної психічної діяльності, стійкість та монотонність вегетативних розладів, сонливість у денні години. До гіперАС форми були віднесені пацієнти, у яких астеничні розлади поєднувалися з явищами емоційної напруженості, тривожності, дратівливості, нестійкості афекту, підвищеної виснажливості. Пацієнти з цими проявами демонстрували бурхливу, як правило, короткочасну емоційну реакцію на ситуацію, іноді добові коливання настрою, порушення сну у вигляді частого та раннього пробудження. Депресивний (27,9%) та адинамічний (10,4%) варіанти астеничного симптомокомплексу розглядалися в рамках гіпоАС форми, а ейфоричної (18,8%) та сенситивної (6,6%) симптоматики частіше спостерігали при гіперАС формі астеничних станів. Хворі з тривожними (22,1%) та іпохондричними (9,5%) варіантами астеничного симптомокомплексу були віднесені до кожної з двох його форм з приблизно однаковою частотою. Діагностичне рішення залежало у кожному даному випадку від особливостей взаємозв'язку психопатологічних ознак у структурі астеничних розладів.

Таким чином, астеничний симптомокомплекс виникає у всіх хворих та постраждалих з поєднаними травмами і може бути представлений рядом клінічних варіантів, які можна умовно звести до двох основних форм – гіпоАС зі зсувом афективної симптоматики у бік депресивних порушень та гіперАС зі зсувом у бік ейфоричних порушень.

Клініко-психопатологічна оцінка порушень астеничного спектра у постраждалих із поєднаними травмами. У процесі диференціальної діагностики та оцінки ступеня важкості розладів астеничного спектру було встановлено, що ознаки астеничного синдрому у хворих і постраждалих із

поєднаними травмами могли або домінувати у структурі психічного стану, або виявлялись досить слабо. Тому ми враховували значення кожного симптому окремо, як і його взаємини з іншими симптомами з метою оцінки цілісної клінічної структури астенічного симптомокомплексу. З цією метою проводили клініко-психологічне тестування постраждалих. Слід відразу відзначити, що істинно астенічних шкал порівняно мало, тому використовували набір спеціальних шкал з метою оцінки різних аспектів психічної діяльності хворих.

Переважання афективної та тривожної симптоматики поряд з типовими неспецифічними психічними порушеннями у структурі порушень астенічного спектру визначило вибір шкал Гамільтона, призначених для об'єктивної оцінки депресії (HAMD) та тривоги (HAMA). Оцінка виразності ознак депресії за шкалою депресії Гамільтона (HAMD) встановила виражене зниження працездатності хворих, хоча вони заперечували наявність у себе даної ознаки ($1,82 \pm 0,05$). Вони відзначали підвищену стомлюваність ($1,48 \pm 0,08$), знижений настрій ($0,97 \pm 0,09$), загальмованість ($0,78 \pm 0,10$), розлади сну у вигляді утрудненого засинання ($1,30 \pm 0,07$), безсоння ($1,10 \pm 0,09$), ранні пробудження ($1,10 \pm 0,08$), виражені загальносоматичні симптоми ($0,87 \pm 0,08$). Оцінка результатів за шкалою тривоги Гамільтона показала вираженість когнітивних розладів ($1,55 \pm 0,16$), що узгоджується з даними шкали HAMD (депресії), зокрема, з підшкалою ставлення до захворювання. Були ознаки анозогнозії, обстежувані не визнавали себе хворими. Також були виражені напруженість ($1,45 \pm 0,21$) та інсомнія ($1,36 \pm 0,28$).

За допомогою кластерного аналізу основних психопатологічних ознак були виявлені 2 групи хворих та постраждалих, які достовірно відрізнялися ступенем вираженості психопатологічної симптоматики з підтвердженням тісного взаємозв'язку тривожного та депресивного компонентів. У пацієнтів групи з вираженими депресивними та тривожними проявами вони були переважно кваліфіковані як апатичний, депресивний, тривожний та obsесивний варіанти, а у постраждалих з невираженими явищами депресії та тривоги – як ейфоричний, сенситивний та іпохондричний. При цьому

кваліфікацію клінічних варіантів астенічних розладів проводили з урахуванням переважання скарг постраждалих та об'єктивної клінічної картини, а також наявності великої кількості перехідних варіантів. Такий взаємозв'язок тривожної та депресивної симптоматики вказує на загальні механізми формування афективних порушень, в основі яких лежить неспецифічний механізм функціональних і структурних змін у головному мозку, в основному емоціогенних структурах мозку, порушених внаслідок травматичної дії та подальшого енергетичного виснаження. Важливо, що для формування клінічної картини і структури порушень астенічного спектра велике значення мають преморбідні психологічні особливості особистості пацієнта. Так, у хворих з виразними астенічними або психостенічними особливостями особистості найчастіше відзначали гіпоАС форму астенічного симптомокомплексу. У хворих з істероїдним, епілептоїдним, нестійким типами особистості (рисами характеру) частіше виявляли гіперАС форму розладів астенічного спектра.

Показники суб'єктивної оцінки астенії за Айовською шкалою астенії загалом за вибіркою відповідали «помірної астенії» (табл. 1). Постраждалі з гіперстенічною формою розладів астенічного спектру суб'єктивно оцінювали свій стан переважно як легку астенію (сумарний показник становив $27,7 \pm 0,4$ бали), а постраждалі з гіпостенічною формою – як тяжку ($46,6 \pm 0,8$).

Таблиця 1

Оцінка суб'єктивної тяжкості астенічних розладів Айовської шкали астенії,

бали ($n=40$, $X \pm S_x$)

Компоненти	ГіперАС форма астенії	ГіпоАС форма астенії
Когнітивний	$12,1 \pm 0,2$	$21,4 \pm 0,3$
Астенічний	$4,5 \pm 0,1^*$	$7,3 \pm 0,3^*$
Енергетичний	$6,9 \pm 0,1^*$	$9,8 \pm 0,2^*$
Продуктивність	$4,2 \pm 0,2^*$	$8,1 \pm 0,2^*$
Сума	$27,7 \pm 0,4$	$46,6 \pm 0,8$

Примітка: $*p < 0,05$ між групами.

Психологічне обстеження хворих та постраждалих із поєднаною травмою, проведене з використанням опитувальників «Міні-Мульт» та SCL-90-R, також відображали особливості клінічної картини астенічних розладів. Слід зазначити, що профілі особистості у постраждалих з гіперАС та гіпоАС формами розладів астенічного спектру встановлено, що показники шкал іпохондрії, депресії, психастенії та гіпоманії достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою, що цілком пояснюється переважанням депресивного фону настрою та тривоги рамках гіпоАС, та підвищеного настрою з когнітивними та мнестичними порушеннями – гіперАС форми астенічних розладів.

У структурі психопатологічної симптоматики пошкоджених з поєднаною травмою, що оцінювалася за шкалою SCL-90-R, переважали: соматизація (головний біль, запаморочення, біль у м'язах, напади жару або ознобу, тяжкість у кінцівках; $1,14 \pm 0,18$), obsesивно-компульсивні порушення (неприємні невід'язні думки, проблеми з пам'яттю, труднощі у прийнятті рішення; $0,90 \pm 0,21$), ознаки депресії (занепад сил, загальмованість, пригнічений настрій, відсутність інтересу до чогось; $0,89 \pm 0,29$), почуття самотності та ворожість (досада і роздратування, спалахи гніву; $0,82 \pm 0,20$).

Оцінюючи показники короткочасної пам'яті по А.Р. Лурія було виявлено, що на 1-му візиті знижені показники короткочасної пам'яті ($4,1 \pm 0,2$ слів за нормативних показників від 5 до 9 слів) мають тенденцію до відновлення (Д7 – $5,1 \pm 0,3$; Д14 – $5,8 \pm 0,2$), хоча залишаються на досить низькому рівні, що вказує на вираженість мнестичних порушень та уваги.

Таким чином, проведене дослідження підтвердило наявність порушень астенічного спектра різного ступеня тяжкості у всіх постраждалих із поєднаними травмами. Виявлена залежність виразності астенічних порушень від ступеня тяжкості травми та ступеня тяжкості соматичного стану на момент надходження до стаціонару дозволяє стверджувати, що провідна роль у формуванні та динаміці розладів астенічного спектру належить виснаженню енергетичного ресурсу внаслідок отриманих постраждалими травм, що обґрунтовує доцільність фармакологічної корекції препаратами метаболічного

типу дії. При оцінці ефектів фармакологічних речовин за Айовською шкалою астенії (IFS) було зазначено, що групи плацебо, які отримували лікарські препарати у вигляді ін'єкцій або внутрішньо, показали незначну динаміку під час лікування. При цьому поділ їх на підгрупи з гіпоАС та гіперАС не змінив картини дії препаратів. Ефективними препаратами вже до 15 дня лікування як при гіпоАС, так і гіперАС формах прояву астенічних розладів у порівнянні з групою плацебо та її підгрупами були мексикор та армадін лонг у 2 рази знижуючи прояви астенії, рибоксин хоч і виявив позитивну тенденцію, виявився неефективним даної шкалою IFS (табл. 2).

Таблиця 2

Ефективність лікування астенічних розладів у постраждалих з поєднаними травмами за допомогою метаболічних препаратів, оцінені за Айовською шкалою астенії, бали, $X \pm S_x$

Група	Термін лікування		
	Д0	Д7	Д15
Мексикор, n=8	33,5 ± 0,8	28,3 ± 0,4	16,3 ± 0,3 ^{*b}
ГіпоАС	38,7 ± 0,2	30,2 ± 0,6	19,3 ± 0,2 ^{*b}
ГіперАС	27,7 ± 0,6	24,1 ± 0,4	13,6 ± 0,4 ^{*b}
Армадін лонг, n=8	34,6 ± 0,2	29,4 ± 0,5	20,3 ± 0,2 ^{*b}
ГіпоАС	38,5 ± 0,6	32,2 ± 0,1	20,5 ± 0,5 ^{*b}
ГіперАС	28,8 ± 0,7	25,2 ± 0,3	14,4 ± 0,7 ^{*b}
Рибоксин, n=8	33,3 ± 0,6	30,3 ± 0,4	29,3 ± 0,1
ГіпоАС	39,6 ± 0,6	33,3 ± 0,2	30,6 ± 0,6
ГіперАС	29,9 ± 0,3	26,3 ± 0,4	25,8 ± 0,4
Плацебо ін'єкц, n=8	34,8 ± 0,4	29,5 ± 0,4	28,8 ± 0,3
ГіпоАС	39,8 ± 0,1	31,3 ± 0,7	30,6 ± 0,1
ГіперАС	29,1 ± 0,2	27,7 ± 0,2	26,9 ± 0,4
Плацебо внутрішньо, n=8	33,3 ± 0,8	30,3 ± 0,4	29,3 ± 0,1
ГіпоАС	37,6 ± 0,9	29,1 ± 0,5	28,4 ± 0,3
ГіперАС	27,0 ± 0,4	25,5 ± 0,3	24,7 ± 0,8

Примітка: ^{*}p<0,05 у порівнянні з контролем (плацебо); ^bp<0,05 у порівнянні з Д0.

Оцінка динаміки психопатологічної симптоматики за шкалою SCL-90-R

показала, що терапія всіма дослідженими метаболічними засобами зменшує психопатологічні порушення. Серед зазначених препаратів найбільшу активність мав мексикор, проявляючи виражену протитривожну дію та покращуючи психічний стан хворих за шкалами «параноїальність» та «психоз». Армадін лонг і рибоксин також виявляли протитривожну активність, що реєструється на 7 добу лікування. До 15-го дня терапії практично всі досліджені препарати виявляли покращуючу психічні функції дію.

Отже, всі досліджені метаболічні засоби покращують психічний стан постраждалих із поєднаними травмами, виявляючи кожен свою специфіку.

Оцінюючи вплив метаболічних засобів на депресивність, слід зазначити, що мексикор та армадін лонг виявили антидепресантну дію за шкалою Гамільтона. Рибоксин за даною шкалою не проявляв антидепресантної дії.

Наступним етапом було дослідження впливу препаратів на показники пам'яті за тестом 10 слів. У порівнянні з групою контролю (плацебо) достовірно збільшувалися показники короткочасної пам'яті у групах, які отримували мексикор та армадін лонг. Не було отримано достовірного ефекту порівняно з контролем (плацебо) у групах, які отримували рибоксин. Отже, препарати, що містять сукцинат, по даному тесту виявилися більш ефективними, ніж їх аналоги без бурштинової кислоти.

Об'єктивною ознакою лікування постраждалих з поєднаною травмою стала оцінка динаміки перекисного окислення ліпідів та активності антиокислювальних систем у сироватці крові хворих (табл. 3). Для постраждалих із травмами характерне значне підвищення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДГ) (більше ніж удвічі) та малонового діальдегіду (МДА) (у 2,4 рази в середньому). Активність супероксиддисмутази при цьому знижувалася в 2,1 рази, а вміст відновленого глутатіону майже в 3 рази. Лікування препаратами метаболічного типу дії покращувало окислювальний статус постраждалих: вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду на Д15 значуще ($p < 0,05$) знижувалося і досягало рівнів контрольних значень, характерних для здорових добровольців. При

цьому найбільш виражене зниження реєстрували у групах, які отримували мексикор і армадін лонг. Активність супероксиддисмутази і вміст відновленого глутатіону після лікування зростали, в групах, які отримували мексикор і армадін лонг, значення активності були близькими до показників здорових добровольців.

Таблиця 3

Показники ПОЛ та активності антиокислювальних систем у
постраждалих з поєднаними травмами при лікуванні
метаболічними препаратами, $\bar{X} \pm S_x$

Препарат	Показники	Термін лікування	
		Д0	Д15
Мексикор	ДК, ммоль/л	34,5±0,3	16,3±0,1*
	МДА, мкмоль/л	8,3±0,2	4,0±0,2*
	СОД, А/мг білка	0,54±0,04	1,2±0,1
	Глутатіон, ммоль/л	0,65±0,5	1,9±0,1*
Армадін лонг	ДК, ммоль/л	33,9±0,3	20,4±0,15*
	МДА, мкмоль/л	8,7±0,2	4,8±0,1*
	СОД, А/мг білка	0,52±0,03	0,92±0,1*
	Глутатіон, ммоль/л	0,71±0,05	1,44±0,09*
Рибоксин	ДК, ммоль/л	36,24±0,1	28,73±0,1*
	МДА, мкмоль/л	8,22±0,2	5,96±0,09*
	СОД, А/мг білка	0,49±0,02	0,74±0,15*
	Глутатіон, ммоль/л	0,69±0,08	1,17±0,08*
Плацебо ін'єкц	ДК, ммоль/л	37,33±0,16	35,35±0,17*
	МДА, мкмоль/л	8,48±0,19	7,91±0,11*
	СОД, А/мг білка	0,51±0,12	0,66±0,13*
	Глутатіон, ммоль/л	0,67±0,06	0,82±0,09*
Плацебо перорально	ДК, ммоль/л	36,62±0,17	34,83±0,16*
	МДА, мкмоль/л	8,39±0,19	6,81±0,17*
	СОД, А/мг білка	0,56±0,16	0,72±0,16*
	Глутатіон, ммоль/л	0,71±0,09	0,92±0,07*
Здорові добровольці	ДК, ммоль/л	15,56±0,16	
	МДА, мкмоль/л	3,6±0,07	
	СОД, А/мг білка	1,17±0,13	
	Глутатіон, ммоль/л	2,18±0,08	

Примітка: # $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових добровольців.

Отже, показники ПОЛ та активності антиокислювальних систем є досить чутливим маркером в оцінці динаміки лікування постраждалих із поєднаною травмою. Найбільшу активність виявляли препарати, у механізмі дії яких є доведений антиокислювальний ефект, це мексикор і армадін лонг.

3.2. Раціональна фармакотерапія порушень астенічного спектру у хворих з невротичними та зв'язаними зі стресом розладами за допомогою препаратів, що містять сукцинат.

Загальна характеристика астенічних розладів у хворих із невротичними та пов'язаними зі стресом розладами.

На період скринінгового обстеження всі пацієнти скаржилися на зниження настрою, дратівливість, тривогу, порушення сну. Основне місце у структурі симптомів розладів займали скарги соматичного характеру – головний біль, порушення функції кишечника, кардіалгії, інспіраторна задишка тощо (60,1% з основної групи обстежених), 52,4% – скаржилися на слабкість, 61,9 % – на швидку стомлюваність, у 81,8% пацієнтів було виявлено вегетативну лабільність. Невротична симптоматика завжди була пов'язана з психотравмуючої ситуацією.

Оцінка клінічної ефективності препаратів, що містять сукцинат, при порушеннях астенічного спектру у хворих з невротичними і пов'язаними зі стресом розладами. Динаміку симптоматології невротичних розладів вивчали на підставі даних самооцінки хворих за методикою SCL-90-R. Оцінка динаміки психопатологічної симптоматики за шкалою SCL-90-R показала, що терапія всіма дослідженими метаболічними засобами та феназепамом зменшує психопатологічні порушення. Безумовно, за ефективністю переважав феназепам, який зменшував такі показники, як тривога, ворожість, фобії, параноїальність, психоз та соматичні прояви. Препарати, що містять сукцинат, (мексикор, армадін лонг) вже до 10-ї доби

терапії більшою мірою нормалізували соматичні симптоми, зменшували обсесію, тривогу, психотичні симптоми.

Наступним тестом була оцінка антидепресантної активності за шкалою депресій Гамільтона для більш поглибленого вивчення депресивного компонента в структурі астенічних розладів. Найбільш виражена антидепресантна дія була відзначена у групах, лікованих феназепамом, мексикором та армадін лонг, незначна – рибоксином (табл. 4). Позитивний ефект у більшості випадків реєстрували вже до 10-го дня лікування, він посилювався до 21-го дня лікування.

Таблиця 4

Ефективність лікування астенічних розладів у хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами за допомогою метаболічних препаратів, оцінені за шкалою депресії Гамільтона, бали, $X \pm S_x$

Група	Термін лікування		
	Д0	Д10	Д21
Феназепам, n = 8	$21,7 \pm 0,9$	$14,3 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,6^*$
Мексикор, n=8	$19,8 \pm 0,7$	$14,4 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,5^*$
Мексикор лонг, n=8	$21,9 \pm 1,4$	$16,1 \pm 0,9$	$12,8 \pm 0,8^*$
Рибоксин, n=8	$22,7 \pm 1,6$	$17,1 \pm 1,0$	$15,7 \pm 0,9$
Плацебо, n=8	$19,3 \pm 0,6$	$18,0 \pm 0,2$	$17,4 \pm 1,1$

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з контролем (плацебо).

Оцінка динаміки астенічних порушень у хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами за Айовською шкалою астенії (IFS) показала досить високі вихідні значення у хворих (табл. 5).

Лікування таких пацієнтів метаболічними препаратами, що містять та не містять сукцинат порівняно з феназепамом показало, що всі досліджені препарати, за винятком рибоксину, мають антиастенічну дію у хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами, оцінене за шкалою IFS.

Порівняльне вивчення узагальненої оцінки функціонування хворих з

невротичними та пов'язаними зі стресом розладами за шкалою «GAF» показало виражену достовірну ($p < 0,05$) позитивну динаміку в більшості груп, які отримували лікування препаратами, що містять сукцинат. Це ще раз підкреслює потенційно високу метаболічну ефективність метаболічних засобів, що містять сукцинат, при астенічних розладах.

Аналогічний висновок можна зробити і при аналізі зміни стану хворих із невротичними та пов'язаними зі стресом розладами за шкалою динаміки загального клінічного враження CGI-I. Було показано, що клінічну ефективність виявили мексикор, армадін лонг та феназепам. Достовірних відмінностей між групами не виявлено. При цьому лікування рибоксином не дало позитивних достовірних результатів.

Таблиця 5

Ефективність лікування астенічних станів у хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами за допомогою метаболічних препаратів, оцінені за Айовською шкалою астенії, бали, $\bar{X} \pm S_x$

Група	Термін лікування		
	Д0	Д10	Д21
Феназепам, n =8	32,6 ± 1,9	28,7 ± 1,5	22,4 ± 0,9*
Мексикор, n=8	34,1 ± 2,1	31,6 ± 1,6	23,1 ± 0,3*
Рибоксин, n=8	33,7 ± 1,9	31,4 ± 1,5	30,6 ± 0,5
Армадін лонг, n=8	34,0 ± 2,2	29,6 ± 1,9	23,9 ± 0,4*
Плацебо внутрь, n=22	33,5 ± 1,9	32,6 ± 1,5	32,3 ± 0,9

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з контролем (плацебо).

Тест САН (самопочуття, активність, настрої) є найпростішим суб'єктивним методом оцінки дії фармакологічних речовин. Дослідження показало, що під час лікування метаболічними препаратами та феназепамом спостерігається позитивна динаміка за показниками самопочуття, активності та настрою від Д0 до Д21. При порівнянні з групою плацебо клінічну

ефективність виявили препарати, що містять сукцинат. У той же час рибоксин не показав достовірного покращення показників порівняно з групою плацебо.

Для хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами характерно помірне підвищення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югатів (на 60-70%) та малонового діальдегіду у 2 рази. Активність супероксиддисмутази при цьому знижувалася в 2 рази, а вміст відновленого глутатіону майже в 2,5 рази. Лікування препаратами метаболічного типу дії покращувало окислювальний статус постраждалих: вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду на Д21 значуще ($p < 0,05$) знижувалося, хоча й не досягало рівнів нормальних значень, характерних для здорових добровольців. При цьому найбільш виражене зниження реєстрували у групі, які отримували мексикор. Активність супероксиддисмутази після лікування зростала лише у групі, яка отримувала мексикор, наближаючись до значень активності здорових добровольців. Показник вмісту відновленого глутатіону був більш лабільним і підвищувався в ході лікування, наближалось до нормальних значень практично у всіх групах, які отримували препарати сукцинату і феназепам (меншою мірою).

Отже, показники ПОЛ та активність антиокислювальних систем є досить об'єктивним маркером при оцінці динаміки лікування з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами. Значення ПОЛ та активності антиокислювальних систем у цьому випадку були менш виражені порівняно з постраждалими із поєднаною травмою.

Висновки до розділу 3

1. Астенічні розлади виникають у різних категорій хворих і постраждалих (перенесли поєднану травму, з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами) і здебільшого виявляються підвищеною тривожністю, депресивністю, фізичною стомлюваністю, слабкістю, розсіяністю, розосередженістю уваги, зниженням фізичної та розумової працездатності, потребою у значному відпочинку, високою психічною виснажливістю,

порушеннями соціальної адаптації. Усі астенічні розлади вимагають лікування, незалежно від основного захворювання.

2. Метаболічні протектори, що містять (мексикор, армадін лонг) або не містять (рибоксин) сукцинат у своїй структурі, виявляють клінічну ефективність в усуненні або зменшенні астенічного симптомокомплексу у всіх вивчених категорій хворих.

ВИСНОВКИ

1. Астенічні розлади виникають у різних категорій хворих (які перенесли поєднану травму, з невротичними і пов'язаними зі стресом розладами) і здебільшого виявляються астено-депресивним, тривожно-депресивним і астено-ейфоричним (суб)клінічним варіантами.

2. Порівняння клінічної ефективності метаболічних препаратів, що містять та не містять сукцинат, у хворих із поєднаними травмами виявляє їх антиастенічну дію, яка стає помітною вже до кінця першого тижня терапії (Д7), посилюючись до кінця лікування (Д15). Антиастенічна дія найбільш виражена при курсовому призначенні сукцинатвмісних препаратів (мексикор, армадін лонг) у порівнянні з метаболічними протекторами, що не містять сукцинат (рибоксин) і проявляється власне протиастенічною, антидепресантною, протитривожною, ноотропоподібною (когнітивною) і позитивною загальносоматичною дією препаратів.

3. У хворих з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами антиастенічну активність виявляли як класичні анксіолітики (феназепам), так і метаболічні протектори. Якщо анксіолітики зменшують, перш за все, тривогу, ворожість, фобічні прояви, параноїльність, психоз і в незначній мірі соматичні прояви, то препарати, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг) більшою мірою нормалізують соматичні симптоми, також редукуючи обсессії, тривожність і психотичні симптоми. Це підкреслює як психотропний, так і соматотропний потенціал препаратів метаболічного типу дії, механізм яких багато в чому пов'язаний із нормалізацією обміну речовин в органах та системах організму.

4. Показники перекисного окислення ліпідів та активності антиокислювальних систем є чутливим маркером при оцінці антиастенічної дії метаболічних протекторів у хворих. Підвищені значення ПОЛ та зниження активності антиокислювальних систем були максимально виражені у постраждалих із поєднаною травмою, меншою мірою у хворих з

невротичними та пов'язаними зі стресом розладами. На стан перекисного окислення ліпідів більшою мірою впливали препарати, в механізмі дії яких є доведений антиокислювальний ефект, це мексикор, армадін лонг, тобто метаболічні протектори, що містять сукцинат.

5. Метаболічні протектори, що містять сукцинат, (мексикор, армадін лонг) при курсовому призначенні протягом 2-3 тижнів виявляють виражену антиастенічну дію, що полягає в нормалізації психічного стану та поліпшенні соматичного здоров'я пацієнтів різних категорій (перенесли поєднану травму, з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами). Антиастенічна дія цих препаратів загалом вища, ніж терапевтичні ефекти аналогічних засобів, у структурі яких відсутня янтарна кислота (рибоксин).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аймедов К. В. Роль екзогенних факторів у структурі ендогенних депресій. *Архів психіатрії*. 2015. Т. 21, № 1(80). С. 124–126.
2. Барна О. М., Калініченко М. А. Астенічний синдром: нові виклики – новий підхід. *Ліки України*. 2021. № 4. С. 25–29.
3. Державний формуляр лікарських засобів. URL: <https://www.moz.gov.ua/ua/portal/> (дата звернення: 30.04.2024).
4. Харіна К. В. Астенічний синдром у хворих з вегетосудинною дистонією та його корекція. *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23, № 3. С. 174.
5. Карпін В. А. Біологічна система: інтеграція пристосувальних процесів. *Філософія науки*. 2005. № 3. С. 127–140.
6. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 30.04.2024).
7. =8. Критерії діагностики і лікування психічних розладів та розладів поведінки у дорослих : клініч. посіб. / за ред. П. В. Волошина та ін. Харків : Арсіс, 2001. 303 с.
9. Ігнатов М. Ю., Маркова М. В., Харченко Є. М. До питання щодо терапії тривожно–депресивних розладів непсихотичного реєстру, коморбідних із серцево–судинними захворюваннями. *Новини медицини та фармації*. 2007. № 1(205). С. 6–8.
10. Мартинюк Л. П., Вонс Л. З., Шершун О. І. Корекція астенічного синдрому та коморбідно–тривожних розладів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 1. С. 99–101.
11. Медична психологія : навч. посіб. / Н. Г. Пшук та ін. Вінниця, 2010. 135 с.
12. Астенічний синдром та його корекція у пацієнтів з інфекційною патологією / О. М. Зінчук та ін. *Сімейна медицина*. 2019. № 4. С. 41–46.
13. Перетятко Л. Г., Тесленко М. М. Психосоматичні розлади: сучасний стан проблеми. *Психологія і особистість*. 2017. № 2(12). С. 137–147.

14. Романчук О. І. Когнітивноповедінкова терапія тривожних розладів: модель розуміння, терапії та емпіричні докази ефективності. *Вісник Асоціації психіатрів України*. 2013. № 4. С. 3–7.
15. Сабовчик А. Я, Орос М. М., Савицька Н. О. Астенічний синдром при мозкових катастрофах. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 2. С. 123–126.
16. Фармакологія : підручник / І. С.Чекман та ін. Київ : Вища шк., 2001. 598 с.
17. Чабан О. С., Хаустова О. О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування) : посібник. Київ : ДСГ ЛТД, 2004. 96 с.
18. Afari N., Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: A review. *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160, № 2. P. 221–236.
19. Anisman H., Merali Z., Hayley S. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments. *Brain Behav. Immun*. 2003. Vol. 17. P. 86–93.
20. Bell E., McCarthy R. A., Riding M. H. Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Symptoms. *J. R. Soc. Med*. 1988. Vol. 81. P. 329–331.
21. *Neurology in Clinical Practice* / W. G Bradley et al. 1st ed. Philadelphia : Elsevier, 2004. 345 p.
22. Burroughs S., French D. Depression and anxiety: Role of mitochondria. *Current Anaesthesia. Critical Care*. 2007. Vol. 18. P. 34–41.
23. Chaudhuri A., Behan P. O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004. Vol. 363(9413). P. 978–988.
24. Cvejic E., Birch R. C., Vollmer–Conna U. Cognitive Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome: a Review of Recent Evidence. *Current Rheumatology Reports*. 2016. Vol. 18(5). P. 24.
25. Ding Y., Dai J. Advance in stress for depressive disorder. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019. Vol. 1180. P. 147–178.
26. Dora B. Implications of Nitrosative Stress in Apoptotic Cascades Mediated by Pro-Inflammatory Cytokines in Immature Neurons. *Frontiers in Neuroscience*. 2009. Vol. 3(88). P. 1–27.

27. Drossman D. A. Chronic functional abdominal pain. *Fordtrans's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia, 2003. Vol. 1. P. 90–97.
28. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial / B. A. Golomb et al. *Archives of internal medicine*. 2012. Vol. 72(15). P. 1180–1182.
29. Jelic V., Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol. Scand.* 2003. Vol. 107, № 179. P. 83–93.
30. Jordan A. L., Peters M., Tollenback R. Chronic fatigue syndrome in neurological practice. *N.Y. Rev. Clin. Neurol.* 2006. Vol. 15. P. 124–138.
31. Layzer R. B. Asthenia and the chronic fatigue syndrome. *Muscle nerve*. 1998. Vol. 21(12). P. 1609–1611.
32. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression / J. Levine et al. *Neuropsychobiology*. 1999. Vol. 40. P. 171–176.
33. Lukas P., Klein A. F. Neurotransmitter balance in nervous disorders. *Nervous disorders in general practice*. Philadelphia : Laizer e.a., 2003. P. 342–391.
34. Marks I. E. Cure and care of neurosis. N.Y. : J.V. Scott Med., 2001. 429 p.
35. Tan K. R., Brown M., Labouébe G. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010. Vol. 463, № 7282. P. 769–774.
36. Newton J. L. Physical activity intensity but not sedentary activity is reduced in chronic fatigue syndrome and is associated with autonomic regulation. *QJM*. 2011. Vol. 104(8). P. 681–687.
37. Young P., Finn B. C., Bruetman J. The chronic asthenia syndrome: a clinical approach. *Medicina (B Aires)*. 2010. Vol. 70(3). P. 284–292.
38. Pavuluri M. N., Janicak P. G., Marder S. R. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, 2010. 535 p.
- 39.=40. Raison C. L., Capuron L., Miller A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 2006. Vol. 27, № 1. P. 24–31.

41. Rimes K. A., Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup. Med. (Lond.)*. 2005. Vol. 55, № 1. P. 32–39.
42. Rupprecht R., Moller H. J. Diagnosis and treatment of panic disorder. *MMW Fortschr Med*. 2014. Vol. 146(42). P. 45–46.
43. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. *CNS–DrugRev*. 2005. Vol. 11(2). P. 151–168.
44. Young P., Finn B. C., Bruetman J. The chronic asthenia syndrome: a clinical approach. *Medicina (B Aires)*. 2010. Vol. 70(3). P. 284–292.
45. Ammonium et fatigue / P. Vanuxem et al. *Asthenies physiques*. Paris, 1990. P. 49–57.
46. Z. Shi J. Jiao. Direct lineage conversion: induced neuronal cells and induced neural stem cells. *Protein Cell*. 2012. Vol. 3(11). P. 826–833.

Додатки

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

Рівень вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма ОП Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ Завідувач
кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації**

Ігор КІРЕЄВ

«12» вересня 2023 року

**ЗАВДАННЯ НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ
ОСВІТИ**

Олександрі НОВИКОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: Рациональна фармакотерапія астеничних станів, керівник кваліфікаційної роботи Надія КОНОНЕНКО, д.мед.н., професор.
(прізвище, ім'я, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом НФаУ від “23” жовтня 2023 року № 233

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи травень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи робота викладена на 63 друковані сторінки і складається зі вступу, трьох розділів, списку використаних джерел, що містить 46 використаних літературних джерел з них 29 іноземних найменувань. Обсяг основного тексту 42 сторінки.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) розробка принципів раціонального фармакологічного диференційованого лікування астеничних розладів різного генезу за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисунки – 1, таблиці – 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.	Надія КОНОНЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.23	12.09.23
2.	Надія КОНОНЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.23	12.09.23
3.	Надія КОНОНЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.23	12.09.23

7. Дата видачі завдання «12» вересня 2023.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел.	Вересень 2023	виконано
2.	Розробка методології дослідження.	Жовтень 2023	виконано
3.	Оцінити ефективність лікування астенічного симптомокомплексу у хірургічних хворих і постраждалих з поєднаними травмами за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг).	Лютий-березень 2024	виконано
4.	Оцінка диференційованої терапії астенічного симптомокомплексу у хворих з невротичними та стресогенними розладами за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат (мексикор, армадін лонг).	Березень-квітень 2024	виконано
5.	Дослідити можливості показників перекисного окислення ліпідів (насамперед, вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду) та стану антиокислювальних систем крові (активність супероксиддисмутази та рівень відновленого глутатіону) як показник ефективності лікування астенічних розладів за допомогою метаболічних протекторів, що містять сукцинат.	Березень-квітень 2024	виконано
6.	Оформлення роботи та подання Екзаменаційної комісії.	Травень 2024	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____ **Олександра НОВИКОВА**

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ **Надія КОНОНЕНКО**

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету

від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Новикова Олександра Артемівна	Рациональная фармакотерапия астенических расстройств	Rational pharmacotherapy of asthenic disorders	проф. Кононенко Н. М.	проф. Єрьоменко Р. Ф.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

здобувача вищої освіти

«20» травня 2024 р. № 328017122

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Олександри НОВИКОВОЇ, ФМ 19 (4,10) – 05, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» на тему «Рациональна фармакотерапія астеничних розладів / Rational pharmacotherapy of asthenic disorders», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
проректор ЗВО з НПР,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня
вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Олександри НОВИКОВОЇ

на тему: «Рациональна фармакотерапія астенічних станів»

Актуальність теми. Для лікування астенічних станів соматогенного та психогенного походження популярними залишаються препарати ноотропного типу дії. Серед них високу активність виявили як класичні ноотропи типу пірацетаму, піридитолу, пантогаму, так і ноотропоподібні препарати (фенібут, мексидол) з вираженим анксиолітичним компонентом. Однак і до теперішнього часу немає загальноприйнятих усталених уявлень про призначення подібних препаратів, дози та тривалість курсового лікування, перевагу тих чи інших засобів при різних формах астенічного симптомокомплексу. Тому з клінічної точки зору важливі зрозумілі та доказові уявлення про диференційоване призначення метаболітотропних препаратів при тій чи іншій формі астенії (соматогенної, психогенної, адаптаційної, змішаної).

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Робота доводить, що астенічний симптомокомплекс піддається редукції при призначенні фармакологічних речовин нейрометаболічного типу дії, які переважно містять у своїй структурі бурштинову кислоту (мексикор, арматін лонг). Ці препарати мають переваги в ефективності порівняно з метаболічними протекторами, що не містять сукцинат (рибоксин). Виходячи з отриманих даних, курс лікування метаболічними протекторами, що містять сукцинат, повинен становити не менше 2-3-х тижнів, протягом яких виявляється позитивна терапевтична дія даних препаратів. При цьому допустимо як парентеральний, так і пероральний спосіб введення препаратів нейрометаболічного типу дії.

Оцінка роботи. Роботу виконано на високому професійному рівні, розв'язано поставлені цілі та впроваджено завдання дослідження. У роботі використано методологію наукового пізнання, клініко-діагностичний комплекс, статистичні методи.

Автором виконано весь обсяг досліджень і розроблено рекомендації щодо раціональної фармакотерапії астенічних станів.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. При проведенні досліджень Олександра НОВИКОВА продемонструвала гарні знання в фармацевтичній галузі та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення

самостійних досліджень. Роботу рекомендовано до захисту.

Науковий керівник:

проф. Надія КОНОНЕНКО

«15» травня 2024 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Олександри НОВИКОВОЇ

на тему: «Рациональна фармакотерапія астенічних станів»

Актуальність теми. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 р. астенічні розлади за частотою мають посісти друге місце, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Як правило, наявність астенії не залежить від віку, а її поширеність у загальній популяції коливається від 7 до 45% залежно від методів оцінювання. Актуальність вивчення проблеми астенічних розладів визначається передусім їхньою значною поширеністю. Астенічні порушення зазвичай зустрічаються при більшості соматичних і психосоматичних захворювань. Удосконалення методів терапії астенічних розладів дозволить підвищити комплаєнтність лікування та якість життя пацієнтів, а також скоротити терміни реабілітації.

Пропозиції автора по темі дослідження. Значущість роботи полягає у створенні аргументованих детальних рекомендацій щодо раціональної фармакотерапії астенічних станів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Доведено, що метаболічні протектори, що містять сукцинат, (мексикор, армадін лонг) при курсовому призначенні протягом 2-3 тижнів виявляють виражену антиастенічну дію, що полягає в нормалізації психічного стану та поліпшенні соматичного здоров'я пацієнтів різних категорій (перенесли поєднану травму, з невротичними та пов'язаними зі стресом розладами). Антиастенічна дія цих препаратів загалом вища, ніж терапевтичні ефекти аналогічних засобів, у структурі яких відсутня янтарна кислота (рибоксин).

Недоліки роботи. Принципових недоліків роботи не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота виконана на високому професійному рівні, відповідає усім вимогам і може бути представлена в Екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент

проф. Римма ЄРЬОМЕНКО

«16» травня 2024 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 38

**засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
від 20 травня 2024 р.**

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. І.В. Кіреєв; проф. К.Г. Щокіна; проф. Я.О. Бутко;
проф. Н.М. Кононенко; доц. Н.П. Безугла; доц. І.А. Отрішко;
доц. О.О. Тарасенко; доц. К.М. Ткаченко; ас. К.В. Ветрова, ас. В.В. Підгайна.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційних робіт
здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
кваліфікаційної роботи на тему: «Раціональна фармакотерапія астеничних
розладів» / «Rational pharmacotherapy of asthenic disorders» здобувачки вищої
освіти 5 курсу спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація, освітньої
програми – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р.
10 міс., очної (денної) форми здобуття освіти Новикової Олександр
Артемівни.


Керівник кваліфікаційної роботи: завідувачка кафедри нормальної та
патологічної фізіології НФаУ, д.мед.н., професор Кононенко Н.М.

Рецензент кваліфікаційної роботи: завідувачка кафедри клінічної
лабораторної діагностики НФаУ, д.біол.н., професор Єрмоменко Р.Ф.

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Рекомендувати до захисту в ЕК
кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти Новикової О.А. на тему:
«Раціональна фармакотерапія астеничних розладів» / «Rational
pharmacotherapy of asthenic disorders».

Завідувач кафедри, проф.



(підпис) Ігор КІРЕЄВ

Секретар кафедри, доц.



(підпис) Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Олександра НОВИКОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація Освітня програма Фармація на тему: Раціональна фармакотерапія астеничних станів
Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Микола ГОЛІК

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Олександра НОВИКОВА продемонструвала гарні знання в сфері фармації та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення самостійних досліджень.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Надія КОНОНЕНКО

«15» травня 2024 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Олександра НОВИКОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

_____ Ігор КІРЕЄВ

«20» травня 2024 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 13 » червня 2024 р.

з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/