



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Спецвипуск «Інсульт»
Додаток до № 1 (56), 2021 р.
15 000 примірників*

Взаємозв'язок інсульту та COVID-19

М.М. Орос, І.І. Гомович

Читайте на сторінці **8**

Ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливками при інсультах

Читайте на сторінці **20**

Цереб्रोкардіальний синдром при ішемічному інсульті

С.М. Стаднік

Читайте на сторінці **24**

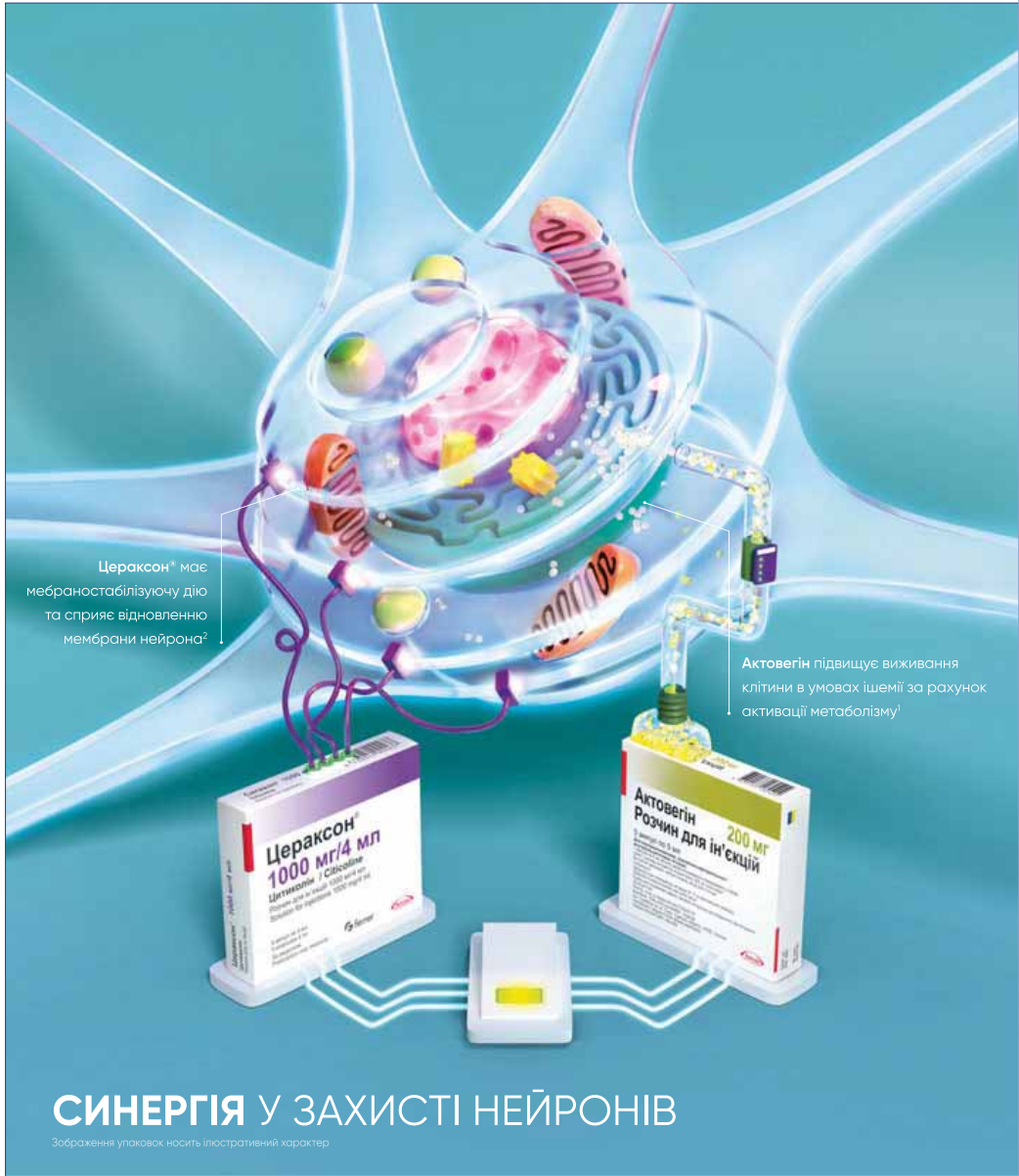
Особливості постінсультної епілепсії та потенційні методи терапії

Л.Б. Мар'енко

Читайте на сторінці **26**

Первинна та вторинна профілактика ішемічного інсульту і внутрішньомозкових кроволивів

Читайте на сторінці **40**



Цераксон® має мембраностабілізуючу дію та сприяє відновленню мембрани нейрона²

Актовегін підвищує виживання клітини в умовах ішемії за рахунок активації метаболізму¹

СИНЕРГІЯ У ЗАХИСТІ НЕЙРОНІВ

Зображення упаковок носить ілюстративний характер

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (АКТОВЕГІН®)
Діюча речовина. Діпрофеніловий гексагідрат із його солі у вигляді Актовегіну концентрату Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою.
Фармакоперативна група. Засоби, що впливають на травну систему / метаболічні процеси. Код АТХА04А.
Позаєфект. Порушення засвоєння, гальмує міжву судинного граву, у тому числі постгравулітні, кативних порушень та денанці; лікування порушень периферичного (артеріального, вененозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна гіпертензія, венозна тромбозна верозія), лікування дисекімії (постінсультної).
Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препарату подібного складу. Демонстровано сильна невідповідність, набряк легень, опірури, акури і запальні процеси (включно до інфекцій паротит), тому вважати препарат у вигляді ін'єкцій при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергравулітної.
Фармакологічні властивості. **Актовегін®:** метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний ефекти. Ізоситрифосфан-лігандосидарид (ІФЛ), які вносять до складу препарату Актовегін, відновлюють та покращують утилізацію та поглинання кіндо, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози.
Побічні реакції. Ніжче описані побічні реакції, які можуть виникнути у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення сенсибілізуючої алергичної реакції, що може проявлятися оску мучно системою та шкірою: можливі реакції гіперчутливості, включно з алергічними реакціями, сенсибілізуючі та сенсибілізуючі реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, падіння тиску крові, шкірні висипання, набряк, шкірні висипання, шкірні висипання, підвищена пітливість, набряк шийки та/або стовбур, набряк, припухлість язика, змири і нудні виведення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включно з біль в епігастральній ділянці, нудота, блювотка, діарея; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, аорітис, набряк шийки, артеріальна гіпертензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, ідиотичні спазми у гортані і глотці, зупинення ковтання та/або дихання, біль у гортані, напади задишки; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезія; з боку істиво-чужої системи – біль у н'єжах та/або суглобах, біль у попереку.

Категорія відпуску. За рецептом. РЛЗ України: № UA/1232/01/01, № UA/16098/01/01. **Виробник:** Таблетки, вкриті оболонкою – ТОВ «КОСМІС ФАРМ», Україна (виробництво); розчин для ін'єкцій – фірма-виробник Тандар ГмбХ, Німеччина; виробництво Орландія; Німеччина). Розчин для ін'єкцій – ТОВ «КОСМІС ФАРМ», Україна (виробництво); розчин для ін'єкцій – фірма-виробник Тандар Астрія ГмбХ, Австрія.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕРАКСОН®
Діюча речовина: сцілосіл. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, розчин для перорального застосування, таблетки. **Фармакоперативна група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), норадреналінітичні засоби. Інші психостимулятори та норадреналінітичні засоби. Код АТХ N06B X03. **Фармакологічні властивості.** Цитизин стимулює основну структуру фосфоліпидів у мембрані нейрона, що сприяє покращенню функцій нейрона, у тому числі функціонуванню іонних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитизин має протинаркіотичні властивості, тому зменшує набряк мозку. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою цитизин прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Цитизин поліпшує рівень уваги та свідомості, кінцеві та неврологічні розлади, пов'язані з шемією головного мозку, сприяє зменшенню прояву онімії. **Позаєфект.** Інсуліт; гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і норадреналінітичних порушень мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма та і неврологічні розлади, кінцеві порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитизину або будь-яких інших компонентів препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати побічні реакції: паничоловий, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспнею, нудоту, блювотку, діарею, опортні реакції, онімії, набряки, синусоваріальний набряк, анафілактичний шок, екзематичну вертго. **Категорія відпуску.** За рецептом. РЛЗ України: № UA/4464/01/02, № UA/4464/02/01, № UA/4464/03/01. **Виробник:** Сферум Інтернаціональ, С.А., Іспанія. Повна інформація нається в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

1. Buchtmayer F. et al. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 151(3-4), p. 80-88
2. Finkovani M, Yanagi M. Cytidine diphosphate (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Systematic Review of Evidence-Based Medicine 2005, Issue 2, Art. No. CD000269 (DOI: 10.1002/14651958.CD000269.2).
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розширення у спеціалізованих медичних закладах і лікарів, а також для розповсюдження на семафор, конференції, симпозиуми і медичні тематичні.
Товариство про необхідність вживати препарат на виступі препарату Ви можете до ТОВ «Тандар Україна» за тел.: +380 44 390 09 09. ТОВ «Тандар Україна», 0310, Київ, вул. Солянська, 11, БЦ Elven, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29.



www.takeda.ua



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹


Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

 Швидка дія^{4,5,*}

 №1 у Німеччині²

Ефективніший
 за бетагістин та
інші препарати⁴

 Добре
переноситься^{3,4}



По

1 таб.
3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec 4 (35): 3,6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® - 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Противопозання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник** .Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

МІДРОНАТ®

Meldonium

- **Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи***
- **Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу***
- **Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання***

Для серця, мозку та судин!



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мідронат®.

Склад: діюча речовина: meldonium. **Лікарська форма.** Капсули тверді, розчин для ін'єкцій. **Код АТХ.** C01E B22. **Показання.** У комплексній терапії в наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Добова доза становить 500-1000 мг, можна застосовувати всю дозу за один прийом або розподілити її на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, головні болі, інфекції дихальних шляхів, диспнея. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Р. П. UA/3419/01/01 від 02.07.2020; Р. П. UA/3419/02/02 від 08.07.2020.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс» в Україні.



Представництво «АС «Гріндекс»:

03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3.

Телефон: (044) 498-42-32

E-mail: info@grindex.ua

<https://www.grindex.ua>

Grindex

©Grindex, 2021

Відновний період після інсульту: особливості медикаментозної терапії

Інсульт є однією із провідних причин інвалідності дорослого населення у всьому світі. Принаймні 5 млн осіб щорічно помирають від інсульту, мільйони інших потерпають від його наслідків. Вочевидь, дуже важливими є не тільки своєчасне розпізнавання інсульту та відповідне лікування, але й належне ведення пацієнтів у відновному періоді.

Інсульт як провідна причина інвалідності та смертності

Інсульт є третьою за значимістю причиною інвалідності та другою – смерті у світі (Stamer et al., 2017). Його частота коливається від 460–560 випадків на 100 тис. населення, при цьому близько 30% випадків захворюваності припадають на працездатний вік до 65 років (Voehme et al., 2017).

На відміну від інфаркту міокарда, який майже завжди зумовлений атеросклеротичною хворобою великих судин, що вражає коронарні артерії, виявлення факторів ризику інсульту ускладнюється тим, що він буває багатьох різновидів. Загалом близько 80% інсультів є ішемічними, хоча відносний тягар геморагічного та ішемічного типів варіює у різних групах населення. Геморагічні інсульти можуть бути як переважно паренхіматозними, так і субарахноїдальними. Для ішемічного можна виділити такі етіологічні підтипи або категорії: кардіоемболічний, атеросклеротичний, лакунарний, інші специфічні причини (розсічення, васкуліти, специфічні генетичні порушення тощо) та інсульти невідомої етіології.

Клінічна картина інсульту залежить від ураженої ділянки мозку. На тлі загальноомозкових симптомів інсульту з'являються вогнищеві, що вказують на uszkodження головного мозку. Клінічна картина ішемічного інсульту представлена симптомами раптового випадання функцій певного відділу головного мозку, в більшості випадків це:

- рухові порушення;
- розлади мовлення, поведінки та пізнавальних функцій;
- порушення чутливості;
- вестибулярні розлади.

Відомо, що чим швидше пацієнта з інсультом госпіталізують, тим кращим буде прогноз щодо виживання та відновлення функцій. На жаль, після перенесеного інсульту кожен третій хворий потребує сторонньої допомоги та догляду, а кожен п'ятий не може самостійно пересуватися. Тільки 1 із 5 пацієнтів після інсульту відновлює своє здоров'я і повертається до нормального життя (Косивцова, 2014). Тож реабілітація є важливим аспектом безперервної допомоги при інсульті (Belagaje, 2017).

Медикаментозна підтримка у відновному періоді

Відновний період після інсульту поділяють на ранній, який триває із 21-ї доби до 6 місяців, та пізній – від 6 місяців до 2 років.

Важливою складовою лікування постінсультних хворих є медикаментозна терапія, що складається із трьох основних напрямів, як-от:

1. Профілактичне лікування з урахуванням основного захворювання і факторів ризику інсульту, завданням якого є запобігання повторним інсультам, розвитку і прогресуванню хронічної судинної мозкової патології.
2. Патогенетична терапія, спрямована на зменшення деструктивних процесів, що відбуваються у головному мозку після інсульту, і за хронічних судинних захворювань мозку, на тлі яких часто розвивається інсульт;
3. Симптоматичне лікування наслідків інсульту: когнітивних, мовних, емоційних порушень, м'язової слабкості, болювого синдрому.

Основними принципами патогенетичної терапії ішемічного інсульту є відновлення кровотоку в зоні ішемії (рециркуляція, реперфузія), підтримка метаболізму мозкової тканини та захист її структури від пошкоджень (нейропротекція) (Сусліна, 2004). Для патогенетичного лікування використовують дві основні групи лікарських засобів: антиоксиданти та нейропротектори. Як відомо, оксидативний стрес є однією із провідних ланок пошкодження нервової тканини при інсульті. Ішемія викликає дисбаланс енергетичного метаболізму клітини й утворення активних форм кисню, які взаємодіють з фосфоліпідними структурами нейрональних і внутрішньоклітинних біологічних мембран. Кінцеві продукти перекисного окиснення ліпідів призводять до порушення функцій і загибелі нервових клітин.

Мельдоній як цитопротектор з антиоксидантною дією

Одним із цитопротекторних засобів, що мають антиоксидантну дію, є мельдоній (Мілдронат®, АТ «Гріндекс», Латвія), структурний аналог γ -бутиробетайну, який є конкурентним інгібітором γ -бутиробетайнгідроксилази та попередником карнітину (Кадиков, Шахпаронова, 2014). Препарат поліпшує якість життя пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також застосовується у терапії проявів як гострих, так і хронічних цереброваскулярних захворювань (Шишкова та співавт., 2014).

В основі фармакологічної дії препарату Мілдронат® лежить зменшення концентрації вільного карнітину й інтенсивності карнітинзалежного окиснення жирних кислот у мітохондріях. Окрім того, з одного боку, обмежується транспорт у клітини активованих недоокиснених форм жирних кислот, а з іншого – затримується їхнє внутрішньоклітинне накопичення. Результатом такої зміни метаболічних процесів є запобігання пошкодженню клітин, зберігається можливість транспорту АТФ із мітохондрій до місць споживання, а також активується гліколіз, у процесі якого для виробництва енергії використовується хімічно зв'язаний кисень. Тим самим під дією Мілдронату забезпечується захист клітин в умовах ішемії та відновлення енергозабезпечення нейронів (Кадиков, Шахпаронова, 2014; Логіна, 2018).

Біохімічною основою терапевтичної дії препарату Мілдронат® є його антиоксидантна активність: він суттєво зменшує окисне пошкодження ліпопротеїнових структур та відновлює активність ендogenous антиоксидантної системи. Серед механізмів дії Мілдронату, не пов'язаних із пригніченням біндінгу карнітину, слід зазначити його мембранотропний ефект (Кадиков, Шахпаронова, 2014).

Загалом Мілдронат® чинить комплексну дію як (Шишкова, 2018):

- антигіпоксикант – сприяє поліпшенню утилізації організмом кисню і зниженню потреби в ньому органів і тканин, сумарно підвищує стійкість до гіпоксії;
- антиоксидант – зменшує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність ендogenous антиоксидантів, нівелюючи наслідки оксидативного стресу;
- цитопротектор – перебудовує енергетичний метаболізм, підвищуючи його ефективність, зменшує утворення вільних радикалів, блокуючи окиснення жирних кислот;

- вазокоректор – стимулює вироблення оксиду азоту, зменшуючи інтенсивність його вільнорадикальної інактивності, сприяє усуненню дисфункцій ендотелію;

- енергокоректор – збільшує інтенсивність процесів окиснення глюкози, підвищуючи енергетичний потенціал клітини.

Ранній відновний період: зменшення неврологічного дефіциту

У ранній відновний період ішемічного інсульту Мілдронат® сприяє регресу вогнищевих уражень головного мозку та знижує ступінь неврологічних порушень, підвищує активність ендogenous антиоксидантів. Також препарат поліпшує когнітивні функції, сприяє відновленню мовленнєвої функції, збільшує рухову і повсякденну активність, фізичну працездатність та відновлює загальну функціональну незалежність (Ветра, 2012; Котов, 2015; Шишкова, 2018).

До того ж застосування препарату підвищує рівень маркера нейропластичності (CNTF) та знижує – маркера розвитку ішемії у ЦНС (Шишкова, 2019). Зокрема, у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали динаміку концентрації CNTF у 60 літніх пацієнтів, які перенесли перший ішемічний інсульт, на тлі застосування препарату Мілдронат® у дозі 1000 мг/добу на додаток до стандартного курсу нейро-реабілітаційних заходів. У процесі лікування концентрація CNTF у пацієнтів, які отримували Мілдронат®, достовірно збільшилася і на момент закінчення спостереження становила 7,6 (6,1; 8,4) пг/мл, тоді як у контрольній групі – зменшилася до 5,6 (4,8; 6,5) пг/мл. Дослідники дійшли висновку щодо клінічної ефективності Мілдронату на додаток до стандартного курсу терапії у літніх хворих після першого ішемічного інсульту. Препарат сприяє достовірному підвищенню рівня маркера нейропластичності CNTF та створює ефективніші умови для реабілітації (Шишкова та співавт., 2019).

Також Мілдронат® у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту зменшує концентрацію маркера розвитку ішемії в ЦНС. Вивчення динаміки рівня антитіл до NR2-субодиниці N-метил-D-аспартатних рецепторів глутамату в пацієнтів, які перенесли перший ішемічний інсульт, на тлі застосування препарату Мілдронат® у дозі 1000 мг/добу протягом 45 днів продемонструвало зниження вмісту цього маркера. Це свідчить про зменшення ішемічного пошкодження у ЦНС, кращий прогноз щодо розвитку повторних ішемічних подій, а також збільшення відновного потенціалу пацієнтів (Шишкова, 2019).

Крім того, було показано виразніше зменшення неврологічного дефіциту за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), збільшення рівня самообслуговування за модифікованою шкалою Ренкіна і рівня рухової активності за індексом мобільності. Також спостерігалася ефективність мельдонію (1000 мг/добу) на додаток до стандартного курсу нейро-реабілітаційних заходів у хворих на постінсультну афазію різного ступеня виразності (Шишкова, 2018).

Слід зауважити, що на тлі застосування Мілдронату поліпшується психічна

й інтелектуальна діяльність, зокрема збільшується темп виконання завдань, переключень, поліпшується пам'ять (Максимова, 2019).

У рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали динаміку відновлення когнітивних функцій, а також виразності астенії у літніх пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, на тлі застосування препарату Мілдронат® по 1000 мг/добу в поєднанні зі стандартною терапією. Було отримано дані щодо підвищення тону модально-неспецифічних субкортикальних відділів мозку та зниження астеничних явищ у ЦНС на тлі терапії мельдонієм. Це значущо відбилося на поліпшенні темпів відновлення літніх осіб після першого або повторного інсульту. Також було відзначено комплексний вплив та ефективність Мілдронату як щодо поліпшення місцевих і мовних компонентів когнітивних функцій, так і полегшення симптомів церебрастенії, пов'язаних із характеристиками уваги й ефективності працездатності у пацієнтів похилого віку (Шишкова та співавт., 2020).

Серед важливих властивостей препарату Мілдронат® можна відзначити відсутність ризику взаємодії між ліками, що, безумовно, є значущим показником безпеки у коморбідних хворих (Шишкова та співавт., 2020).

Клінічні ефекти Мілдронату в пізньому відновному періоді

Існує думка, що найсуттєвіше відновлення можливе в перші 3 місяці від початку інсульту, натомість після 6 місяців зазвичай можна очікувати лише незначного поліпшення стану пацієнта. Однак у деяких хворих процес відновлення відбувається протягом тривалішого часу, зокрема за умов належної медикаментозної підтримки (Дамулін, 2018).

Варто зазначити, що у пізньому відновному періоді Мілдронат® сприяє зменшенню проявів нейродинамічних розладів і порушення фразової мови та її швидкості, поліпшує когнітивні функції (орієнтацію, пам'ять), сприяє поліпшенню рухової активності (Дамулін, 2013).

Вплив переривчастості (3 місяці терапії – 3 місяці перерви) та постійної (протягом 52 тижнів) терапії мельдонієм у дозі 1000 мг/добу вивчали у 180 пацієнтів похилого віку з легкими і помірними когнітивними порушеннями. Було показано, що обидва режими терапії сприяють збереженню когнітивно-мислительних функцій, але при цьому безперервне приймання препарату є ефективнішим. Це проявляється виразнішим поліпшенням показників за підшкалами уваги й мови короткої шкали оцінки пісичного статусу (MMSE), зменшенням часу запам'ятовування 10 слів і виконання тесту Рейтена, збільшенням середнього бала за тестом Векслера тощо (Недогода, 2020).

Як відомо, хворі, що перенесли інсульт, мають високий ризик виникнення переломів при падінні. Зокрема, ймовірність падіння зростає у 3–8 разів у пацієнтів із парезами нижніх кінцівок, у 4–5 разів – із порушеннями рівноваги та у 2–3 рази – ходьби різного генезу. Якщо при інсульті у гострому періоді падіння відзначаються у 14% хворих, під час реабілітації їхня частка зростає до 39%, а протягом 6 місяців після виписки зі стаціонару – до 73%. До того ж наявність деменції підвищує ризик падіння удвічі.

Своєю чергою застосування препарату Мілдронат® у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту сприяє поліпшенню просторової усталеності пацієнта та стійкості ходи, що запобігає небезпечним падінням, а також позитивно відбивається на швидкості ходьби (Дамулін, 2013).

Підготувала **Олександра Демецька**

З М І С Т

Відновний період після інсульту: особливості медикаментозної терапії	3
Взаємозв'язок інсульту та COVID-19 М.М. Орос, І.І. Гомович	8
Патофізіологія, діагностика та лікування артеріального й венозного тромбозу при COVID-19	9
Нейроінвазія при коронавірусній інфекції: патогенез та перспективи лікування О.А. Лоскутов, Д.О. Дзюба, Н.В. Коротчук, К.Р. Марушко, Ю.Г. Вакулєнко, Д.О. Лоскутов	11
Ведення пацієнтів після гострого ішемічного інсульту на тлі COVID-19	13
Діагностика та лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом	16
Хвороба Фабрі як специфічна причина інсульту в молодому віці	18
Ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливами при інсультах	20
Лікування пацієнта із хронічною ішемією мозку: як досягти ефекту синергії?	23
Цереброкордальний синдром при ішемічному інсульті С.М. Стаднік	24
Особливості постінсультної епілепсії та потенційні методи терапії Л.Б. Мар'єнко	26
Центральний постінсультний біль: поширеність та аспекти лікування	27
Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном та профілактика вторинних інсультів	29
Роль фармакологічної терапії при постінсультній депресії	31
Холіну альфосцерат: сучасне підтвердження ефективності традиційної терапії	32
Фібриляція передсердь і деменція: зв'язки та прогноз С.М. Стаднік	34
Практичні аспекти антикоагулянтної терапії у різних категорій пацієнтів	37
Влияние липидов крови и гиполлипидемической терапии на вторичную профилактику инсультов	39
Первинна та вторинна профілактика ішемічного інсульту і внутрішньомозкових крововиливів	40
Вторинна профілактика інсульту: огляд актуальних рекомендацій І.Л. Ревенько, Л.А. Міщенко	45
Діагностика коми та інших розладів свідомості	48

30^а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

MTEC **LABExpo** **International Dental Forum**

IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму | Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень | VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: **PREMIER** | **ITL** | **WITE** | **TEL** | Тел: +38 (044) 496 86 45 | E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток - на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод NU21

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки: **Міністерство охорони здоров'я України** | **Київської міської державної адміністрації** | **Саноф** (Офіційний партнер)

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

MC X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІСЬМАДЦЯТИ СУЧАСНІ ДОСВІДЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ І ПРАКТИКИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ICM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20-22 квітня 2021 року | **УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ**
Виставковий Центр - КиївЕкспоПлаза - Київська обл., с. Березівка вул. Амстердамська, 1

Організатори: **NSM** | **LMT** | **Київський ЕкспоПлаза**

ВСЬО СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІО, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНУЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках: **+38 (099) 532-40-35** | **med@lmt.kiev.ua**
3 питань участі у конгресах: **+38 (067) 427-38-86** | **marketing@medforum.in.ua**

WWW.MEDFORUM.IN.UA

**Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»**

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворозник**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Рогождана НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

**Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»**

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Свідоцтво КВ № 14866-3837В від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

Контактні телефони:
Редакція +38 (044) 521-86-86
Відділ маркетингу +38 (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження +38 (044) 364-40-28

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Матеріали з позначкою © публікуються на правах реклами.

Газету віддруковано у типографії ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/30.

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія.
Психотерапія» є спеціалізованим виданням
для медичних установ та лікарів.

Підіслано до друку: лютий 2021 р.
Замовлення № 0082
Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

**Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер
«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»**

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 420,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA763218420000026002053017873 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 321842, код ЄДРПОУ 41393830;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com



Оприлюднені платежі: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ [41393830] Пр [UA 763218420000026002053017873] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поточний індекс та адреса платника _____		Вид платежу _____ Період _____ Сума _____ Периодичність: _____ місяців (2021 р.) Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.
Оприлюднені платежі: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ [41393830] Пр [UA 763218420000026002053017873] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поточний індекс та адреса платника _____		Вид платежу _____ Період _____ Сума _____ Периодичність: _____ місяців (2021 р.) Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

ПОВДОМЛЕННЯ Касир _____	КВИТАНЦІЯ Касир _____
----------------------------	--------------------------



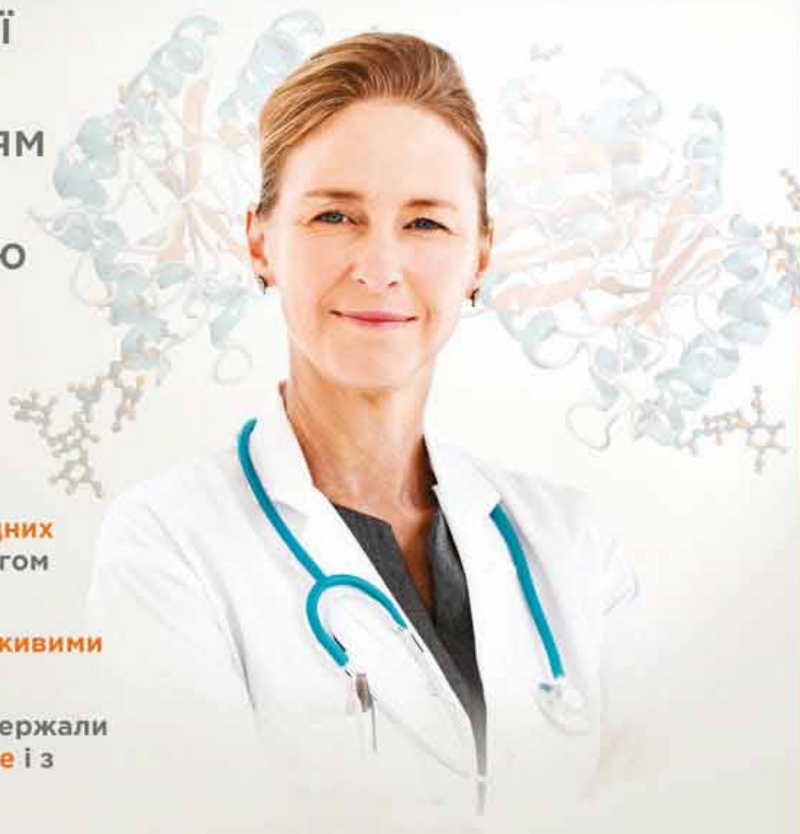
Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментнозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі¹:

- ▶ У **81%** пацієнтів (42/52) **не було жодних серйозних побічних реакцій*** протягом інтервалу лікування
- ▶ **94%** пацієнтів (49/52) залишилися **живими** наприкінці періоду дослідження
- ▶ Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його **раніше** і з **меншим ураженням** нирок




Фабразим®
агалсидаза бета

SANOI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

Склад: діюча речовина: агалсидаза бета. Допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. Показання. Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Протипоказання. Небезпечно для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна зніщувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. Особливості застосування. Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-haGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл (імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. Реакції, пов'язані з інфузіями. У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. Реакції гіперчутливості. Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. Застосування в період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. Годування груддю. Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. Спосіб застосування та дози. Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. Дозування. Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. Передозування. Випадки передозування невідомі. Побічні реакції. До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактичних реакцій.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01 Наказ МОЗ України № 673 від 18.03.2020.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застоїна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

¹ Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358.
MAT-UA-2001060.
14.12.2020

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation. Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1)

Взаємозв'язок інсульту та COVID-19

У грудні 2019 р. COVID-19 – інфекція, спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), вперше з'явилася як респіраторна хвороба в місті Ухань у Китаї. З того часу вона переросла у глобальну пандемію та уразила щонайменше 15,8 млн людей у всьому світі, зокрема більш ніж 4,1 млн у США.

Актуальність теми

Релевантні дані свідчать про відносне зниження частоти реєстрації випадків інсульту та госпіталізації пацієнтів із пілозрою на інсульт в умовах пандемії COVID-19. За результатами мультицентрового дослідження K. Bekelis et al. (2020), що включало пацієнтів відділень невідкладної медичної допомоги у США під час пандемії COVID-19, було відзначено суттєве зменшення кількості госпіталізації, асоційованих із розвитком інсульту та транзиторних ішемічних атак (ТІА) у діапазоні 31–46% [12]. Аналогічну тенденцію до зниження частоти реєстрації випадків інсульту в період пандемії коронавірусного захворювання було зафіксовано також на території більшості країн Європейського Союзу: в Нідерландах – на 24%, в Іспанії – майже на 25%, у Німеччині – на 40–46% [12].

При цьому, як свідчать M. Sharma et al. (2020), в умовах обмеженого доступу до спеціалізованої медичної допомоги в розрізі пандемії, навіть при збереженні загальної частоти реєстрації випадків інсульту та інших цереброваскулярних порушень, підвищується ризик розвитку фатальних наслідків або тяжких післяінсультних ускладнень [1]. На думку Retgu et al. (2020), скорочення частки госпіталізації пацієнтів з інсультом до спеціалізованих відділень на тлі карантинних обмежень насправді пов'язане зі зменшенням кількості госпіталізації із приводу легких форм інсульту. Адаже частота госпіталізації хворих, що перенесли інсульт середньої тяжкості та з тяжким перебігом, у порівнянні періоди до та після введення режиму локдауну майже не змінилася [2].

У наукових публікаціях інсульт категоризують як потенційне неврологічне ускладнення коронавірусної хвороби або ж як один з її проявів. Зв'язок між розвитком інсульту та впливом на COVID-19 може бути аргументований кореляцією декількох факторів. Насамперед наявність класичних чинників ризику на тлі коронавірусної інфекції значно підвищує можливість виникнення інсульту порівняно із ситуацією, коли SARS-CoV-2 відсутній. SARS-CoV-2 провокує розвиток відповідної запальної та цитокінової реакції, що своєю чергою погіршує стабільність більшої та потенційно може призвести до тромбоемболії.

З іншого боку, за наявності коронавірусного захворювання може відзначитися погіршення функції серця у формі аритмії або дисфункції міокарда. Як вказують R. Bhatia та M.P. Srivastava (2020), у таких умовах імовірний розвиток кардіоемболічного інсульту [14]. Сукупний аналіз об'єднаного масиву даних чотирьох незалежних досліджень підтвердив 2,5-кратне зростання можливості розвитку тяжкої форми COVID-19 у пацієнтів із цереброваскулярними порушеннями (Aggarwal, 2020). При цьому факт наявності в анамнезі інсульту не був асоційований із рівнем смертності COVID-позитивних пацієнтів [6]. Крім того, необхідно також пам'ятати про потенційний нейротропізм вірусу SARS-CoV-2, клінічна значимість котрого досі залишається предметом деталізованого вивчення у процесі майбутніх досліджень [7].

Ще однією актуальною проблемою лікування інсульту в умовах пандемії COVID-19, за даними

S. Rudilosso et al. (2019), є зареєстрований відносно молодший вік госпіталізованих пацієнтів порівняно з показниками, що були зафіксовані серед осіб з інсультом в аналогічні періоди 2019 р. ще до появи перших випадків коронавірусної інфекції [10].

Таким чином, питання вивчення особливостей розвитку інсульту серед пацієнтів із підтвердженим діагнозом коронавірусного захворювання, а також специфіки поширеності та розподілу випадків даної патології на тлі COVID-19, як і аспектів її клінічного перебігу при інфікуванні SARS-CoV-2 залишається актуальним завданням сучасної медичної практики.

Результати досліджень та обговорення

Дані метааналізу S. Nannoni et al. (2020) вказують на специфічну тенденцію реєстрації цереброваскулярних порушень приблизно в 1,4% осіб із діагностованою інфекцією SARS-CoV-2 (87,4% серед яких становили випадки інсульту). У досліджуваній вибірці вік COVID-позитивних пацієнтів з інсультом був порівняно вищим, ніж серед тих, у кого на тлі коронавірусного захворювання цереброваскулярні ускладнення не фіксували. Однак при зіставленні віку хворих після інсульту у вибірці COVID-позитивних та COVID-негативних перша група, навпаки, характеризувалася нижчими показниками середнього віку (різниця приблизно у шість років). Також потенційними факторами ризику розвитку інсульту на тлі COVID-19 є артеріальна гіпертензія (відносний ризик [ВР] 7,35; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,94–27,87), цукровий діабет (ВР 5,56; 95% ДІ: 3,34–9,24), ішемічна хвороба серця (ВР 3,12; 95% ДІ: 1,61–6,02), тяжка форма основного інфекційного ураження (ВР 5,10; 95% ДІ: 2,72–9,54) [11].

Результати систематичного огляду Y.-K. Tap et al. (2020) вказують на відносну низьку середню частоту реєстрації випадків гострого ішемічного інсульту серед осіб із підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби, яка за даними попередніх досліджень становила у середньому 1,2% (в діапазоні 0,9–2,7%) [16]. Однак при цьому серед COVID-позитивних хворих після інсульту відмічався значуще високий рівень смертності – 38%. Основними лабораторними ознаками, пов'язаними з розвитком інсульту в пацієнтів із коронавірусною хворобою, були зростання рівня D-димеру, фібриногену та поява антіфосфоліпідних антитіл.

У систематичному огляді та метааналізі I. Siow et al. (2020) інсульт був категоризований як одне із можливих неврологічних ускладнень COVID-19 з достатньо низькою частотою розвитку (на рівні 1,74%), проте також за доволі високого ризику смертності в діапазоні 17,77–47,31% [5]. Дані мультицентрового крос-секційного дослідження K. Bekelis et al. (2020), незважаючи на встановлену низьку частоту реєстрації випадків інсульту серед COVID-пацієнтів, все ж дозволяють резюмувати, що розвиток інсульту на тлі коронавірусної інфекції провокує майже 9-кратне зростання показників летальності та погіршення прогнозу для хворого [12].

В умовах пандемії COVID-19 у літературі були описані випадки специфічного патомеханізму виникнення інсульту при суміжній ідентифікації у пацієнтів інфекції SARS-CoV-2. Зокрема, P. Zhai et al. (2020) описали клінічний випадок розвитку гіпоксемії та надмірної секреції запальних цитокінів на тлі SARS-CoV-2, що в результаті спричинило ішемічний інсульт [4]. A. Agarwal et al. (2020) систематизували основні неврологічні прояви коронавірусної інфекції та відзначили їхню виразну варіативність на прикладі декількох складних клінічних випадків. Автори дійшли висновку, що ішемічний інсульт залишається найпоширенішою ознакою неврологічних порушень, зареєстрованою серед осіб із COVID-19, та вочевидь пов'язаний із розвитком стану гіперкоагуляції (вторинний відносно артеріального або венозного тромбозу) [6]. Менш поширеними, але клінічно значимими неврологічними змінами при SARS-CoV-2 є васкуліт, гостра демієлінізація, некротична енцефалопатія та синдром задньої зворотної енцефалопатії.

Дані зміни асоційовані з розвитком як цитокінового шторму на тлі коронавірусної хвороби, так і мультисистемного запалення. Серед осіб молодого віку інсульт з ураженням судин великого калібру був класифікований як один із специфічних проявів коронавірусної інфекції (Oxley, 2020). Патери оклюзії специфічно великих судин з-поміж пацієнтів із SARS-CoV-2 реєстрували



М.М. Орос

майже удвічі частіше (середня поширеність – 46,9%) в усіх вікових досліджуваних підгрупах та незалежно від наявності потенційних факторів ризику (Fridman, 2020). Дослідники виокремили умовний клінічний фенотип пацієнта, який характеризувався найвищими показниками смертності в умовах розвитку інсульту за наявності коронавірусного захворювання та включав такі особливості: старший вік, наявність коморбідних патологій, тяжка форма COVID-19 [3].

У дослідженні S. Richardson (2020) було проведено ретроспективний аналіз серії випадків пацієнтів із COVID-19 та одночасним діагнозом інсульту, госпіталізованих до 11 лікарень Northwell Health у Нью-Йорку та Лонг-Айленді (США) [18]. У таблиці порівнюються демографічні, клінічні, лабораторні та зміни наслідків осіб з інсультом COVID-19 та контрольних груп (n=499). Істотних відмінностей щодо віку та статі не виявлено. У пацієнтів із COVID-19 спостерігалася значно більша імовірність інсульту під час госпіталізації (47,7% vs 5%; p<0,001), істотно рідше – цереброваскулярний анамнез (10,5 vs 23,1%; p=0,008) та приймання антитромботиків і гіпотензивних препаратів. Частіші випадки тахікардії, тромбозитопенії та тромбозу глибоких вен мали місце у хворих на COVID-19. Також у них було відзначено значно більшу імовірність смерті (p<0,001), при 29,1% летальних випадків від усіх причин.

Основним результатом дослідження стала частота виникнення інсульту в лікарні, що становила 48% когорти COVID-19 порівняно із 5% контрольних груп. Оскільки COVID-19 був найсильнішим незалежним предиктором початку госпітального інсульту, можливий причинно-наслідковий зв'язок між COVID-19 та інсультом, що підтверджується відсутністю анамнезу судин головного мозку та свідченнями коагулопатії, характерної для пацієнтів з інсультом та COVID-19.

На тлі пандемії продовжують розроблятися та вдосконалюватися нові моделі скринінгу, діагностики та надання медичної допомоги хворим після інсульту, які враховують імплементовані карантинні обмеження та націлені на оптимізацію медичного догляду. Зокрема, D. Meyer et al. (2020) описали модель догляду за пацієнтами з інсультами в умовах поширеності COVID-19 на базі академічного клінічного центру, яка передбачала впровадження елементів телемедицини (зокрема на етапі оцінки тяжкості ураження і в період моніторингу) та обов'язковий COVID-скринінг усіх осіб з інсультом [8]. Окрім того, дослідники запропонували протокол адаптованої оцінки стану у випадках гострого розвитку інсульту, що сприяє підвищенню якості надання медичної допомоги загалом. Аналогічно провідними профільними асоціаціями й робочими експертними групами була розроблена низка рекомендацій та консенсусних положень щодо аспектів лікування випадків гострого інсульту під час пандемії коронавірусної хвороби (Bhatia, 2020; Bersano, 2020) [7].

Висновки

Незважаючи на відносну низьку частоту реєстрації випадків інсульту серед пацієнтів із коронавірусним захворюванням (до 2%), вони характеризуються суттєвим зростанням рівня смертності та суміжних тяжких ускладнень. Розвиток інсульту на тлі SARS-CoV-2 може бути обґрунтований дисрегуляцією рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу, некороткочасною імунною реакцією та розвитком значущих станів змін (мультисистемного запалення), запальних коагулопатій та ураженням міокарда з подальшим розвитком кардіоемболізму.

Список літератури знаходиться в редакції

Таблиця. Двовимірний аналіз порівняння пацієнтів після інсульту з/без COVID-19

Характеристика	Категорія	COVID-19 n=86 (%)	Контрольна група n=499 (%)	Значення p
Вік	20-69	46 (53,5)	219 (43,9)	0,099
	≥70	40 (46,5)	280 (56,1)	
Стать	Жіноча	38 (44,2)	234 (46,9)	0,642
Раса	Білошкірі	26 (30,2)	266 (53,3)	0,001
	Чорношкірі	27 (31,4)	115 (23,1)	
	Азіати	10 (11,6)	49 (9,8)	
	Багаторасові/інші	23 (26,7)	69 (13,8)	
Підтип інсульту	Ішемічний	72 (83,7)	397 (79,6)	0,371
	Геморагічний	14 (16,3)	102 (20,4)	
Місце початку інсульту	У лікарні	41 (47,7)	25 (5,0)	<0,001
	Гіпертензія	63 (73,3)	369 (74,0)	0,893
	Цукровий діабет	179 (35,9)	35 (40,7)	0,391
Фактори ризику інсульту	Дисліпідемія	28 (32,6)	206 (41,3)	0,127
	Куріння	6 (7,0)	45 (9,0)	0,535
	Міготлива аритмія	63 (12,6)	8 (9,3)	0,384
	Минулий інсульт або ТІА	9 (10,5)	115 (23,1)	0,008
Ожиріння	ІМТ ≥30 кг/м ²	27 (31,4)	136 (27,3)	0,429
	Антиромботичні	27 (31,4)	246 (49,3)	0,002
Приймання ліків	Антигіпертензивні	48 (55,8)	334 (66,9)	0,045
	Гіполіпідемічні	36 (41,9)	233 (46,7)	0,406
Тромбоз глибоких вен		13 (15,1)	24 (4,8)	<0,001
Лікування	Внутрішньовенне введення r-tPA	7 (8,1)	71 (14,2)	0,125
	Тромбектомія	1 (1,2)	23 (4,6)	0,137
Систолічний артеріальний тиск	≥140 mm рт. ст.	43 (50,0)	341 (68,3)	0,001
Пульс	≥100 уд./хв	34 (39,5)	70 (14,0)	<0,001
Тромбоцити	<150 клітин/мкл	19 (22,1)	55 (11,0)	0,004
Смертність		25 (29,1)	45 (9,0)	<0,001

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; r-tPA – активатор плазміногену рекомбінантного тканинного типу.

Патофізіологія, діагностика та лікування артеріального й венозного тромбозу при COVID-19

Тяжкий гострий респіраторний синдром, викликаний вірусом SARS-CoV-2, асоційований із тромботичними ускладненнями артерій та вен. Тромбоемболічні події включають інфаркт міокарда (ІМ), ішемічний інсульт і венозну тромбоемболію (ВТЕ). Наприкінці минулого року у виданні JAMA Insights Американської медичної асоціації (АМА) було розміщено матеріал G. Piazza та D. A. Morrow щодо патогенезу, діагностики та лікування тромбозу в пацієнтів із коронавірусною хворобою. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної статті.

Тромботичні ускладнення COVID-19

За даними американського реєстру осіб із коронавірусною хворобою за 2019 р., тромботичні ускладнення спостерігалися у 2,6% з 229 госпіталізованих пацієнтів із легкими та помірними формами захворювання, а також у 35,3% зі 170 тих, що відносяться до категорії тяжкохворих (Piazza et al., 2020). Ризик розвитку тромбоемболії у негоспіталізованих пацієнтів, інфікованих коронавірусом, невідомий. Знайдені під час автопсії численні кров'яні згустки в легенях, серці та нирках дозволяють припустити, що тромбоутворення може зумовлювати розвиток дисфункції цих органів при тяжкій формі COVID-19 (Fox et al., 2020).

Особливості тромбоемболії у хворих на COVID-19

Незважаючи на те що патофізіологічні особливості перебігу інфекційного процесу вивчені не до кінця, в осіб із коронавірусною хворобою виявлені протромботичні аномалії. Під час аналізу 19 історій хвороби тяжких пацієнтів із COVID-19 у лікарні Тунцзи в Ухані (Китай) було виявлене підвищення рівня таких маркерів гіперкоагуляції, як D-димер, фактор зсідання крові VIII у 100% осіб та фібриноген – у 74%. Антифосфоліпідні антитіла спостерігалися у 53% хворих, а зниження рівня протеїнів C/S та антитромбіну – у всіх досліджуваних. Порушення зсідання крові асоційовані з інсультом, периферичною артеріальною ішемією та ВТЕ (Zhang et al., 2020).

Дослідження 115 пацієнтів із COVID-19, серед яких 71 – з легким і 44 – з тяжким ступенем перебігу захворювання, документально підтвердило наявність РНК SARS-CoV-2 у тромбоцитах і високий рівень асоційованих із ними цитокінів. Агрегація тромбоцитів відбувалася при нижчих, ніж очікувалося, концентраціях тромбіну (Zaid, 2020).

Результати гістопатологічних досліджень 38 автопсій хворих, що померли через ускладнення коронавірусної хвороби, продемонстрували мікросудинні тромби, численні нейтрофільні позаклітинні пастки – нетози (запрограмована загибель нейтрофілів, яка характеризується викиданням ниток з їхніх зруйнованих клітин, що складаються переважно з ДНК) і нейтрофільно-тромбоцитарні агрегати. Аналізи *in vitro*, виконані на зразках периферичної крові у трьох пацієнтів із COVID-19, документально підтвердили надлишкову активацію тромбоцитів і нейтрофілів, що характеризувалася дегрануляцією, інтегральною активацією глікопротеїну P₂Y₁₂ та імунофлюоресценцією порівняно зі зразками п'ятьох здорових суб'єктів контрольної групи (Nicolai, 2020).

Також коронавірусна інфекція має низку гістопатологічних відмінностей порівняно з іншими респіраторними вірусами: пряму вірусну інфекцію ендотеліальних клітин із щільною периваскулярною Т-клітинною інфільтрацією, аберантну активацію макрофагів, загибель ендотеліальних і запальних клітин, тромботичну мікроангіопатію та ангіогенез (Askermann, 2020).

COVID-19-асоційована тромбоемболія має певні особливості порівняно з обтурацією тромбом іншої етіології:

- є більш тромбоцитозалежною;
- пов'язана з вірусосередкованим запаленням ендотелію;
- наявна виразна гіперкоагуляція (підвищені концентрації коагуляційних факторів, набутих антифосфоліпідних антитіл, знижені рівні ендогенних антикоагуляційних білків).

Тяжке системне запалення та респіраторні порушення у пацієнтів із COVID-19 пов'язані з вищою поширеністю тромботичних ускладнень. Серед 388 осіб, госпіталізованих із коронавірусною хворобою (16% у критичному стані), незважаючи на проведення тромбопрофілактики із застосуванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) у всіх пацієнтів реанімаційного відділення та у 75% – загальної терапії, симптоматична ВТЕ виникла у 4,4%, ішемічний інсульт – у 2,5%, ІМ – у 1,1% (Lodigiani, 2020).

Проте на сьогодні досі неясно, наскільки вірусна SARS-CoV-2-асоційована пневмонія підвищує ризик розвитку тромбоемболії.

Ще одне цікаве дослідження було проведене у Великій Британії, в якому аналізували історії хвороб двох груп пацієнтів:

- перша – хворі на COVID-19 (n=1877);
- друга – особи із патологіями, не пов'язаними з COVID-19 (n=18 159).

Після аналізу вчені не виявили відмінностей щодо показників госпітальної ВТЕ: 4,8/1000 vs 3,1/1000; відношення шансів (ВШ) – 1,6; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77–3,1. Високий рівень ВТЕ при COVID-19 може бути менш специфічним для вірусу та зумовленим загальною тяжкістю захворювання і його ускладненнями (Roberts, 2020).

Профілактика тромбоемболії у хворих на COVID-19

На даний час проводяться багатоетапні випробування заходів із профілактики тромботичних ускладнень, спричинених COVID-19. Однак поточні клінічні рекомендації базуються на попередніх дослідженнях із профілактики ВТЕ при гострих захворюваннях, не пов'язаних із COVID-19. До завершення випробувань, що тривають, настанови стосовно COVID-19 спираються на рекомендації для інших груп (популяцій) хворих (таблиця).

Залишається неясним, чи оптимальні ці рекомендації для тромбозу, пов'язаного із COVID-19. Відповідно до настанов Американського коледжу торакальних лікарів (ACCP), слід проводити профілактику за допомогою НМГ або фондапаринуксу замість нефракційного гепарину чи ПОАК для всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 за відсутності протипоказань, таких як активна кровотеча (Mooges, 2020).

Одноразові ін'єкції НМГ (40 мг) і фондапаринуксу (2,5 мг) є доцільнішими, ніж застосування нефракціонованого гепарину (2–3 рази на день) через можливу

взаємодію препарату із протівірусними препаратами. Хоча були запропоновані подвійні або терапевтичні дози НМГ з огляду на високу частоту ВТЕ, ACCP рекомендує використовувати НМГ у стандартному дозуванні в тяжкохворих на COVID-19 (Mooges, 2020).

У настановах Міжнародного товариства із тромбозу і гемостазу (ISTH) зазначено, що напівтерапевтичну дозу НМГ (1 мг/кг на день) можна розглядати для профілактики у пацієнтів із COVID-19 групи високого ризику. В осіб із ожирінням дозування слід збільшити на 50%. Проте чіткіших рекомендацій щодо оптимальної тромбопрофілактики досі не надано (Spyropoulos, 2020).

У клінічних дослідженнях проводять аналіз ефективності антитромботичних засобів у стандартних терапевтичних дозах у межах профілактики для осіб із COVID-19 групи високого ризику. Хоча патофізіологія тромбоемболії при коронавірусній хворобі пов'язана з гіперреактивністю тромбоцитів, оцінка антитромбоцитарного лікування для профілактики триває. Ризик розвитку тромбоемболії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 групи високого ризику зберігається й після виписки.

Однак слід зауважити, що ACCP не рекомендує проводити тромбопрофілактику після виписки (Mooges, 2020). На противагу, ISTH вважає за доцільне використовувати тромбопрофілактику після виписки за допомогою НМГ або ПОАК у всіх стаціонарних пацієнтів зі значною імовірністю розвитку COVID-19 та низьким ризиком кровотечі.

Фактори високого ризику тромботичних ускладнень в осіб із COVID-19 (Spyropoulos, 2020):

- вік >65 років;
- супутні, зокрема, онкологічні захворювання;
- попереднє ВТЕ в анамнезі;
- тромбобфілія;
- малорухомий спосіб життя;
- підвищений вміст D-димеру (більш ніж удвічі за верхню межу норми).

ISTH пропонує тривалість тромбопрофілактики після виписки від 14 до 30 днів, хоча оптимальна лишається неясною. Профілактику тромбоемболії у хворих, які не потребують госпіталізації, на даний час не рекомендовано. За діагностики таких ускладнень, як тромбоемболія легеневої артерії та ІМ слід використовувати методи лікування, доцільні для пацієнтів без COVID-19.

З огляду на відсутність доказів користі, спостереження за допомогою ультразвуку для ВТЕ не рекомендовані (Mooges, 2020; Spyropoulos, 2020).

Лікування тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19

Пацієнтів із діагнозом COVID-19, що мають артеріальний або венозний тромбоз, слід лікувати відповідно до чинних настанов. При цьому необхідно враховувати практичні переваги НМГ у стаціонарних умовах і ПОАК – в амбулаторних (Spyropoulos, 2020).

На сьогодні ані ISTH, ані ACCP не рекомендують вимірювати D-димер для скринінгу на ВТЕ або визначення інтенсивності профілактики чи лікування (Mooges, 2020; Spyropoulos, 2020).

Висновки

Артеріальний і венозний тромбоз часто зустрічаються у хворих на коронавірусну інфекцію, особливо у тяжкому стані. Проведення тромбопрофілактики потрібно розглядати для всіх госпіталізованих осіб із COVID-19 за відсутності протипоказань. Поточні дослідження дозволяють визначити оптимальні схеми профілактики тромботичних ускладнень у SARS-CoV-2-інфікованих хворих у відділенні інтенсивної терапії, при виписці зі стаціонара, а також у негоспіталізованих пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку тромбозу.

Підготував **Денис Соколовський**

Таблиця. Чинні рекомендації щодо профілактики ВТЕ у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Категорія пацієнтів	Американський коледж торакальних лікарів	Міжнародне товариство тромбозу і гемостазу
Тяжкохворі	Профілактична доза НМГ	Профілактична доза НМГ; напівтерапевтична доза НМГ може розглядатися, якщо пацієнт має високий ризик тромботичних ускладнень
Нетяжкі хворі	Профілактична доза НМГ або фондапаринукс	Профілактична доза НМГ
Після виписки	Подальша профілактика не рекомендована	НМГ / прямий оральний антикоагулянт (ПОАК) до 30 днів можна розглядати, якщо високий ризик тромбозу та низький ризик кровотечі
Негоспіталізовані	Рутинна профілактика не рекомендована	Рутинна профілактика не рекомендована

Мама
заговорить?

Бабуся
підє на
гойдалки?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

єдаравон 30 мг



ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг єдаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. У зображенні використано фотографії акторів.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**
www.uf.ua



О.А. Лоскутов¹, Д.О. Дзюба¹, Н.В. Коротчук², К.Р. Марушко³, Ю.Г. Вакулєнко³, Д.О. Лоскутов²;¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика МОЗ України, м. Київ; ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ; ³ Київська міська клінічна лікарня № 4

Нейроінвазія при коронавірусній інфекції: патогенез та перспективи лікування

У січні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила про спалах епідемії, пов'язаної з вірусом SARS-CoV-2, – надзвичайну подію в галузі охорони здоров'я міжнародного значення. Вже 11 березня 2020 р. кількість жертв інфікування даним вірусом дала підстави охарактеризувати ситуацію, що склалася, як пандемію.

Клінічні прояви COVID-19

Дослідження показали, що SARS-CoV-2 легко передається від людини до людини. Станом на 08.12.2020 р. у світі зареєстровано 67 956 925 випадків хвороби. При цьому загальна кількість летальних наслідків сягнула 1 550 562 осіб (2,28%) [2].

Відмітною особливістю даного захворювання є його швидка поширюваність. У зв'язку з тим, що на сьогодні інфіковано значну частку населення, вже доступний детальний опис клінічних проявів COVID-19 [3].

У міру накопичення клінічного досвіду з'являється все більше доступних даних щодо проявів цієї вірусної патології та наслідків, які можуть впливати на зміну клінічної картини, а також якості життя перехворілих на COVID-19 [3]. Грунтуючись на первинних результатах досліджень, отриманих з лікарень м. Ухань (Китай), науковці виявили найпоширеніші симптоми COVID-19: лихоманку (83-99% випадків) і сухий кашель (59,4-82% випадків). Однак найхарактернішим симптомом захворювання є дихальна недостатність (55% випадків). Як повідомили автори досліджень, серед пацієнтів із задією більше половини потребували застосування інтенсивної терапії. При цьому приблизно 46-65% таких хворих за короткий період часу померли через дихальну недостатність [4-6].

Серед пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, у 11,1% проводили кисневу терапію з високим потоком, 41,7% отримували неінвазивну вентиляцію легень та 47,2% були переведені на штучну вентиляцію. Ці дані свідчать те, що більшість (близько 89%) хворих, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, потребували застосування інтенсивної кисневої підтримки, або допоміжної/інвазивної вентиляції легень [5]. Однак автори робіт не повідомляли про будь-які неврологічні прояви в осіб із COVID-19.

Уперше неврологічні прояви в інфікованих SARS-CoV-2 були описані Л. Мао et al. (2020), які виявили характерну неврологічну симптоматику в 78 з 214 (36,4%) пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, що перебували у лікарнях в епіцентрі м. Ухань. При цьому у хворих із виразнішою симптоматикою спостерігався вищий відсоток неврологічних симптомів (45,5 vs 30,2%). Цереброваскулярні прояви захворювання також частіше зустрічалися в осіб із тяжчим клінічним перебігом (5,7 vs 0,8%) [7].

Як з'ясувалося пізніше, зміна нюху або смаку є типовою ознакою коронавірусної інфекції. Ретельніше ці клінічні ознаки вивчали G. Spinato et al. (2020), які виявили, що гіпогевзія і гіпосмія зустрічаються у 34% пацієнтів із COVID-19 [8]. Також слід зазначити, що даний симптом був раннім проявом захворювання в 11,9% інфікованих хворих; у 22,8% він реєструвався одночасно з іншою симптоматикою, а у 26,7% виявлявся у відстроченому періоді, після появи інших симптомів захворювання.

Ці факти стали підставою для детальнішого вивчення нейроінвазивних механізмів інфікування при COVID-19. Так, P. Chatterjee et al. (2020) описали кілька способів проникнення вірусу SARS-CoV-2 у центральну нервову систему (ЦНС), які включали трансенервний і гематоенервний шляхи інвазії [9]. Як зазначили дослідники, коронавірус досягає центральних мозкових структур через нюхову цибулину та поширюється з цієї точки у ЦНС [9, 10]. Даний шлях є відмітним механізмом досягнення ЦНС для коронавірусів, що потрапляють до організму інтраназально. Нюховий нерв пов'язаний із носовим епітелієм та нюховою цибулиною, яка є анатомічним «входом» вірусу до ЦНС [11].

Підтвердженням даної теорії стали результати дослідження J.R. St-Jean et al. (2004), в якому на експериментальних моделях тварин було показано, що видалення нюхового нерва обмежує нейротропну здатність вірусу в мишей. Також вчені довели, що після інтраназального введення інюкуляту вірусу лабораторним тваринам інфекція поширилася у ЦНС менш ніж за сім днів.

До того ж при дослідженні гліальних структур було виявлено, що вірус може викликати демієлінізацію нервових волокон [12].

Більш ранні дослідження зразків, взятих у пацієнтів із SARS на початку 2002 і 2003 рр., продемонстрували наявність частинок SARS-CoV у головному мозку, де вони розміщувалися майже виключно у нейронах [13-15]. Експериментальні досліді на трансгенних мишах показали, що SARS-CoV і MERS-CoV при інтраназальному введенні здатні проникати в мозок, а потім швидко поширюватися у певні його ділянки, включно з таламусом і стовбуром мозку [16, 17]. Примітно, що у мишей, інфікованих низькими дозами інюкуляту, частинки вірусу MERS-CoV також були виявлені у головному мозку, що, на думку науковців, і стало причиною високої смертності лабораторних тварин у даній групі [17]. Дослідники підкреслили, що найсильніше при цьому був інфікований і уражений саме стовбур головного мозку [16, 17].

У цьому контексті велими цікавими є результати роботи М. Сессареллі et al. (2020), які повідомили, що вірусні антигени були виявлені у стовбурі мозку, де інфіковані зони включали ядро одинокого шляху та подвійне ядро [18]. Як відомо, еферентні волокна цих ядер забезпечують іннервацію непосмогтованих м'язів дихальних шляхів і кровоносних судин. Такі нейроанатомічні кореляції свідчать, що смерть інфікованих тварин або пацієнтів через респіраторну недостатність може бути викликана дисфункцією даних мозкових структур [18].

Слід зазначити багато спільних особливостей у SARS-CoV і SARS-CoV-2, тож цілком імовірно, що SARS-CoV-2 має аналогічний потенціал. Дані епідеміологічних досліджень COVID-19 вказують на те, що середній час від появи перших симптомів захворювання до задишки становить ~5 днів, до госпіталізації – ~7 днів, а розвиток тяжкого ступеня дихальної недостатності визначається через ~8 днів. Якщо при цьому врахувати швидкість коронавірусної нейроінвазії, отриманої у лабораторних тварин (7 днів), то можна припустити, що латентного періоду може бути достатньо, аби вірус проник у нейрони мозкового шару та зруйнував їх [5]. Отже, настороженість щодо потенційної нейроінвазії може мати вирішальне значення при проведенні профілактики і лікування дихальної недостатності, викликаного SARS-CoV-2 [19].

Повідомлення про тяжчі неврологічні прояви COVID-19 з'явилися у квітні 2020 р., коли T. Moriguchi et al. (2020) опублікували клінічний випадок менингіту, пов'язаного із SARS-CoV-2. Під час обстеження пацієнта було виконано низку досліджень, зокрема магнітно-резонансну томографію головного мозку. Результати показали гіперінтенсивність ділянки вздовж стінки правого бокового шлуночка та гіперінтенсивні зміни у правій скроневій частці і гіпокампі, що вказувало на можливий розвиток менингіту, викликаного SARS-CoV-2 [20].

Частота іншого неврологічного прояву, а саме енцефалопатичного делірію при COVID-19, все ще лишається нез'ясованою. Так, на думку К. Котфіс et al. (2020), дані про зафіксовані випадки його виникнення у 25% пацієнтів із COVID-19, імовірно, є неповними, адже нерідко делірій важко діагностувати [21]. У низці робіт, присвячених цьому питанню, доведено, що близько 75% випадків делірію не виявляються, якщо тільки не використовувати об'єктивний моніторинг делірію для встановлення цієї форми гострої дисфункції головного мозку [22-24].

Дійсно, пацієнти із COVID-19 схильні до підвищеного ризику розвитку делірію через наявність принаймні семи факторів, які включають пряму інвазію ЦНС, індукцію вивільнення медіаторів запалення у ЦНС, вторинне ураження нервової системи, ефект седативних препаратів, подовження часу штучної вентиляції легень, тривалу іммобілізацію та інші несприятливі чинники, як-от соціальна ізоляція тощо [21].

Запальна відповідь ЦНС на вірусну інфекцію, імовірно, є ще однією важливою причиною виникнення

неврологічної симптоматики і делірію. Через кілька годин після інфікування SARS-CoV-2 нейтрофіли й моноцити проникають у ЦНС, та, як стверджують деякі автори, порушують проникність гематоенцефалічного бар'єра [25, 26]. Посмертне дослідження, проведене J. Gu et al. (2005), документально підтвердило масивну інфільтрацію мозку імунними клітинами з розвитком «цитокінового шторму», яка була пов'язана з набряком нейронів головного мозку [27].

Застосування антиоксидантів при COVID-19

Вірусна інфекція викликає «цитокіновий шторм», включно з вивидом хемокінів, інтерферон-індукованого білка 10, інтерферону β й інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що призводить до загибелі клітин. Тому найважливішими лікарськими засобами є антиоксиданти, адже активовані форми кисню відіграють вирішальну роль у запальній реакції та «спалаху» цитокінів. Як зазначають Z.-W. Zhang et al. (2015), при гострих захворюваннях, викликаних сплеском вмісту активованих форм кисню, мітохондріальні антиоксиданти слід використовувати вже на ранній стадії [28].

В Японії у пацієнтів із гострим церебральним інфарктом (тромбозом/емболією) схвалене використання поглинача вільних радикалів едаравону, який притуплює розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-то набряк головного мозку і повільна загибель нейронів, шляхом зв'язування вільних радикалів і зменшення окисного пошкодження клітин мозку. Як показали дані дослідження S. Ikeda et al. (2013), едаравон зменшував площу інфаркту головного мозку і сприяв функціональному відновленню геміпарезу при церебральному тромбозі в моделі на лабораторних щурах [30]. На думку S. Hashimoto et al. (2017), доцільність використання даного препарату обґрунтована тим, що кількість вільних радикалів поступово збільшується в зонах, що оточують ділянку ішемії, і також швидко зростає після реперфузії [29].

Більш ранні дослідження дії едаравону на цитокіноіндуковану гіперпроникивість легневих мікросудинних ендотеліальних клітин продемонстрували, що при його застосуванні спостерігалось зниження на 45% судинної проникності, яка була порушена внаслідок «цитокінового шторму». При використанні дексаметазону вона знижувалася на 35% [31].

З огляду на дані літератури щодо патогенетичної складової коронавірусної інфекції та властивостей едаравону в плані здатності ефективно впливати на системно-запальні реакції, ми провели пілотне дослідження, спрямоване на вивчення ефективності використання даного препарату в пацієнтів із SARS-CoV-2.

Матеріал та методи дослідження

У пілотному дослідженні взяли участь 16 пацієнтів (5 чоловіків та 7 жінок віком 60,1±10,6 із масою тіла 65,5±8,7 кг), яких було розподілено на дві зставні групи:

- I група – пацієнти, в яких терапію проводили відповідно до протоколу МОЗ України з надання медичної допомоги для лікування коронавірусного захворювання COVID-19 (контрольна група) [32, 33];
- II група – пацієнти, в яких, окрім стандартної терапії, до схеми лікування був доданий препарат едаравон («Сваррон» виробництва ТОВ «Юрія-Фарм») у дозі 30 мг внутрішньовенно двічі на добу на період 7-10 днів.

Демографічні характеристики, а також дані щодо лікування, сукупних захворювань, лабораторних показників і клінічних результатів були отримані з історій хвороб пацієнтів. У всіх учасників за допомогою полімеразної ланцюгової реакції був підтверджений діагноз COVID-19. Середню температуру тіла на початку дослідження фіксували на рівні +37,5±0,52 °С, а насичення артеріальної крові киснем за показниками пульсоксиметрії становило 73,5±7,6%. Сформовані групи не мали статистично достовірних гендерних відмінностей і збіглися за клінічними проявами захворювання.

Початок на попередній стор.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були наявність ниркової та печінкової недостатності, супутні тяжкі патології серця, печінки і нирок в анамнезі, вік >70 років, наявність онкологічних захворювань в анамнезі.

Для контролю стану пацієнтів обох груп визначали основні біохімічні показники, що вказували на системну запальну реакцію, такі як вміст С-реактивного білка, фібриногену та ІЛ-6. Також для встановлення тяжкості стану і прогнозу клінічних наслідків використовували шкалу NEWS-2 [34]. Даний інструмент враховує частоту дихання (на хв), частоту серцевих скорочень (на хв), систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), насичення артеріальної крові киснем (%), потребу в кисневій підтримці, температуру тіла (°C), а також рівень свідомості за шкалою AVPU:

- A – Alert (у свідомості, відповідає 15 балам за шкалою Ком Глазо);
- V – Voice (реакція на голос);
- P – Pain (реакція на біль);
- U – Unresponsive (немає реакції).

Контрольними точками дослідження були 1, 2, 3-4, 7, 10 і 14-ї дні після початку лікування.

Результати дослідження та обговорення

Як видно з представлених на рисунку 1 даних, між двома групами дослідження не було виявлено різниці щодо балів за шкалою NEWS-2 на першу добу після початку терапії (p=0,71524). Однак вже на сьому добу в пацієнтів, які використовували едаравон (Ксаврон®), даний показник був на 42,8% нижчим порівняно з контрольною групою (p=0,00137). До кінця періоду спостереження (на 14-ту добу перебування у стаціонарі) параметри оцінки тяжкості стану хворих, які отримували лікування, були на 23,8% меншими відносно контрольної групи (p=0,00241), що було серйозним прогностичним показником застосовуваної терапії.

Як було доведено у численних випробуваннях, однією з центральних ланок патогенетичного пошкодження при коронавірусній інфекції є порушення системи коагуляції. У даному дослідженні в контрольній групі рівень фібриногену почав підвищуватися з 10-ї доби, і до 14-го дня різниця з аналогічними значеннями у пацієнтів групи лікування становила в середньому 34,9% (p=0,002147) (рис. 2).

Основним медіатором при розвитку неконтрольованої системної запальної реакції у пацієнтів із SARS-CoV-2

є рівень ІЛ-6. Саме тому в процесі дослідження було виконано кількісну оцінку даного показника. На момент госпіталізації до стаціонару в обох групах визначалося підвищення рівня ІЛ-6 у середньому на 96,3±12,4% від референсних значень (N=0-4,1 пг/мл). У міру розвитку клінічної симптоматики спостерігалось значне зростання вмісту ІЛ-6 у контрольній групі та помірне підвищення середніх значень при розподілі до групи терапії едаравоном (Ксаврон®). Рівень ІЛ-6 мав тенденцію до зниження у групі лікування вже із третьої доби (p<0,05). До 10-ї доби різниця між показниками в обох групах становила в середньому 28,75±2,43%, а до 14-ї – 45,42±4,28%. Причому слід зазначити, що у контрольній групі навіть до 14-ї доби рівень ІЛ-6 залишався стабільно високим (рис. 3).

Середні показники ІЛ-6 у контрольній групі становили 55,896±23,44 пг/мл (від 5,11 до 165,9 пг/мл), що відповідало підвищенню рівня в середньому на 1363,32±147,2% відносно верхніх меж референсних значень (рис. 4). Середні значення ІЛ-6 у групі терапії едаравоном (Ксаврон®) становили 45,7335±16,21 пг/мл (від 1,77 до 288,4 пг/мл), що відповідало підвищенню рівня в середньому на 1115,45±128,5% стосовно верхньої меж референсних значень. Це було на 18,2±3,1% менше щодо аналогічних показників, зафіксованих у контрольній групі (див. рис. 4).

При цьому слід зазначити, що у групі терапії едаравоном (Ксаврон®) підвищення рівня ІЛ-6 в середньому до 68,69±27,3 пг/мл (максимум до 288,4 пг/мл) відзначалося лише у трьох пацієнтів (37,5% випадків). У решті 62,5% випадків зафіксоване помірне зростання вмісту ІЛ-6, тоді як у контрольній групі підвищення показників ІЛ-6 (максимум до 165,9 пг/мл) спостерігалось у всіх обстежених хворих (100% випадків). В інших пацієнтів групи лікування збільшення рівня ІЛ-6 становило в середньому 75,78±12,5% (середнє, максимальне й мінімальне значення – 3,11; 6,72 та 1,77 пг/мл).

Смертність у пацієнтів контрольної групи зареєстровано на рівні 12,5% (1 пацієнт), у групі едаравону (Ксаврон®) летальних випадків не було.

Висновки

Проведений аналіз джерел літератури показав, що вірус SARS-CoV-2 має тропізм до клітин ЦНС і може викликати розвиток неврологічної симптоматики в інфікованих пацієнтів. У цьому контексті введення до схеми інтенсивної терапії едаравоном (препарату Ксаврон® виробництва компанії «Юрія-Фарм») може бути доцільним з огляду

на його здатність зменшувати прояви не тільки оксидативного стресу, але й явищ «цитокинового шторму», а саме значущого зменшення вмісту ІЛ-6. Таким чином, у цих хворих вдається купірувати такі неврологічні симптоми, так і рівень системно-запальної відповіді.

Література

1. <https://www.who.int>.
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
3. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study / H. Chu, J.F. Chan, T.T. Yuen et al. // Lancet Microbe. – 2020. – Vol. 1 (1). – P. 14-23.
4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (Issue 10223). – P. 497-506.
5. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (11). – P. 1061-1069.
6. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507-513.
7. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683-690.
8. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection / G. Spinato, C. Fabbri, J. Polese et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (20). – P. 2089-2090.
9. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence / P. Chatterjee, N. Nagi, A. Agarwal et al. // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 151 (2 & 3). – P. 147-159.
10. Foley J.E. A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice / J.E. Foley, C. Leutenegger // J Vet Intern Med. – 2001. – 15 (5). – P. 438-444.
11. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell / R. Pellegrino, P. Han, N. Reither et al. // Laryngoscope. – 2019. – Vol. 129 (8). – P. 1737-1743.
12. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion / J.R. St-Jean, H. Jacomy, M. Desforges et al. // J Virol. – 2004. – Vol. 78 (16). – P. 8824-8834.
13. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Y. Ding, L. He, Q. Zhang et al. // J Pathol. – 2004. – Vol. 203 (2). – P. 622-630.
14. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang et al. // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202 (3). – P. 415-424.
15. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis / J. Xu, S. Zhong, J. Liu et al. // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41 (8). – P. 1089-1096.
16. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore et al. // J Virol. – 2008. – Vol. 82 (15). – P. 7264-7275.
17. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4 / K. Li, C. Wohlford-Lenane, S. Perlman et al. // J Infect Dis. – 2016. – Vol. 213 (5). – P. 712-722.
18. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) - CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? / M. Ceccarelli, M. Berretta, E. Venanzi Rullo et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. – Vol. 24 (5). – P. 2781-2783.
19. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92 (6). – P. 552-555.
20. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto et al. // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 55-58.
21. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic / K. Kotfis, S. Williams Roberson, J.E. Wilson et al. // Crit Care. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 176.
22. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit / M.M. van Eijk, R.J. van Marum, I.A. Klijn et al. // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37(6). – P. 1881-1885.
23. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care / P.E. Spronk, B. Riekerk, J. Hofhuis et al. // Intens Care Med. – 2009. – Vol. 35 (7). – P. 1276-1280.
24. Screening, detection and management of delirium in the emergency department – a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: the modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED) / F.F. Grossmann, W. Hasemann, A. Graber et al. // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2014. – Vol. 22. – P. 19.
25. Neutrophils promote mononuclear cell infiltration during viral-induced encephalitis / J. Zhou, S.A. Stohlmann, D.R. Hinton et al. // Immunol. – 2003. – Vol. 170 (6). – P. 3331-3336.
26. Maturation and localization of macrophages and microglia during infection with a neurotropic murine coronavirus / S.P. Tepleton, T.S. Kim, K. O'Malley et al. // Brain pathology. – 2008. – Vol. 18 (1). – P. 40-51.
27. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang et al. // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202 (3). – P. 415-424.
28. Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases / Zhong-Wei Zhang, Xiao-Chao Xu, Ting Liu et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – Vol. 2016, Published online 2015.
29. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan / S. Hashimoto, M. Sanui, M. Egi et al. // J Intensive Care. – 2017. – Vol. 5. – P. 50.
30. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on photochemically induced cerebral infarction in a rat hemiplegic model / S. Ikeda, K. Harada, A. Ohwatashi et al. // Scientific World Journal. – 2013. – Published online 2013 Jun 17.
31. Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Cytokine-induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide Synthase Inhibitor / Y. Saito, Y. Fujii, M. Yashiro et al. // Acta Med Okayama. – 2015. – Vol. 69 (5). – P. 279-90.
32. https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf.
33. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainiv-17092020-2116pro-venesenija-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.
34. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.

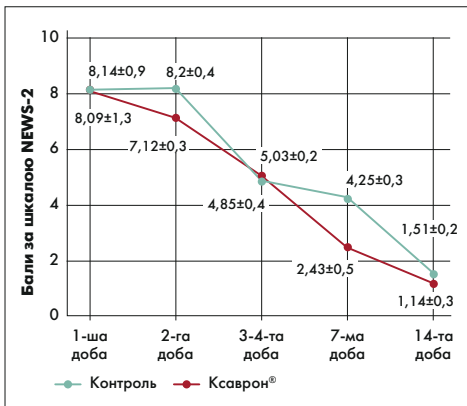


Рис. 1. Динаміка показників тяжкості стану пацієнтів за шкалою NEWS-2

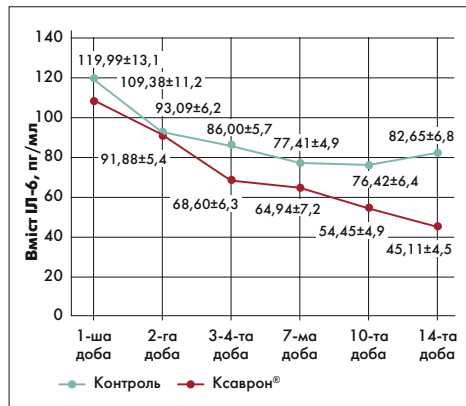


Рис. 3. Динаміка рівня ІЛ-6 у пацієнтів досліджуваних груп

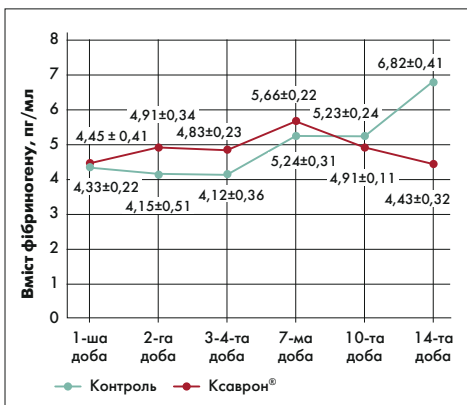


Рис. 2. Зміна вмісту фібриногену в пацієнтів досліджуваних груп

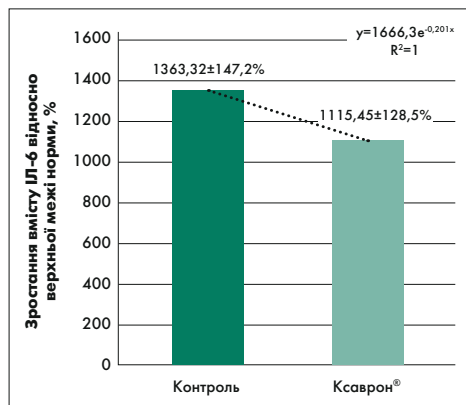


Рис. 4. Вплив едаравону на вміст ІЛ-6 у пацієнтів із COVID-19

Ведення пацієнтів після гострого ішемічного інсульту на тлі COVID-19

Торік у березні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) офіційно оголосила пандемію COVID-19. В осіб із коронавірусом, як і з іншими інфекціями дихальних шляхів, можливе підвищення ризику розвитку ішемічного інсульту. Ґрунтуючись на консенсусних висновках експертів із 18 країн, A. Qureshi et al. представили вичерпні практичні рекомендації на допомогу клініцистам у веденні дорослих пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та підтвердженою або підозрюваною інфекцією COVID-19. Документ розроблений на основі систематичних оглядів літератури, наявних рекомендацій щодо ведення хворих на інсульт із метою узагальнення доступних даних, виявлення прогалин у сучасних знаннях, формулювання висновків і практичної значущості. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даного матеріалу, опублікованого у виданні International Journal of Stroke (2020; 15 (5): 540-554).

У квітні 2020 р. загальна кількість осіб із підтвердженим діагнозом коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 становила 30 64 895, з яких 211 609 випадків були летальними. Більшість хворих скаржилися на високу температуру, кашель та/або задишку. Також наявні повідомлення про розвиток пневмонії, дихальної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому, пошкодження міокарда, ниркової недостатності, енцефаліту тощо (Moriguchi et al., 2020). У деяких пацієнтів початковим проявом хвороби була транзиторна ішемічна атака (ТІА) або інсульт. Тож A. Qureshi et al. (2020) розробили всеосяжний документ, що містить сучасні дані та рекомендації, які мають допомогти фахівцям охорони здоров'я при наданні допомоги особам після гострого інсульту на тлі COVID-19.

Гострий інсульт у пацієнтів із COVID-19 Узагальнення даних

За даними одноцентрового дослідження за участю 221 пацієнта, госпіталізованого із приводу COVID-19, у 5% розвинувся гострий ішемічний інсульт, у 0,5% – тромбоз церебральних венозних синусів та ще у 0,5% – внутрішньомозковий кроволив (Li et al., 2020). В осіб з інсультом частіше спостерігалось порушення функції печінки та нирок. Також у таких хворих була вищою частота артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД)

та раніше перенесеної цереброваскулярної патології. Середній термін від перших симптомів інфікування COVID-19 до інсульту становив 10 днів (міжквартильний діапазон – 1-29 днів).

В 11 пацієнтів з ішемічним інсультом 5, 3 і 3 епізоди були пов'язані з ураженням великих, дрібних артерій та кардіоемболічними подіями відповідно. Рівень D-димеру був у 12 разів вищим у хворих після інсульту, що вказувало на стан гіперкоагуляції. Серед 11 осіб з ішемічним інсультом шестеро отримували антиромбоцитарне лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або клопідогрелем, а п'ятеро – антикоагулянтну терапію еноксапарином. Загальний рівень смертності становив 38,5%, а з-поміж тих, хто отримував антиагрегант або антикоагулянт, – 50 та 20% відповідно. Також доступні повідомлення про виникнення цереброваскулярних захворювань у 5,7% з 88 пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19 та у 1% з 126 – із легкою формою (Mao et al., 2020; Zhou et al., 2020). Цереброваскулярні порушення частіше зустрічалися у літніх хворих із такими факторами ризику інсульту, як АГ та ЦД, а також за наявності підвищеного рівня D-димеру (Li et al., 2020).

Частка пацієнтів, інфікованих COVID-19, які мають підвищений ризик гострого інсульту, становить 4,9% (Li et al., 2020). На тлі COVID-19 ризик розвитку інсульту, ймовірно, зростає. Адже, за наявними даними,

він підвищується у 3,2-7,82 раза протягом перших трьох днів після інших інфекцій дихальних шляхів (Smeeth et al., 2004; Warren-Gash et al., 2018).

Висновки та практична значущість

1. Пацієнти, інфіковані COVID-19, мають високий ризик розвитку гострого інсульту, особливо за наявності поліорганної недостатності.

2. Основну причину розвитку гострого інсульту в осіб із коронавірусом SARS-CoV-2 досі не встановлено. Доступні попередні дані щодо розвитку гіперкоагулопатії у поєднанні з підвищеним ризиком інсульту в пацієнтів із COVID-19. Значну ймовірність гострого ішемічного інсульту також відзначено у хворих, що мають інші інфекції дихальних шляхів.

3. Необхідні додаткові дослідження для оцінки ризику гострого ішемічного інсульту, який, ймовірно, зростає у пацієнтів із COVID-19, а також пошуку доказів щодо підвищення частоти інсультів під час пандемії COVID-19.

Ризик інфікування COVID-19 в інсультній команді Узагальнення даних

У медичних працівників, які контактують із пацієнтами після інсульту, що мають підозрюваний чи підтверджений коронавірус SARS-CoV-2, наявний підвищений ризик інфікування. Основні шляхи поширення інфекції та принципи захисту узагальнені в таблиці.

У Китаї на початок березня 2020 р. із 3300 медичних працівників 22 були інфіковані COVID-19 із летальними наслідками. Серед 44 672 лабораторно підтверджених випадків коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 3,8% становили працівники у галузі охорони здоров'я (найбільше в місті Ухань) (Wu, McGoogan, 2020). В Італії у березні 2020 р. було зареєстровано 2026 випадків захворювання на COVID-19 серед медичного персоналу (Livingston, Bucher, 2020).

Висновки та практична значущість

4. У медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам із гострим інсультом, що хворіють на COVID-19, спостерігається підвищений ризик інфікування коронавірусом SARS-CoV-2.

5. Точний ризик передачі інфекції COVID-19 під час лікування хворих після гострого інсульту не встановлений. Ризик поширення COVID-19, ймовірно, нижчий серед медичних працівників, які надають допомогу особам із гострим інсультом, ніж серед тих, які проводять обстеження із приводу респіраторних чи інфекційних захворювань та виконують процедури, що супроводжуються утворенням аерозолів.

Категорії хворих після інсульту, інфікованих COVID-19 Узагальнення даних

Є три категорії пацієнтів з інсультом:

- хворі на підтверджену інфекцію COVID-19;
- особи з підозрою на коронавірус SARS-CoV-2;
- пацієнти з недиагностованою інфекцією COVID-19.

За наявними даними, у пацієнтів із COVID-19 інсульт розвинувся на пізній стадії інфекції (в середньому на 10-й день) (Li et al., 2020).

Однією із проблем при виявленні інфекції COVID-19 у хворих після гострого інсульту є неможливість отримати точну історію клінічних симптомів через афазію, дизартрію та сплутаність свідомості. Когнітивна недостатність має місце у 10-12% осіб із гострим інсультом залежно від тяжкості стану (Qureshi et al., 2014; Kim et al., 2016). При госпіталізації до стаціонара в 44 і 68% пацієнтів спостерігаються підвищення температури та кашель відповідно. У 82% хворих на COVID-19 можуть бути виявлені аномалії грудної клітки на рентгенограмі чи комп'ютерній томографії (КТ). Необхідно розуміти часові обмеження для підтвердження інфікування COVID-19.

Для підтвердження зараження COVID-19 виявляють унікальні послідовності вірусної РНК за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією шляхом взяття мазка з носо- та ротоглотки, отримання ендотрахеального аспірату або виконання бронхоальвеолярного лаважу.

Таблиця. Основні принципи поширення інфекції COVID-19 та її профілактики

Розмір коронавірусу (SARS-CoV та MERS-CoV)	0,125 мкм
Шлях інфікування	Вдихання та проникнення крізь слизову оболонку
Спосіб поширення	Прямий контакт (торкання шкіри інших людей або предметів, на поверхні яких є вірусні частинки, а потім очей, носа або рота) Інфекційні частинки >5 мкм через кашель або хання Роль інфекційних частинок розміром 1-5 мкм невідомо
Проникнення через дихальні шляхи	Частинки <100 мкм можуть потрапляти до носа, рота, горла (інгальована фракція); <10 мкм – у великі бронхіоли (торакальна фракція); <5 мкм – глибоко до легень (респірабельна фракція)
Тісний контакт	Можливе інфікування COVID-19 на відстані близько 2 м за тривалого контакту із хворим (приміром, під час догляду за ним) або при безпосередньому контакті з інфекційними секретарми пацієнта із COVID-19
Максимальний ризик	Виконання процедур, що супроводжуються утворенням аерозолів
Проміжний ризик	Перебування в приміщенні з хворим на COVID-19. Ризик може варіювати залежно від розміру кімнати. Лікарняні ізолятори, ангиографічні кабінети та операційні мають бути обладнані засобами для інфекційного контролю Члени медичної бригади, що супроводжують хворого на COVID-19 при перевезенні
Низький ризик	Приміщення лікарень чи інших медичних закладів, де немає безпосереднього контакту з пацієнтами із COVID-19
Засоби для основного захисту	Хірургічні та спеціальні маски, що захищають слизові оболонки медичного працівника (очі, ніс, рот) від бризок крові та інших рідин організму, окуляри (здатні захистити від аерозолів з усіх боків)
Засоби для потужного захисту	Противірусні респіратори або респіратори типу «пелюстка» для захисту від поширення вірусу через інфекційні частинки: • фільтрувальна напівмаска (або одноразовий респіратор), де фільтр являє собою практично весь респіратор • еластомерний (багаторазовий) респіратор із вугільним фільтром • еластомерна (багаторазова) повнолицьова маска з вугільним фільтром • потужний респіратор для очищення повітря з вугільним фільтром
Клас захисту респіраторів	В американських респіраторах літера N означає, що вони не стійкі до впливу масел (масляного аерозолів), R – витримує контакт, P – стійкий
Наслідки для коронавірусу	Вірус SARS має «оболонку», яка складається з ліпідів. Однак їхня кількість у крихітних частинках вірусу надзвичайно мала і не здатна влізти на фільтр у респіраторі серії N
Категорії ефективності фільтра	Маркування N95, N99 та N100 означає, що респіратор захищає від 95, 99 і 99,97% дрібних частинок діаметром 0,3 мкм відповідно
Стратегії ефективності	Перевірка придатності та навчання кожного медичного працівника користуватися, обслуговувати та доглядати за респіратором
Додаткові стратегії	Належна вентиляція Дезінфекція

Адаптовано за A. Qureshi et al., 2020

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Повторне тестування може знадобитися через низьку якість зразків, їхню обмежену кількість у пацієнта, неприйнятний час збору секрету (надто рано чи пізно) під час перебігу інфекції тощо.

Особі з гострим інсультом можуть бути безсимптомними носіями вірусу, або ж хвороба перебігає у продромальному періоді. Також першим проявом у таких пацієнтів може бути неврологічний дефіцит. Час між поширенням інфекції та початком симптомів коливається від 2 до 14 днів (Lauerg et al., 2020). Вірусне навантаження в осіб із/без симптомів COVID-19 є зіставним, що підкреслює однакову можливість поширення інфекції від безсимптомних пацієнтів або хворих із мінімальними проявами симптомів (Zou et al., 2020). Наявність окремих неврологічних симптомів у хворого на COVID-19, таких як сплутаність свідомості (8%), головний біль (8-13%) та запаморочення (17%), може вказувати на необхідність проведення обстеження із приводу інсульту (Mao et al., 2020).

Висновки та практична значущість

1. У пацієнтів, інфікованих коронавірусом SARS-CoV-2, може розвинутися інсульт після встановлення діагнозу COVID-19. Така послідовність подій відповідає виникненню гострого інсульту, який спостерігається на тлі інших інфекцій дихальних шляхів.

2. Наявність COVID-19 навряд чи можна підтвердити або виключити за допомогою лабораторного обстеження на етапі первинної оцінки в осіб із гострим інсультом. Отже, при обстеженні хворого після інсульту із клінічною підозрою на інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 слід припускати наявність у нього COVID-19.

3. Існує ймовірність того, що пацієнти з гострим інсультом можуть мати недиагностовану інфекцію коронавірусом SARS-CoV-2 за низки причин:

- відповідний скринінг був неможливий через неповний анамнез пацієнта, наявність неврологічного дефіциту, пов'язаного з інсультом, та відсутність родичів;
- пацієнти мали інфекцію COVID-19 у продромальному періоді;
- хворий був безсимптомним носієм.

4. Якщо у пацієнта після перенесеного інсульту є підозра на COVID-19, може бути корисною візуалізація легень за допомогою КТ грудної клітки та/або рентгенограми для виявлення аномальних змін, що свідчать про інфікування.

Ризик інфікування при обстеженні пацієнтів із COVID-19 після гострого інсульту**Узагальнення даних**

Доступні дані показують, що вірус SARS-CoV-2 може бути наявним у повітряно-крапельній зависі частинок до 3 год (van Doremalen et al., 2020). Однак їхню роль у поширенні інфекції досі не визначено. Стандартні хірургічні маски можуть виявитися неефективними для забезпечення захисту, адже не призначені для щільного прилягання до обличчя та фільтрування інфекційних частинок. У 2003 р. застосування захисних масок, рукавичок, халатів та миття рук було ефективним у запобіганні внутрішньолікарняному поширенню важкого гострого респіраторного синдрому (Seto et al., 2003).

У настанові Кампанії за виживання пацієнтів при сепсисі, застосовуваній при лікуванні тяжкохворих на COVID-19, медичним працівникам, які доглядають пацієнтів без штучної вентиляції легень (ШВЛ) та виконують процедури, що не супроводжуються утворенням аерозолів, при застосуванні ШВЛ (закрита циркуляція), рекомендовано щонайменше надягати захисну маску (Alhazzani et al., 2020). Ризик тяжкої інфекції COVID-19 може бути вищим у медичних працівників похилого віку або із супутніми патологіями, зокрема серцево-судинними хворобами, ЦД, АГ, хронічним захворюванням легень або нирок, раком тощо (Zhou et al., 2020; Wu, McGoogan, 2020).

Технологія Telestroke є унікальною для оцінки стану пацієнта з гострим інсультом, яку можна здійснити віддалено (Silva, Schwamm, 2012; Agarwal et al., 2014). Ця методика продемонструвала еквівалентність приліжковій оцінці для негайного визначення тяжкості стану за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я (NIHSS), а також необхідності внутрішньовенного (в/в) введення комбінованого тканинного активатора плазміногену (rt-PA) та/або тромболіти. Крім того, доступним варіантом швидкої клінічної

оцінки стану пацієнтів із гострим інсультом є спеціальний застосунок для смартфонів (Martins et al., 2020).

Висновки та практична значущість

1. Члени інсультної команди повинні дотримуватися основних принципів, що спрямовані на запобігання інфікуванню при контакті з хворим, зокрема дотримуватися відстані 2 м (якщо протилежне не є абсолютно необхідним) та використовувати захисні маски, рукавички, халати, мити руки тощо. Чи потрібне застосування респіраторів для фільтрування твердих частинок, може залежати від доступності, політики медичного закладу та регіональної поширеності інфекції COVID-19.

2. Інсультна бригада, яка проводить обстеження пацієнта після перенесеного інсульту, повинна включати мінімальну кількість осіб, а тим, хто відповідає критеріям високого ризику інфікування COVID-19, не варто брати участі в цьому процесі.

3. Для запобігання інфікуванню COVID-19 бажано не перебувати в одному приміщенні з пацієнтом після інсульту, щодо якого є підозра на інфікування вірусом SARS-CoV-2 (або діагноз підтверджений).

4. Використання технології Telestroke може бути максимально ефективним у такій ситуації. У разі її недоступності в медичному закладі слід розглянути можливість придбання додатків для смартфонів.

Необхідність дотримання санітарних норм**Узагальнення даних**

Через централізоване кондиціонування повітря вірусні частинки можуть рециркулювати від хворих на COVID-19 до неінфікованих осіб та медичних працівників (Lu et al., 2020). Крім того, SARS-CoV-2 виявлено у зразках калу інфікованих пацієнтів (Wu et al., 2020). Наявність вірусної РНК SARS-CoV-2 встановлено у зразках, узятих з поверхонь особистих речей, як-от спірометр, пульсоксиметр, назальна канюля, ноутбук, окуляри для читання тощо; поверхню приміщення, зокрема туалетів, а також приліжкових тумбочок та ліжок, підвішок тощо (Santarpia et al., 2020).

Висновки та практична значущість

1. Щоб уникнути поширення вірусу в медичному закладі, доцільно створити «зелений» коридор (включно з кабінетами для консультацій, проведення КТ, магнітно-резонансної томографії [МРТ] та ангіографії), який буде відокремлений від потенційно небезпечного відділення інтенсивної терапії (ВІТ), для уникнення прямої взаємодії інсультної команди із хворими на COVID-19.

2. У випадку госпіталізації пацієнта з підтвердженим або підозрюваним коронавірусом, слід проводити дезінфекцію приміщення, в якому він має перебувати окремо від інших хворих.

Загальний план лікування хворого після гострого інсульту**Узагальнення даних**

В осіб після інсульту, інфікованих COVID-19, показник смертності є дуже високим (38%) (Li et al., 2020). Для порівняння, летальність серед госпіталізованих пацієнтів з інсультом у Китаї становила 1,5-2,3% при ішемічному та 2,3-3,2% – будь-якому типі інсульту (He et al., 2014). Тож клінічні наслідки у пацієнтів із COVID-19 значною мірою пов'язані з тяжкістю інфекції вірусом SARS-CoV-2. Частота летальних випадків серед госпіталізованих хворих на COVID-19 без інсульту коливається від 22 до 45% (Ruan et al., 2020; Wu et al., 2020). Пацієнтів із COVID-19 та ризиком внутрішньолікарняної смертності можна ідентифікувати за допомогою таких факторів, як похилий вік, високий показник за шкалою оцінки органної недостатності (SOFA), серцево-судинній захворювання, вторинні інфекції, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре ураження нирок та лабораторні результати щодо лімфопенії, підвищених рівнів печінкових ферментів, С-реактивного білка, феритину, креатинінфосфокинази та D-димеру (Shi et al., 2020).

Отже, обстеження із приводу дисфункції інших органів із використанням перевірених методик, як-от шкала SOFA, є важливим для загального прогнозу та призначення відповідного лікування пацієнтам із гострим інсультом. За допомогою SOFA можна оцінити дихання (співвідношення PaO₂/FiO₂), коагуляцію (кількість тромбоцитів), активність печінкових ферментів (рівень білірубіну), неврологічну функцію, роботу серцево-судинної системи, нирок (вміст креатиніну в сироватці крові / діурез), наявність/відсутність сепсису. У пацієнтів з органною недостатністю всіх

шести проаналізованих органів та сепсисом показник смертності становить 91,3%, а за її відсутності – 3,2% (Mogeno et al., 1999).

Висновки та практична значущість

Необхідно визнати наявність високого рівня смертності серед пацієнтів, інфікованих COVID-19, які мають поліорганну недостатність, і навряд чи інтенсивне лікування інсульту матиме вплив у цій клінічній ситуації. Оцінка ступеня органної недостатності за допомогою шкали SOFA може допомогти у визначенні загальної парадигми надання медичної допомоги особам із гострим інсультом відповідно до очікуваного прогнозу на додаток до факторів, пов'язаних з інсультом.

Нейроваскулярні процедури візуалізації**Узагальнення даних**

Поточні рекомендації щодо лікування гострого інсульту вказують на те, що у всіх пацієнтів із підозрою на інсульт слід виконати візуалізацію мозку (неконтрастну КТ) після прибуття до лікарні, бажано протягом 20 хв після госпіталізації до ВІТ (Powers et al., 2019). Хворим, яким, імовірно, буде проведено механічну тромбектомію (МТ), може знадобитися КТ-ангіографія. У пацієнтів без ниркової недостатності в анамнезі доцільно здійснювати контрастну візуалізацію для визначення концентрації креатиніну в сироватці крові. Як інфекція COVID-19, так і інсульт пов'язані з високим ризиком розвитку ниркової недостатності, а у разі їхнього поєднання цей показник, ще вищий (Yichun et al., 2020). Варто зазначити, що вплив контрастної рідини при виконанні КТ-ангіографії та перфузійної КТ може спричинити гостре ураження нирок (ГУН) у пацієнта з COVID-19, що має ризик розвитку даної патології; при цьому ймовірність летального наслідку зростає.

Для виконання нейроваскулярної візуалізації використовують ізолятори на принципі негативного тиску. Під час цієї процедури можна також провести КТ грудної клітки для виявлення аномальних змін, які можуть спостерігатися у 82% пацієнтів із COVID-19 на момент госпіталізації.

Висновки та практична значущість

1. У пацієнтів із COVID-19 наявна досить висока частота ниркової недостатності з подальшим розвитком ГУН. Ниркова недостатність та/або ГУН збільшують імовірність летальних наслідків у хворих на COVID-19 та осіб з інсультом. Доцільно також встановити наявність інших факторів ризику контрастної індукованої нефропатії у пацієнтів із вірусом SARS-CoV-2 перед введенням контрастної рідини під час КТ-ангіографії та/або перфузійної КТ, щоб визначити точне співвідношення користі й ризику.

2. Мета призначення КТ-ангіографії та перфузійної КТ полягає у відборі пацієнтів для проведення МТ. Ці процедури можна не виконувати, якщо МТ не розглядається через поганий стан хворого або побажання пацієнта/родичів.

3. Паралельну візуалізацію легень за допомогою КТ грудної клітки для виявлення аномальних змін, що свідчать про наявність інфікування COVID-19, може бути включено до початкових процедур візуалізації у пацієнтів із гострим інсультом. Є імовірність того, що ступінь ураження легень вплине на терапевтичні рішення при лікуванні гострого інсульту, включно з потребою в інтубації. Однак на ранній стадії COVID-19 КТ грудної клітки може бути доцільною.

4. Для виконання нейроваскулярної візуалізації у хворих на COVID-19 можна використовувати ізолятори на принципі негативного тиску.

Внутрішньовенний тромболізис**Узагальнення даних**

Використання rt-PA в/в рекомендоване для окремої популяції пацієнтів, здатних отримувати терапію протягом 3 год, а також ретельно відібраної групи хворих, яких можна лікувати протягом 3 та 4,5 год від появи симптомів або останніх очевидних проявів хвороби. В осіб із гострим ішемічним інсультом та інфекційним ендокардитом застосування в/в rt-PA є недоцільним через підвищений ризик внутрішньочерепних кроволивів (ВЧК) (Powers et al., 2019). При інфекції SARS-CoV-2 септична емболія не розвивається, але можлива наявність прокоагуляційного стану, подібного до сепсису. Пацієнти з сепсисом та системною запальною реакцією можуть мати гіпер- або гіпокоагуляцію (Muller et al., 2014).

У хворих на COVID-19 був виявлений лейкоцитоз (зі збільшенням кількості нейтрофілів, рівня С-реактивного білка (СРБ) та D-димеру. Попередні дослідження пацієнтів, не інфікованих вірусом SARS-CoV-2, продемонстрували тяжчий ступінь інвалідності, більшу ймовірність розвитку ВЧК та вищий рівень смертності в осіб після ішемічного інсульту з лейкоцитозом, підвищеним вмістом СРБ та D-димеру, які отримували rt-PA в/в (Yichun et al., 2020; Hsu et al., 2016).

На додачу, слід враховувати розвиток печінкової дисфункції, що проявляється підвищенням рівня трансаміназ у пацієнтів із COVID-19. При в/в введенні rt-PA піддається печінковому кліренсу, який може зменшуватися при ураженні печінки з потенційним зростанням цього сироваткового показника та ризику ВЧК. Тяжка дисфункція печінки може бути пов'язана з коагулопатією, супроводжуваною підвищенням протромбінового часу (ПЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та тромболопенією. Однак при гострому порушенні функції печінки є ймовірність розвитку протромботичного стану або коагулопатії, що не завжди ідентифікуються за допомогою показників ПЧ та МНВ (Stravitz et al., 2012). Тож застосування тромбоеластографу у приліжковому режимі допоможе визначити гемостатичні характеристики у пацієнтів із дисфункцією печінки та сепсисом (Harrison, 2018).

З'явок між низьким рівнем тромбоцитів, підвищенням ПЧ або активованим частковим тромбoplastиновим часом (АЧТЧ) та ризиком геморагічних ускладнень у пацієнтів із ішемічним інсультом, які отримують rt-PA в/в, до кінця не встановлений. У поточних рекомендаціях зазначено, що в/в введення rt-PA може розглядатися в індивідуальних випадках і є обґрунтованим у пацієнтів, які раніше отримували варфарин та мали МНВ 1,7 та/або ПЧ <15 с, а також осіб із нирковою недостатністю у термінальній стадії на гемодіалізі чи системним злоякісним новоутворенням за нормальних показників МНВ та АЧТЧ (Powers et al., 2019).

Висновки та практична значущість

1. Підвищена концентрація маркерів запалення та гіперкоагуляції, таких як лейкоцитоз, СРБ і D-димер, у пацієнтів із COVID-19 є велими поширеною. Жодне з цих відхилень лабораторних показників не є протипоказанням для в/в застосування rt-PA. Однак у дослідженнях за участю осіб із гострим ішемічним інсультом, але не інфікованих COVID-19 спостерігався вищий рівень інвалідності, посттромботичного ВЧК чи смертності.

2. У пацієнтів із COVID-19 може виникати дисфункція печінки (підвищення рівня трансаміназ) без коагулопатії (нормальний рівень ПЧ, МНВ, АЧТЧ, тромбодитів). Незважаючи на стурбованість із приводу порушення печінкового кліренсу rt-PA, даних, що свідчили б про вищий ризик або користь при в/в використанні rt-PA, бракує.

3. У хворих на інфекцію SARS-CoV-2 може розвиватися порушення функції печінки, що проявляється коагулопатією (підвищені показники ПЧ, МНВ, АЧТЧ або зменшення кількості тромбоцитів). У рекомендаціях визначені певні порогові значення ПЧ, МНВ, АЧТЧ або зниженого рівня тромбоцитів, хоча існує неоднозначність щодо цих параметрів, пов'язаних із вищим ризиком або користю при в/в введенні rt-PA.

4. У осіб із сепсисом та дисфункцією печінки можна розглянути проведення додаткових тестів, як-от тромбоеластографія та визначення концентрації D-димеру в сироватці крові. У пацієнтів із COVID-19 та ураженням інших органів перед в/в введенням rt-PA доцільною є детальна коагулограма для оцінки співвідношення користі й ризику.

Механічна тромбектомія

Узагальнення даних

У поточній настанові рекомендовано виконувати МТ стент-ретривером у дорослих пацієнтів із ішемічним інсультом, спричиненим оклюзією внутрішньої сонної артерії або проксимальною оклюзією середньої мозкової артерії (визначено за допомогою КТ-ангіографії), які мають показник ≥ 6 балів за NIHSS, не мають значних ішемічних змін на КТ та можуть отримувати лікування протягом 6 год із моменту появи симптомів. МТ доцільно виконувати окремим хворим, що перенесли гострий інсульт, у період між 6-ю і 16-ю годинами від останньої зафіксованої нормалізації стану. Також процедура вважається обґрунтованою в пацієнтів із гострим інсультом,

відібраних за індивідуальними характеристиками, в період між 6-ю та 24-ю годинами від останньої зафіксованої нормалізації стану, але потрібне проведення перфузійної КТ або МРТ для виявлення потенційно відновлюваної тканини (Powers et al., 2019).

Під час пандемії COVID-19 при веденні пацієнтів з інсультом та підозрюваною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 виникають труднощі, адже хворих неможливо швидко перевести із ВІТ або з-за меж лікарні в ангіографічний кабінет. Цей процес може потребувати спеціального обладнання та персоналу, що затулює виконання процедури (Froehler et al., 2017; van Veenendaal et al., 2018). Через очікувані проблеми особам після гострого інсульту рекомендоване в/в введення rt-PA в ізоляційному приміщенні, а не череззкірне коронарне втручання (Welt et al., 2020; Zeng et al., 2020).

Висновки та практична значущість

1. Слід враховувати труднощі при переміщенні хворих із підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 між кабінетами лікарні або з-за її меж та сприяти ранньому виявленню інфекції з метою зменшення поширення.

2. З огляду на труднощі, пов'язані з виконанням інвазивних процедур у пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, необхідне запровадження суворих вимог щодо відбору осіб із гострим ішемічним інсультом для проведення МТ. Незважаючи на те що рішення слід приймати в кожному конкретному випадку, найбільш сприятливі результати очікуються у хворих, які відповідають критеріям включення, що використовуються у клінічних випробуваннях, а також коли процедури можуть бути розпочаті та проведені швидко.

3. У кандидатів для виконання МТ процедуру слід розпочинати припускаючи, що у них є COVID-19, із застосуванням відповідних запобіжних заходів для уникнення можливих затримок.

4. У світлі введених обмежень щодо візитів відвідувачів до лікарні для отримання інформованої згоди на проведення процедури може бути розглянуте запровадження віддаленої електронної версії.

Інтубація та штучна вентиляція легень

Узагальнення даних

У сучасних рекомендаціях зазначено, що загальну або місцеву анестезію слід обирати на основі індивідуальних факторів ризику пацієнта, технічних аспектів процедури та інших клінічних характеристик (Powers et al., 2019). Приблизно 28-38% осіб із гострим ішемічним інсультом (до пандемії COVID-19) при проведенні МТ потребували застосування загальної анестезії через високий ступінь тяжкості інсульту, порушення функції дихання, свідомості або неможливість виконувати необхідні дії (Emiru et al., 2014). Ориєнтовно 6-14% хворих після гострого ішемічного інсульту під час МТ потребували позапланової інтубації через виразу агітацію, аліне після болусної сесії та дихальну недостатність (Schonenberger et al., 2015).

Пацієнти із COVID-19 можуть мати вищий ризик інтубації через дихальну недостатність, при цьому майже у 20% спостерігається її гіпоксична форма (Wu, McGoogan, 2020). При розгляді питання щодо проведення інтубації у хворих із граничним значенням функції дихання необхідно встановити низький поріг тиску, щоб уникнути екстреної інтубації та знизити ризик поширення інфекції шляхом здійснення штучної вентиляції легень за замкнутим контуром (Welt et al., 2020).

Висновки та практична значущість

1. У пацієнтів із COVID-19, відібраних для проведення МТ, перед початком інтубації, ШВЛ та загальної анестезії може знадобитися встановлення низького порогу тиску, щоб знизити ризик несприятливих наслідків.

2. Під час інтубації може бути отриманий трахеобронхіальний секрет для підтвердження наявності/відсутності COVID-19.

Терміни інтубації та штучної вентиляції легень

Узагальнення даних

Ендотрахеальна інтубація, відкрите відсмоктування секрету дихальних шляхів, небулайзерна терапія, ручна вентиляція перед інтубацією, розміщення пацієнта у положенні лежачи та неінвазивна вентиляція з позитивним тиском – усі ці процедури супроводжуються утворенням аерозолів, що підвищує ризик інфікування медичних працівників SARS-CoV-2 (Tan et al., 2012). Тому рекомендовано проводити інтубацію у приміщенні з негативним тиском з ларингоскопією при залученні

медичної бригади із 2-4 осіб у спеціальних захисних костюмах за мінімальної кількості спроб, щоб скоротити тривалість впливу на пацієнта (Verbeek et al., 2003; Alhazzani et al., 2020).

Висновки та практична значущість

Низка процедур інтубації та ШВЛ супроводжуються утворенням аерозолів, що збільшує ймовірність поширення інфекції COVID-19. Тому їх слід проводити у найбільш оптимальних умовах, що може бути неможливо в ангіографічному кабінеті. Ймовірно, інтубацію та ШВЛ краще виконувати до проведення ангіографії.

Ризики, пов'язані з інтубацією та загальною анестезією

Узагальнення даних

За даними досліджень, значна частка пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримували загальну анестезію через наявність інфекції COVID-19, при проведенні МТ мали високий ризик інвалідності, респіраторних ускладнень (пневмонія та тривала ШВЛ) (Emiru et al., 2014). Причинами зростання серед хворих інвалідності або смертності, асоційованих із загальною анестезією, були внутрішньоопераційна гіпотензія та гіпокапія у зв'язку з гіпервентиляцією під час інтубації (Rasmussen et al., 2020; Curley et al., 2010). У пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 може спостерігатися вищий ризик гіпотонії через гіповолемію (зменшення споживання рідини, підвищення температури, тахіпное), сепсису або поліорганної недостатності.

У трьох рандомізованих клінічних випробуваннях при використанні строгих параметрів протоколу інтубації/анестезії ризик інвалідації або смерті знижувався до показників, порівнянних із такими при місцевій анестезії (Schonenberger et al., 2016; Simonsen et al., 2018; Lowhagen Henden et al., 2017). У всіх випадках застосовували анестетики короткої дії, були попередньо визначені цільові рівні артеріального тиску, а за розвитку гіпотонії під час інтубації використовували вазопресори в/в.

Висновки та практична значущість

Таким чином, у пацієнтів, які потребують проведення інтубації та ШВЛ перед МТ, особливо у підозрюваної чи підтвердженої інфекції COVID-19, слід застосовувати строгі значення систолічного або середнього артеріального тиску та CO_2 у кінці видиху для зменшення ризику інвалідації або летальних наслідків.

Застосування АСК, гепарину та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

Узагальнення даних

Особам, що перенесли малий ішемічний інсульт / ТІА, рекомендоване переральне приймання АСК або комбінації АСК та клопидогрелю – негайно або ж через 24 год у разі отримання в/в rt-PA (Powers et al., 2019). Питання, що є ефективнішим у хворих з інсультом і COVID-19 – антикоагулянти чи антиагреганти, потребує ретельнішого розгляду. При сепсисі ліпополісахарид викликає прокоагулянтний стан через залежний від коагуляції шлях тканинного фактора, виразність якого знижується при використанні гепарину та ґрудину, але не АСК (Pernerstorfer et al., 2000). У пацієнтів з інфекціями спостерігається гіперактивність тромбоцитів через АДФ-сигналінг. Також лишається незрозумілим, чи мають переваги антагоністи рецепторів P2Y₁₂, як-от клопидогрелю або тікагрелору, у таких клінічних умовах (Kullaya et al., 2018).

Висновки та практична значущість

1. Відповідно до наявних даних, за можливості слід уникати призначення антитромбоцитарних препаратів протягом перших 24 год після в/в введення rt-PA та застосування МТ у пацієнтів з інсультом і підозрюваною або підтвердженою інфекцією COVID-19 до визначення точного ризику.

2. В осіб із гострим ішемічним інсультом та підозрюваною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не отримують в/в введення rt-PA та/або МТ, можна розглянути застосування моно- чи подвійної анти-тромбоцитарної терапії. Клінічних даних щодо переваг одного антитромбоцитарного засобу над іншим у межах вторинної профілактики ішемічного інсульту в таких пацієнтів бракує.

Підготувала **Олена Коробка**

Діагностика та лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

Гострий ішемічний інсульт є однією із пріоритетних проблем у галузі охорони здоров'я. Наріжним каменем ефективної медичної допомоги при інсульті нині лишається своєчасне реперфузійне лікування. При веденні осіб після інсульту важливими є раннє розпізнавання симптомів, скерування до відповідного медичного центру, ефективна оцінка та належні терапевтичні заходи з боку інсультної бригади. R. Hurford et al. на основі огляду досліджень підготували рекомендації щодо діагностики й лікування гострого ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки (ТІА) на допомогу неврологам-практикам. Матеріал опублікований у виданні *Practical Neurology* (2020; 20: 306-318).

Серед провідних причин смерті та неврологічної непрацездатності дорослих представників населення Великої Британії інсульт посідає четверте та перше місця відповідно (Stroke Association, 2018). Пов'язане з цим соціально-економічне навантаження є величезним. Тож інсульт – одне з основних захворювань, що знаходяться під прицільною увагою Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS).

Мета лікування пацієнтів з інсультом – досягти поліпшення стану за допомогою внутрішньовенного тромболізування (ВВТ) та/або ендovasкулярної тромбектомії (ЕВТ) відповідно до індивідуальних особливостей хворих. Усі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо раннього погіршення неврологічного стану та запобігання вторинних ускладнень. Своєчасне дослідження механізму інсульту дозволяє розпочати вторинне профілактичне лікування. Майбутні цілі включають поліпшення доступності ЕВТ, використання вдосконалених методів візуалізації для розширення терапевтичних вікон

та розробку нейропротекторних засобів для запобігання вторинному ураженню нейронів.

Організація медичної допомоги особам з інсультом

Початок застосування рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (tPA) для проведення системного ВВТ при гострому ішемічному інсульті потребував запровадження значних змін в організації лікування інсульту. Поява формулювання «час – це мозок» (time is brain), яке підкреслює, що нервова тканина людини швидко руйнується в міру прогресування інсульту, сприяла розробці ефективних інструментів, як, наприклад, простий, але надійний тест для діагностування інсульту в домашніх умовах «Обличчя, рука, мова, час» (FAST) (Wolters et al., 2015).

Організація надання медичної допомоги при інсульті залежить від географічних чинників, але основні терапевтичні правила й заходи є загальними, зокрема у Великій Британії. Скерування пацієнтів, яким показано ЕВТ, до спеціального інсультного центру може підвищити ймовірність сприятливого результату, навіть якщо інші медичні заклади знаходяться ближче. У центрах первинної допомоги при інсульті зазвичай ініціюють процедуру ВВТ, а також переводять кандидатів для проведення ЕВТ до центру комплексного лікування інсульту (Milne et al., 2017). Сільські лікарні без інсультної бригади можуть зв'язуватися з міськими закладами за допомогою засобів телемедицини (Hurford, Tyrrell, 2013; Meyer et al., 2008). Ключовим аспектом будь-якої моделі догляду хворих після інсульту є те, що вони мають нагоду без затримки отримати консультацію з фахівцем, доступ до нейровізуалізації, медичну допомогу в інсультному відділенні тощо.

Слід зауважити, що поки у пацієнта зберігаються симптоми, без належного обстеження неможливо встановити характер події – чи це ТІА, чи інсульт. Особи із завершеною ТІА (усунення симптомів протягом 24 год) або малим, неінвалідизувальним інсультом потребують негайного дослідження патогенетичного механізму та вторинного профілактичного лікування (NICE, 2019).

Діагностика Збір анамнезу

Як відомо, анамнез має вирішальне значення при встановленні діагнозу. В умовах гострого інсульту клінічні деталі є дуже важливими (зокрема, повідомлення членами сім'ї або свідками події). Раннє визначення того, чи перебуває пацієнт у терапевтичному вікні для проведення реперфузійного лікування, задає темп для подальших досліджень.

Також необхідно зафіксувати час появи симптомів інсульту, та як швидко вони розвинулися. Симптоми інсульту зазвичай раптові, хоча є винятки – переривчасті прояви синдрому предикторів капсулярного інсульту або продромальні симптоми оклюзії базиллярної артерії мозку. Ступінь тяжкості в перші години після інсульту часто варіює, і за початковим поліпшенням може відбуватися погіршення стану, особливо при оклюзії внутрішньочерепних судин.

Короткий аналіз історії хвороби пацієнта, особливо судинних чинників ризику, впливає на процес постановки діагнозу. Фактори ризику, пов'язані з ішемічним інсультом, включають куріння, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, цукровий діабет, захворювання серця та периферичних судин, зловживання психоактивними речовинами. Наявність стенозу сонної артерії або фібриляції передсердь в анамнезі може допомогти у встановленні діагнозу (Hankey, 2017). З'ясування переліку раніше застосовуваних ліків буде корисним для визначення ймовірних коморбідних захворювань, факторів ризику розвитку інсульту, а також того, чи приймає пацієнт пероральні антикоагулянти, що є потенційним протипоказанням для проведення тромболізування.

Є низка станів, які можуть маскуватися під інсульт. На них припадає щонайменше 20-25% гострих проявів, тому важливо проаналізувати анамнез хворого для можливого виявлення їх у минулому. За даними дослідження L.M. Gibson та W. Whiteley (2013), найпоширенішими були судоми, синкопе, сепсис, мігрень та пухлини мозку. Помилки в діагностуванні інсультів у вертебробазиллярному басейні трапляються втричі частіше,

ніж у каротидному, оскільки перші часто проявляються неспецифічними ізолюваними симптомами, зокрема запамороченням або головним болем (Banerjee et al., 2018).

Обстеження пацієнта

Необхідно негайно оглянути пацієнта з інсультом, при цьому зосередитися на рівні свідомості, відхиленні голови та/або поглядю, цілеспрямованості рухів тощо. Початковий скринінг стану дихальних шляхів, дихання, кровообігу й життєво важливих функцій дозволить перевірити стан серцево-судинної системи та можливість проведення ду-plexного сканування.

До 80% пацієнтів із гострим ішемічним інсультом мають підвищений артеріальний тиск (АТ), зокрема систолічний ≥ 140 мм рт. ст., який спонтанно нормалізується протягом наступних тижнів, але пов'язаний із гіршими результатами як при ішемічному інсульті, так і внутрішньомозковому кроволиві (ВМК) (Qureshi et al., 2007; Toyoda et al., 2006; McManus, Liebeskind, 2016). Причина минулої постінсультної гіпертензії невідома, але потенційні механізми включають порушення церебральної авторегуляції або неінсультні причини, такі як затримання сечі та психологічний стрес (Fischer, Rothwell, 2011).

Необхідно провести ретельне сфокусоване, ніж розширене неврологічне обстеження, щоб ідентифікувати зону судинного ураження, а також кількісно оцінити фізичні порушення за допомогою шкали тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Обмеження для клінічного обстеження при надгострому клінічному стані включають ознаки незрілості фізичних функцій (як-от гіпертонус або жавві рефлекси). Пацієнти з ажитацією або дисфазією мають перебувати під пильною увагою при оцінці парезу кінцівок, рухів очей або полів зору.

NIHSS є найчастіше використовуваною шкалою оцінки неврологічного дефіциту, застосування якої потребує небагато часу (≤ 10 хв) (Brott et al., 1989). Вона може слугувати для моніторингу тяжкості та виявлення неврологічних порушень, відбору пацієнтів для реперфузійної терапії тощо. Обмеження методу включають недостатню оцінку уражень недомінуючої півкулі мозку, представлених апраксією або анозогнозією, а також низьку чутливість до порушень кровообігу в вертебробазиллярному басейні (Lyden et al., 2004; Sato et al., 2008).

Швидке розпізнавання типу інсульту підвищує достовірність діагнозу та сприяє ефективному неврологічному обстеженню. Ураження великої кровоносної судини свідчать про атероємболічну першопричину події, тоді як лакунарний інфаркт пов'язаний з ураженням дрібних судин мозку. За лакунарного інфаркту наявні контралатеральні моторні, сенсорні або сенсомоторні порушення, синдром «дизартрії / незграбної кисті» (природа якого також може бути кортикальною) та атаксичний геміпарез.

Для оцінки стану пацієнтів із гострим вестибулярним синдромом часто використовують триступеневий протокол HINTS: Head-Impulse (тест імпульсного руху голови) – Nystagmus (оцінка ністагму) – Test-of-Skew (тест на визначення косої девіації), призначений для діагностування «біля ліжка хворого». Цей метод має високу чутливість (100%) та специфічність (96%) і потребує близько 1 хв (Kattah et al., 2009; Krishnan et al., 2019). Оскільки позитивне прогностичне значення окремого тесту імпульсного руху голови (що передбачає наявність однобічної периферичної вестибулопатії) становить лише 69%, його результати слід тлумачити з обережністю (Wren et al., 2009).

Методи дослідження Візуалізація

Швидку нейровізуалізацію доцільно проводити у пацієнтів із гострим інсультом. У рекомендаціях Американської асоціації з вивчення інсульту (ASA) йдеться про те, що єдиним необхідним попереднім дослідженням має бути визначення рівня глюкози в капілярній крові (Jauch et al., 2013). Введення внутрішньовенної (в/в) канюли часто потрібне для візуалізації контрастної речовини або перфузії та дозволяє одночасно отримати кров для аналізу. Зазвичай це передбачає перевірку на наявність інфекцій, функції нирок та, якщо пацієнт приймає антикоагулянти, аналіз скринінгової коагулограми.

Нейровізуалізацію при надгострому інсульті продовжують проводити здебільшого на основі даних КТ (Brazzelli et al., 2013). Неконтрастна КТ голови – швидкий, чутливий та економічно вигідний метод для виключення внутрішньочерепного кроволиву (ВЧК); зазвичай його достатньо для прийняття рішення щодо тромболізування (Wardlaw et al., 2004). Однак КТ має набагато нижчу чутливість та специфічність стосовно гострої шемії.

Модель надання медичної допомоги пацієнтам із ТІА / малим інсультом

Усі пацієнти із підозрою на ТІА або неінвалідизувальний інсульт мають звернутися / бути скерувані до фахівця протягом 24 год. Особам із підозрою на ТІА слід негайно прийняти 300 мг ацетилсалicyлової кислоти (АСК) при зверненні до клініки та перед застосуванням методу нейровізуалізації (NICE, 2019).

Обстеження включає такі терапевтичні заходи:

- лабораторні дослідження – загальний аналіз крові, аналіз крові на вміст сечовини й електролітів; оцінка функціонального стану печінки; визначення вмісту С-реактивного білка, глікованого гемоглобіну; оцінка показників ліпідограма, скринінгової коагулограми;
- електрокардіографія у 12 відведень;
- нейровізуалізація – часто комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку без контрастування; в останніх рекомендаціях йдеться про доцільність проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) того ж дня, включно із використанням дифузійно-зв'язаної візуалізації (ДЗВ) та методик, чутливих до руху крові (зокрема візуалізації з градієнтами ехосигналами та зв'язаної за чутливістю) (NICE, 2019).

- дуплексна ультразвукова доплерографія каротидної артерії або КТ/МР-ангіографія у разі доступності.

Лікування:

1. Антитромбоцитарна терапія:
 - при ТІА високого ризику (≥ 4 балів відповідно до шкали ABCD₂ – клінічного інструменту для швидкого визначення раннього ризику інсульту протягом перших 2, 7 та 90 днів після епізоду) або малому інсульті – подвійна антитромбоцитарна терапія протягом 21 дня (навантажувальна доза клопидогрелю 300 мг + 75 мг АСК, надалі 75 мг АСК + 75 мг клопидогрелю щодня), а потім приймання клопидогрелю по 75 мг щодня впродовж життя (Prasad et al., 2018);
 - при ТІА низького ризику – навантажувальна доза АСК 300 мг із подальшим застосуванням 75 мг щодня або навантажувальна доза клопидогрелю 300 мг із подальшим прийманням 75 мг щодня.
2. Високотензивна статинотерапія (наприклад, аторвастатинум у дозі 80 мг на ніч).
3. Антигіпертензивне лікування у разі потреби.
4. Спостереження у лікаря через місяць.

Відповідно до рекомендацій щодо модифікації способу життя, не варто сідати за кермо автомобіля протягом одного місяця з дати епізоду. Якщо немає залишкових симптомів або спостерігається майже повне відновлення, можна повернутися до водіння. Якщо залишкові прояви зберігаються (особливо геміанопсія, гемінеглект), ймовірно, знадобиться додаткове обстеження, перш ніж можна буде керувати автомобілем. Окрім того, слід відмовитися від куріння, контролювати вагу, збільшити щоденну фізичну активність і зменшити споживання солі за потреби.

Ступінь пошкодження паренхіми можна визначити за допомогою 10-пунктової шкали ASPECTS (програми Alberta для оцінки ранніх ішемічних змін на КТ при інсульті головного мозку) (Barber et al., 2000).

Мультимодальна КТ-візуалізація включає КТ-перфузію та/або КТ-ангіографію, а також неконтрастну КТ із метою полегшення вибору кандидатів для реперфузійної терапії. Швидку мультимодальну КТ можна виконувати під час лікування гострого інсульту. В інсультних центрах мають бути наявні чіткі протоколи із зазначенням клінічних умов для проведення процедур, щоб запобігти затриманню призначення tPA (Salottolo et al., 2011).

Слід терміново виконати КТ-ангіографію шийних та інтракраніальних судин у разі підозри на оклюзію великої внутрішньочерепної артерії. Остання є маркером поганого прогнозу при малому інсульті й TIA (Salottolo et al., 2011). До того ж спостережні дані свідчать про те, що для пацієнтів з оклюзією інтракраніальної великої артерії, але без інвалідизувальних симптомів може виявитися корисним тромболізіс (Heldner et al., 2015).

МРТ має набагато більшу чутливість щодо ішемії, ніж КТ, особливо у випадку малого інсульту, коли є можливість передбачити погані коротко- та довгострокові результати (Hurford et al., 2019). Крім того, порівняння різних послідовностей дозволяє встановити приблизний час з моменту початку події (Vilela, Rowley, 2017).

Принципи лікування гострого інсульту

Основна мета лікування при гострому ішемічному інсульті – врятувати ішемізовану, але життєздатну тканину мозку шляхом реканалізації закупорених мозкових артерій та реперфузії ішемічної напівтілі (Astrup et al., 1981). Залежний від часу ефект реперфузійної терапії («час – це мозок») відображає патофізіологічний стан колатерального кровообігу в пацієнтів протягом декількох годин (Saver, 2006). На рисунку відображений структурований підхід до проведення реперфузійної терапії при гострому інсульті.

Пацієнтам зі значним підвищенням АТ (систолический АТ ≥ 185 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 110 мм рт. ст.) тромболізіс не рекомендований. Такі хворі можуть потребувати призначення антигіпертензивної терапії в/в препаратами (наприклад, лабеталолом або тринітрату гліцеріолом). Однак бракує доказів того, що зниження АТ у даному клінічному контексті допомагає поліпшити ситуацію. За останніми даними, виявлений складний взаємозв'язок реперфузії, АТ та наслідків для пацієнта; зокрема є свідчення, що зниження АТ перед реперфузійним лікуванням може бути недоцільним (Hong et al., 2019).

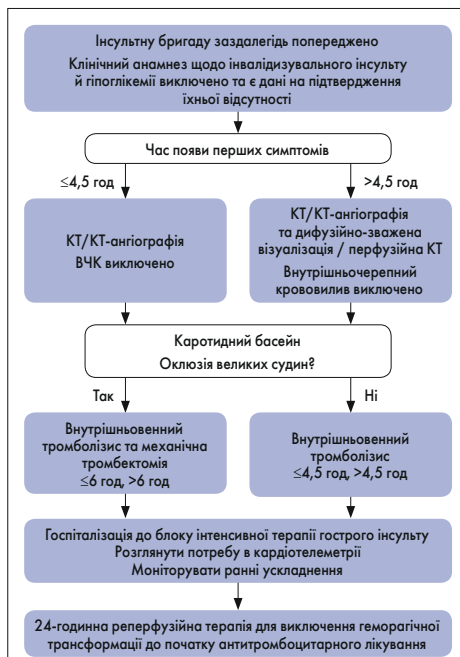
Стратегії застосування екстреної реперфузії Внутрішньочерепний тромболізіс

Тканинний активатор плазміногену розщеплює його на поверхні тромбів, при цьому утворюється плазмін, потужний ендогенний фібринолітичний фермент (Medcalf, Davis, 2012). Застосування tPA (альтеплази) в/в поліпшує функціональні результати при гострому ішемічному інсульті у разі застосування не пізніше ніж упродовж 4,5 год після появи симптомів (NICE, 2019; Hache et al., 2008). Відносна користь tPA не залежить від вихідної тяжкості інсульту або віку хворого (Emberson et al., 2014; Lansberg et al., 2009).

У британських рекомендаціях зазначено, що в усіх пацієнтів з інвалідизувальними симптомами слід розглядати можливість використання tPA протягом 3 год із моменту виникнення симптомів та до 4,5 год – в осіб віком до 80 років. Через 4,5-6 год після епізоду рішення щодо лікування слід приймати індивідуально. При цьому варто враховувати, що переваги є меншими, ніж при більш ранній терапії, але ризик гіршого клінічного наслідку, включно зі смертю, не зростає (Wardlaw et al., 2012). На даний час існує мало доказів на підтвердження користі тромболізісу в пацієнтів із неінвалідизувальним ішемічним інсульту (Khatiri et al., 2018). Симптоматичний ВМК є найнебезпечнішим побічним ефектом tPA. Проте крововилив, пов'язаний зі значним погіршенням неврологічного стану, спостерігається лише приблизно у 1,9% хворих, що отримали лікування (Seet, Rabinstein, 2012; Saver, 2007).

Асоційована з реперфузією геморагічна трансформація частіше зустрічається в осіб із великими інфарктами. Порушення неврологічних функцій після інфузії tPA є звичайним явищем, але переважно відображає початкове ішемічне пошкодження. При вивченні серії випадків було виявлено, що лише в 1 із 511 пацієнтів стан погіршився через ВМК під час інфузії tPA. Найбільше порушення функціонування, пов'язане із ВМК, відбулося після повної інфузії tPA та значною мірою асоціювалося з початковою ішемією, а не з ВМК (James et al., 2018). Погіршення стану хворих потребує термінового проведення повторної нейровізуалізації для з'ясування причини; інфузію tPA зазвичай призупиняють до отримання результатів.

Оролінгвальний ангіоневротичний набряк являє собою часте ускладнення лікування tPA. Більшість випадків є легкими та минають самостійно, але тяжкі, що виникають орієнтовно в 1% пацієнтів, потребують підтримання прохідності дихальних шляхів. Підвищений ризик розвитку цього стану мають хворі, які приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, або особи з ішемією



Рисунки. Реперфузійна терапія пацієнтів із гострим ішемічним інсульту

Адаптовано за R. Hurford et al., 2020

інсультної зони мозку (Hurford et al., 2015). В інсультних центрах мають бути розроблені відповідні протоколи для оцінки стану пацієнтів та термінового лікування ангіоневротичного набряку.

Ендоваскулярна тромбектомія

Незважаючи на загальну користь від tPA, у пацієнтів з оклюзією проксимального відділу великої внутрішньочерепної артерії наявні низькі показники реканалізації при тромболізісі, а ймовірність сприятливого результату становить 25% (Bhatia et al., 2010; Mishra et al., 2014). Переваги ЕВТ на додаток до оптимальної фармакотерапії були доведені у дев'ять рандомізованих дослідженнях порівняно з лише оптимальним медикаментозним лікуванням (включно з tPA в/в у більшості випадків) в осіб з оклюзією судин у каротидному басейні (Bracad et al., 2016; Muir et al., 2017; Khoury et al., 2017).

У рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019) зазначено, що ЕВТ слід проводити у пацієнтів з інвалідизувальним гострим ішемічним інсульту (≥ 6 балів за NIHSS) через ураження судин у каротидному басейні впродовж 6 год та вертебробазиллярному басейні до 24 год після появи симптомів. Хворі з нижчим показником за NIHSS, але функціональними симптомами невідзначності також можуть бути кандидатами для проведення процедури через високий ризик погіршення стану, пов'язаний з оклюзією великих судин (Mokin et al., 2019).

Користь ЕВТ значною мірою залежить від часу виконання (Saver et al., 2016). Так, у кількох клінічних випробуваннях мав місце сприятливий результат цієї процедури порівняно з медикаментозним лікуванням у хворих з оклюзією судин у каротидному басейні через більш ніж 6 год, однак дані було отримано за участю невеликої кількості пацієнтів (Jovin et al., 2015; Goyal et al., 2015; Evans et al., 2018). За результатами двох випробувань – DEFUSE3 і DAWN, терапевтичне вікно було ще більше розширене за допомогою КТ-перфузії або перфузійної ДЗВ: до 16 та 24 год відповідно (Albers et al., 2018; Nogueira et al., 2018). Було показано, що при застосуванні візуалізаційних методів можна відібрати кандидатів із достатнім колатеральним кровопостачанням для виконання ЕВТ із приводу оклюзії великих судин, що з високою ймовірністю матиме сприятливий результат.

Оптимальний режим анестезії під час процедури ЕВТ ще не визначений. Ретроспективні дані свідчать про те, що загальна анестезія може бути шкідливою (однак є ймовірність їхньої неоефективності через індивідуальні характеристики пацієнтів), тоді як в одноцентрових рандомізованих дослідженнях спостерігалися її нейтральні або позитивні ефекти (Davis et al., 2012; Zhang et al., 2019). Багатоцентрові рандомізовані випробування тривають (Evans et al., 2017).

Частота ускладнень, пов'язаних з ЕВТ, відповідає такій за інших екстрених процедур, а серйозні побічні явища трапляються рідко (Behme et al., 2014). Хоча несприятливі ефекти зустрічаються приблизно у 15% пацієнтів (включно зі спазмом судин, перфорацією або розшаруванням артерій, симптоматичним ВМК тощо), на клінічний результат це загалом не впливає (Balami et al., 2018).

Блок інтенсивної терапії гострого інсульту та ранні ускладнення

У рекомендаціях наголошено, що слід направляти всіх пацієнтів із гострим ішемічним інсульту безпосередньо до блоку інтенсивної терапії гострого інсульту (Behme et al., 2014). Ключові терапевтичні заходи передбачають застосування мультидисциплінарного підходу (як-от лого-, фізιο-, ерготерапія) та сестринський догляд (Paley et al., 2018; Vray et al., 2014). Основна мета та функції медичного персоналу інсультного блоку – запобігання розвитку повторних інсультів шляхом підтримання фізіологічного гомеостазу та моніторинг неврологічного статусу (Middleton et al., 2011). Також пацієнтові доцільно виконати приліжкову кардіотелеметрію, якщо фібриляцію передсердь не підтверджено.

Погіршення неврологічного стану після перенесеного інсульту потребує термінового проведення нейровізуалізації. Ранні неврологічні ускладнення включають рецидивну ішемію, набряк мозку або геморагічну трансформацію. Повторну візуалізацію мозку приблизно через 24 год після введення tPA слід виконати для отримання даних щодо частоти ВМК для перевірки ефективності лікування. Шийно-геморагічні ускладнення будуть виключені через 24 год, слід розпочати антитромбоцитарну терапію, зазвичай АСК у дозі 300 мг щодня протягом двох тижнів із подальшою монотерапією клопидогрелом упродовж життя.

Пацієнти з великим пікувальним інфарктом внаслідок гострої оклюзії проксимального відділу середньої мозкової або внутрішньої сонної артерії мають підвищений ризик розвитку злоякісного набряку мозку зі смертністю до 78% (Hache et al., 1996). Декомпресивна гемікраніектомія збільшує шанси на виживання, але у пацієнтів все одно нерідко має місце інвалідність високого ступеня внаслідок її проведення (Alexander et al., 2016). Незважаючи на це, після процедури більшість хворих оцінюють якість свого життя як задовільну (van Middelaar et al., 2015).

За даними сучасних досліджень, в оновлених рекомендаціях NICE (2019) верхню вікову межу для розгляду декомпресивної гемікраніектомії було скасовано. Поточні критерії прийнятності для її проведення такі:

- хірургічне втручання можна виконати через 48 год від початку інсульту;
- клінічні порушення, які вказують на розвиток інфаркту середньої мозкової артерії, при оцінці за шкалою NIHSS > 15 балів;
- зниження рівня свідомості (≥ 1 за NIHSS);
- інфаркт $\geq 50\%$ ділянки середньої мозкової артерії за даними КТ-сканування або об'єм інфаркту > 145 см³ при ДЗВ.

Висока частота розвитку дисфагії після інсульту є фактором ризику аспіраційної пневмонії та пов'язана зі збільшенням ступеня інвалідності й смертності (Martino et al., 2005). У рекомендаціях йдеться про доцільність оцінки функції ковтання у пацієнтів біля ліжка та відповідної адаптації перорального приймання для запобігання аспірації (NICE, 2019). Обсерваційні дані свідчать, що відстрочена оцінка функції ковтання асоційована з вищою ймовірністю аспіраційної пневмонії (Smith et al., 2018; Vray et al., 2017). Профілактика антибіотиками виявилася не-ефективною (Kalra et al., 2015).

Неамбулаторні пацієнти з ішемічним інсульту мають високий ризик тромбозу глибоких вен (Kelly et al., 2004). Профілактику шляхом застосування низькомолекулярного гепарину не рекомендовано через ймовірність геморагічної трансформації, хоча деякі дослідження не показали додаткового ризику (Sherman et al., 2007). Пристрої для переривчастого пневматичної компресії ефективні (порівняно з компресійним панчоахом) для зниження ризику тромбозу глибоких вен. Їх доцільно використовувати всім неамбулаторним хворим на інсульт.

Висновки

Інсульт чинить руйнівний вплив на життя пацієнтів, тож своєчасні дії фахівця значно зменшують тягар інвалідності та летальні випадки. Важливо розпізнати інсульт на догоспітальному етапі та направити хворого до спеціалізованого відділення для отримання належної медичної допомоги. Пацієнти з неінвалідизувальним інсульту або TIA мають бути обстежені протягом 24 год. Реперфузійна терапія шляхом проведення ВВТ та/або ЕВТ є високоефективним методом лікування, успішність результату якої залежить від часу. Всі хворі повинні проходити лікування у площі інтенсивної терапії гострого інсульту для моніторингу фізіологічних порушень, включно з набряком мозку, та вжиття відповідних заходів, а також оперативного обстеження, що дозволить розпочати вторинну профілактичну терапію.

Ведення пацієнтів з інсульту як галузь охорони здоров'я швидко розвивається, з'являються нові терапевтичні можливості, здатні змінити життя хворих після інсульту як основної причини неврологічної невідзначності. Оновлення методів діагностики та практичний досвід матимуть велике значення для неврологів.

Підготувала **Олена Коробка**

Хвороба Фабрі як специфічна причина інсульту в молодому віці

У кожного шостого пацієнта з інсультом він розвивається у віці від 18 до 50 років. При цьому в 15-40% випадків причина ішемічного інсульту в молодих осіб залишається невідомою. Хворобі Фабрі (ХФ) як одній із причин виникнення інсульту в молодому віці було присвячено вебінар, проведений 23 грудня 2020 року компанією ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Фактори ризику інсульту в молодих осіб



Завідувач кафедри нервових хвороб із курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, д. мед. н., професор **Сергій Петрович Московко** виступив із доповіддю на тему «Фактори ризику інсульту в молодих осіб». Так, основними чинниками ризику виникнення інсульту в молодому віці є атеросклероз, кардіоміоблізм, оклюзії судин, захворювання великих артерій, хвороба моямою, дисекція інтракраніальних артерій, еклампсія; гематологічні захворювання, як-то ХФ, гемоцистинурія, синдром MELAS; мігрень, ВІЛ-інфекція, вагітність, приймання оральних контрацептивів тощо.

ХФ є Х-зчепленою рецесивною лізосомною хворобою накопичення, що виникає внаслідок дефіциту ферменту α -галактозидази та викликає ендотеліальну васкулопатію з подальшою церебральною ішемією. Науковці провели дослідження, в якому вивчали частоту нерозпізнаної ХФ у 721 пацієнта віком від 18 до 55 років, що переніс гострий інсульт. Було виключено осіб із факторами ризику інсульту (куріння, стенози сонних артерій, кардіоміоблізм, коагулопатія, ожиріння). В осіб з інсультом – 21 із 432 чоловіків та 7 із 289 жінок – було встановлено наявність біологічно значущої мутації в гені α -галактозидази. Таким чином, було продемонстровано високу частоту ХФ у когорті хворих після криптогенного інсульту, що відповідає приблизно 1,2% у молодих пацієнтів з інсультом (Rofls et al., 2005).

Слід зазначити, що ХФ як специфічний чинник дуже важко діагностувати, насамперед тому, що це рідкісне генетичне захворювання. До того ж клінічна картина ХФ є поліморфною, а неспецифічні симптоми з боку деяких систем часто перебиваються із такими інших захворювань, як-то розсіяний склероз, гостра ревматична лихоманка тощо (Kubo, 2017).

Широкий клінічний поліморфізм, здатність ХФ маскуватися під інші поширеніші хвороби та низька проінформованість медичних працівників щодо спадкової патології часто є причиною того, що діагноз ХФ так і залишається невідомим або відтермінованим. У середньому затримка зі встановленням діагнозу становить 8-14 та 16-19 років у чоловіків і жінок відповідно (через специфіку інвазивної Х-хромосоми та мозаїцизм). Тому лікарям, зокрема сімейним, варто звертати увагу на родинний анамнез.

! За даними реєстру Фабрі, серед 2446 пацієнтів із ХФ інсульт трапився у 138 осіб, зокрема у 86 із 1243 чоловіків та 52 із 1203 жінок. Більшість інсультів були ішемічного типу (87%), середній вік першого епізоду в чоловіків та жінок становив 39,0 та 45,7 року відповідно (Sims et al., 2009).

Хвороба Фабрі: успадкування, типи та дебюту



Яна Ігорівна Дороніна, лікарка-педіатриця центру орфанних захворювань Національного дитячого спеціалізованого лікарні «Охматдит» (м. Київ), розповіла про успадкування, типи та дебюту ХФ. Співкерка зауважила, що ХФ – одна з найчастіших форм спадкових ферментопатій, об'єднаних у загальну групу захворювань лізосомного накопичення, що має хронічний прогресувальний мультисистемний характер зі значним клінічним поліморфізмом та широким спектром мінливості симптомів. Одним із важливих симптомів, а інколи навіть єдиним, є цереброваскулярні прояви. Водночас, на відміну від інших спадкових хвороб, для цього захворювання доступні методи діагностики та ефективні схеми патогенетичного лікування, зокрема ферментозамісна терапія (ФЗТ), що понад 15 років представлена на фармринку України. Тому поінформованість

клініцистів є запорукою повноцінного й успішного лікування та відповідної якості життя таких пацієнтів.

ХФ спричинена мутаціями в гені GLA, що призводять до повного чи часткового дефіциту лізосомної гідролази. Як наслідок, порушується катаболізм глікофінголіпідів з їхнім відкладанням у клітинах різного типу – ендотелії, непосмугованій мускулатурі, фіброцитах, епітелії каналів нирок, нейронах, гангліях. Хвороба має Х-зчеплений рецесивний тип успадкування, тобто жінка із ХФ може передати її дітям незалежно від статі. Відповідно, хворий чоловік може передати захворювання лише донькам і ніколи – синам.

За даними Akhtar та Elliott (2018), залежно від фенотипових ознак, виділяють такі типи ХФ (співвідношення поширеності становить 1:7):

- класичний (тип 1) – характерні ранній початок (переважно у дитинстві), швидке прогресування, мультиорганність, ураження з типовими симптомами та ускладненнями;
- неklasичний (тип 2, атипичний) – пізній початок (після 20 років), повільне прогресування, частіше моносистемний (умовно) варіант, як-от кардіальний, нирковий, інсультний тощо.

Жінки можуть мати тип 1 чи 2 та бути безсимптомними носіями. Тип 2 частіше маніфестує тяжким кардіальним варіантом. Порівняно із чоловіками для жінок характерна більш пізня маніфестація (на 10-15 років), можливі менш тяжка клінічна картина та повільніше прогресування; основна причина смерті – серцева недостатність (Lenders et al., 2016). Водночас ознаки захворювання дещо відрізняються залежно від статі. Зокрема, у чоловіків завжди наявні симптоми хвороби, тобто переважає тип 1. Тип 2 частіше маніфестує нирковим варіантом або ранніми інсультами. Клінічна картина більш виражена, а ознаки з'являються раніше, ніж у жінок. Основною причиною смерті є ниркова недостатність.

Ключовими ранніми клінічними симптомами у жінок та чоловіків є невротичний біль (у 58,8 та 40,5% відповідно), гастроінтестинальні симптоми (у 23,2 та 11,4%), шкірні прояви (у 19,6 та 7,6%), а також кардіальні, ниркові та цереброваскулярні (Hopkin et al., 2008).

Першими та найчастіше інвалідизувальними проявами є неврологічні:

- акроарестезія;
- больовий криз (епізодичний або криз Фабрі);
- термолабільність і непереносимість спеки та/чи холоду;
- порушення потовиділення (гіпо- чи ангідроз);
- погіршення слуху (сенсонейронна втрата слуху).

Шкірні симптоми (у 66% чоловіків і 36% жінок) також є дебютними (1-2-га декада життя) та проявляються у вигляді ангіокератом. Із часом вони поширюються тілом і можуть стати причиною кровотечі. Також важливими специфічними симптомами є офтальмологічні прояви (1-2-га декада життя) – кератопатія (>70% випадків) – золотаво-коричнева або сіра опалесценція, катаракта й судинні зміни. Але найчастіше пацієнти дебютують шлунково-кишковими проявами (1-ша декада життя) у вигляді діареї та неспецифічних порушень (до 60% випадків), як-от нудота, блювання, закрепи, печія, здуття після їди, повільний приріст маси тіла.

Кардіальні симптоми можуть мати місце за класичного типу (2-3-тя декада життя), а також бути єдиною ознакою атипичного захворювання (4-5-та декада) та проявлятися кардіоміопатією, клапанною недостатністю, субклінічними порушеннями: скороченням інтервалу PR, порушенням провідності, аритміями, розширенням QRS тощо. При цьому клінічними неспецифічними проявами є задишка, швидка стомлюваність, зменшення стійкості до навантаження, напади стенокардії. Також можливі такі відстрочені розлади, як фіброз серця та порушення серцевого ритму, кардіоміопатія з дилатацією лівого шлуночка (ЛШШ).

Як за класичного типу, так і атипичного перебігу можуть траплятися ниркові прояви, зокрема альбумінурія, сечовий синдром, а також відстрочені зміни (вторинний нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит).

ХФ належить до захворювань малих судин, що зумовлює високий ризик розвитку транзиторних ішемічних атак (ТІА) та ішемічних/геморагічних інсультів у молодому віці: частота інсультів становить 6,9% у чоловіків та 4,3% у жінок. У більшості хворих інсульт трапляється у віці 20-50 років, зокрема в кожного 5-го з них – до 30 років. До того ж пацієнти, що не отримують патогенетичної терапії, схильні до рецидивів інсультних станів і ТІА (Sims et al., 2009). Варто зауважити, що у 50% випадків перенесений інсульт є дебютом ХФ, через що її слід підозрювати у всіх хворих із раннім розвитком інсульту навіть за відсутності очевидних причин та факторів ризику.

Таким чином, підозрювати ХФ слід при інсульті невідомої етіології в молодому віці (55 років), ангіокератомах, акроарестезіях, аритміях невідомої етіології, гіпертрофії ЛШШ або гіпертрофічній кардіоміопатії, гіпо- або ангідрозі, характерному «мутовчастому» помутнінню рогівки, нирковій недостатності невідомої етіології, а також у разі незрозумілої протеїнурії або мікроальбумінурії.

Також дуже важливим є сімейний скринінг у групі високого ризику. При цьому слід пам'ятати, що одна й та сама мутація у членів однієї родини може мати різні клінічні прояви.

Для наглядного прикладу нижче наведені клінічні випадки розвитку ХФ та аспекти ведення таких пацієнтів.

Клінічний випадок 1

Пацієнт П., 14 років.

Скарги. Висипання на шкірі, біль у кінцівках, непереносимість спеки, зниження потовиділення, епізоди підвищення АТ та температури тіла, зниження соціальної активності та якості життя.

Анамнез. У 4 роки зниження потовиділення, непереносимість спеки, блідість та похолодіння нижніх кінцівок. У віці 10 років висипання на шкірі (червонуваті, з фіолетовим відтінком, не бліднуть під час натискання, 2-3 мм у діаметрі), неприємні відчуття у дистальних відділах кінцівок з іррадіацією у проксимальні відділи, зі збільшенням інтенсивності при фізичних навантаженнях, кліматичних змінах, супутніх інфекціях із підйомом температури до субфебрильних значень та підвищенням артеріального тиску (АТ) до 140/90 мм рт. ст.

Електроенцефалографія: ознаки помірно вираженої сенсорної поліневропатії нижніх кінцівок.

Анамнез життя: без особливостей. Генетологічний аналіз: сестра (не хворіє на ХФ), мати померла від інфаркту у віці 60 років. Упродовж 10 років пацієнт перебував на обліку в педіатра, дерматолога, невролога, ендокринолога та мав робочий діагноз «синдром Рейно, поліневропатія нижніх кінцівок неясного генезу».

У 14 років у ЦОЗ НДСЛ «Охматдит» проведено специфічну діагностику ХФ: активність α -галактозидази в лейкоцитах крові – 7,8 мкм/л/год (референтні значення – 43-67 мкм/л/год); молекулярно-генетичне обстеження: методом прямого автоматичного секвенування виявлено мутацію в гені GLA у гетерозиготному стані, клас патогенності першої. ХФ підтверджено.

Обстеження. Загальний та біохімічний аналіз крові: без особливостей. Загальний аналіз сечі: без особливостей. Електрокардіографія: синусова дихальна аритмія. Ехокардіографія (ЕхоКГ): товщина задньої стінки ЛШШ (ТЗСЛШ) – 12 мм, товщина міжшлуночкової перегородки в діастолі (ТМШП) – 12 мм. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – без особливостей. Огляд офтальмолога: очні середовища, дно – без особливостей, міопія 01. Аудиограма: слух у нормі.

Лікування. Через 6 місяців із моменту встановлення діагнозу розпочато ФЗТ агалсидозо бета (препаратом **Фабразим**®) в/в крапельно один раз на 2 тижні, симптоматичне лікування (знеболювальні, антигіпертензивні засоби). Упродовж 12-річної безперервної терапії агалсидозо бета отримано дуже сприятливий клінічний ефект: парестезії рідкісні, менш інтенсивні, не потребують приймання знеболювальних; не відзначаються підвищення АТ й температури тіла, збільшення кількості ангіокератом; спостерігаються поліпшення якості життя, активна соціальна діяльність, регулярні фізичні навантаження.

Не відзначено прогресування кардіоміопатії, натомість має місце стабільність серцевих проявів; толерантність до фізичних навантажень висока, діагностичних ознак порушення ритму та провідності не зафіксовано.

* Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Ліцензія МОЗ України № 673 від 18.03.2020.

Пацієнт продовжує отримувати патогенетичну (ФЗТ) та симптоматичну терапію (іАПФ, вітамін D, карбамезепін ситуативно).

Клінічний випадок 2

Пацієнт М., 24 роки.

Скарги. Біль у кінцівках, непереносимість спеки, висипання на долонях, зниження потовиділення, епізоди підвищення АТ і температури тіла, зниження якості життя.

Анамнез. У віці 7 років мали місце гастроінтестинальні розлади, часті бактеріальні інфекції, у 10 років – неприємні відчуття в дистальних відділах кінцівок з іррадіацією у проксимальні відділи, зі збільшенням інтенсивності при фізичних навантаженнях, кліматичних змінах, супутні інфекції з підйомом температури тіла до фебрильних цифр; протеїнурія, висипання на долонях. Діагноз: поліартрит неясної етіології.

У 23 роки: перший напад (ТІА) з парезом лівої частини обличчя та самостійним відновленням функцій м'язів за тиждень. У 24 роки: ішемічний інсульт у правій гемісфері, спастичний геміпарез ліва, парез мимічних м'язів за центральним типом ліва; госпіталізований із підозрою на ХФ.

Анамнез життя: без особливостей. Геналогічний анамнез: молодший брат не хворіє на ХФ та не має клінічних проявів; мати з тяжкими серцевими проявами (гіпертрофічна кардіоміопатія) та болям у долонях і стопах, ТІА в анамнезі у віці 25-30 років, її брат помер у 40 років від хронічної хвороби нирок, а бабуся пацієнта – у 40 років від інсульту.

Під час огляду: грубі риси обличчя, астенична будова тіла, суха шкіра, гіпогідроз, поодинокі ангіокератоми на долонях.

Обстеження. Мікроальбумінурія – 1113 мг/добу (норма <30 мг), ЕКГ: синусова дихальна аритмія. ЕхоКГ: ТЗСЛШ – 10 мм (норма 6-9), ТМШП – 10 мм (норма 6-9). Активність α -галактозидази в лейкоцитах крові – 7,8 мкм/л/год (референтні значення – 43-67 мкм/л/год), молекулярно-генетичне обстеження методом прямого автоматичного секвенування виявило мутацію в гені GLA у гемізиготному стані, клас патогенності перший. ХФ підтверджено.

Лікування. Призначено ФЗТ препаратом Фабразим[®], симптоматичну терапію (іАПФ, карбамезепін, антиагреганти), мультидисциплінарний підхід.

Важливість ранньої діагностики

Наведені клінічні випадки ілюструють важливість ранньої діагностики та своєчасного початку ФЗТ до появи незворотних загрозливих змін. Отже, у практичній роботі з пацієнтами, що страждають на ХФ, однією з найсерйозніших проблем залишається раннє виявлення захворювання.

Мультисистемний характер, клінічний поліморфізм, прогредієнтний перебіг, а також відсутність настороженості лікарів щодо можливого орфанного захворювання в кожному конкретному випадку ускладнюють своєчасну діагностику. Підвищення інформованості клініцистів будь-якого фаху сприятиме своєчасному встановленню діагнозу на ранньому етапі хвороби, коли патогенетична терапія є найефективнішою, що надасть можливість збільшити тривалість та підвищити якість життя хворих.

Своєчасна діагностика ХФ призначення патогенетичної терапії виключає прояви інвалідизувальних симптомів та може сприяти повній реабілітації хворих із цієї тяжкою недугою.

Підготувала **Олександра Демецька**

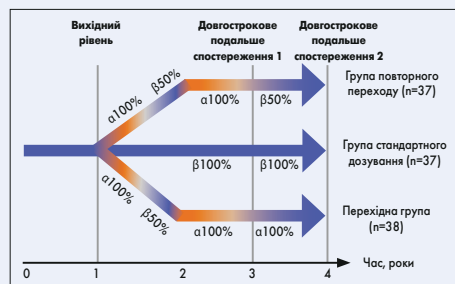
Ферментозамісна терапія хвороби Фабрі: нові дані щодо ефективності різних дозувань

Мета дослідження

Оцінити клінічну стабільність та безпеку після введення пацієнтів з агалсидазою бета в дозуванні 11 мг/кг/2 тижні на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні, а також результати після зворотного переходу на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні.

Дизайн дослідження

У процесі проспективного обсерваційного дослідження 112 пацієнтів (43 з яких були жіночої статі), що були стабільними на агалсидазі бета 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців, у рандомізованому порядку розподілили на три групи; спостереження проводили протягом 53 (діапазон – 38-57) місяців (рис. 1):



Примітки: Помаранчеві стрілки: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні; бірюзові стрілки: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні.

- група стандартного дозування: 37 хворих продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні;
 - перехідна група: 38 пацієнтів отримували знижену дозу агалсидазу бета і згодом переходили на агалсидазу альфа в дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні або одразу ж – на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні і лишалися на агалсидазі альфа 0,2 мг/кг/2 тижні;
 - група повторного переходу: 37 хворих знову переводили на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні після того, як вони отримували агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців.
- Середня тривалість терапії агалсидазою бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні до включення пацієнта в дослідження становила в середньому 31 (12-60) місяць. Дані хворого за попередній період використовували як контрольні, що давало можливість проаналізувати індивідуальні наслідки зміни лікування.

Вихідні характеристики

Пацієнти, які продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом усього дослідження, мали тяжчі ураження, ніж у перехідній групі та групі повторного переходу:

- достовірно більше хворих чоловічої статі, у яких була нижча активність α -галактозидази А (GLA) порівняно з іншими групами (обидва $p < 0,05$);
- частіші симптоми, пов'язані з хворобою Фабрі (такі як ангіокератоми, діарея, гіпогідроз та напади болю, асоційованого з хворобою Фабрі), порівняно з пацієнтами перехідної групи ($p < 0,05$);
- більша кількість балів за шкалою Майнца для оцінки ступеня тяжкості захворювання (MSSI) порівняно з пацієнтами групи повторного переходу ($p < 0,05$).

Ключові результати

Функція нирок

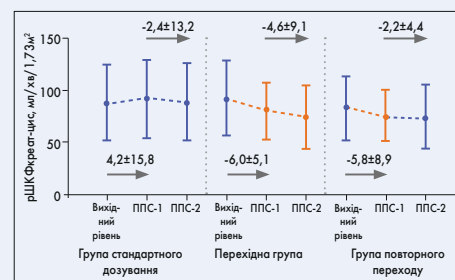
У пацієнтів групи повторного переходу на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні спостерігалася зменшення значень рШКФ ($p < 0,05$). Щорічне зниження показників рШКФ від періоду подальшого спостереження 2 (ППС-2) становило $-4,6$ мл/хв/1,73 м² у перехідній групі порівняно з $-2,2$ мл/хв/1,73 м² у групі повторного переходу. У хворих, які отримували стандартне дозування, рівень рШКФ лишався стабільним протягом усього періоду подальшого спостереження (рис. 2).

Гастроінтестинальні симптоми

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні приводив до значного зниження частоти випадків діареї ($p < 0,05$). У пацієнтів перехідної групи частіше повідомлялося про діарею під час першого довгострокового періоду подальшого спостереження ($p < 0,05$). У хворих, які отримували регулярні дози, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту залишалися стабільними протягом усього періоду подальшого спостереження.

Lyso-GL-3

У групі повторного переходу на агалсидазу бета 1 мг/кг/2 тижні спостерігалася значне зниження рівнів гліобтриазилфінгозину (Lyso-GL-3); $p < 0,05$ (рис. 3).

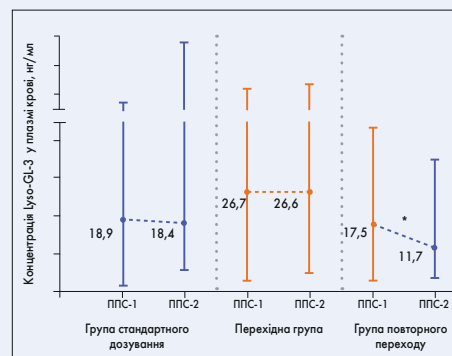


Примітки: Помаранчеві лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців. Бірюзові лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців. Значення представлені як середнє ± стандартне відхилення; * $p < 0,05$.

Рівні Lyso-GL-3 лишалися стабільними між ППС-1 і ППС-2 у групі стандартного дозування та перехідній. У пацієнтів перехідної групи відзначалися найвищі значення Lyso-GL-3 під час ППС-1 ($p < 0,05$, порівняно з групами стандартного дозування і повторного переходу).

Безпека

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні добре переносився і не призводив до клінічно значущих інфузійних побічних реакцій. У трьох (8%) пацієнтів групи повторного переходу спостерігалася незначна інфузійна реакція (несуттєве підвищення температури тіла і надмірна стомлюваність).



Примітки: Помаранчеві лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців; бірюзові лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців. Значення представлені як медіани (квартилі); * $p < 0,05$. Вихідні показники Lyso-GL-3 були невідомі для всіх учасників дослідження.

Висновки

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні мав позитивний вплив на функцію нирок, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та рівні Lyso-GL-3. У пацієнтів, які були повторно переведені на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні, спостерігалася:

- уповільнення погіршення функції нирок;
- статистично значуще зниження частоти випадків діареї;
- статистично значуще зменшення рівнів lyso-GL-3 у плазмі крові.

Хворі перехідної групи мали постійне зниження рівнів рШКФ і частіше повідомляли про діарею. У пацієнтів, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні, частота випадків діареї, бали за MSSI та показники функції нирок залишалися стабільними.

Адаптовано за J. Krämer et al. Nephrol Dial Transplant, 2017; 1-11; doi: 10.1093/ndt/gfx319

Ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововидами при інсультах

Канадські практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів після інсульту вже багато років слугують для медичної спільноти джерелом актуальної та доказової інформації стосовно профілактики й лікування інсульту, а також реабілітації осіб, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу. Торік A. Shoatanesh et al. від імені Дорадчого комітету Канадської найкращої практики при інсультах у співпраці з Канадським інсультним консорціумом та Канадською ініціативною групою досліджень геморагічного інсульту (COHESIVE) розробили оновлену настанову з невідкладної допомоги, лікування у стаціонарі, реабілітації та вторинної профілактики осіб із внутрішньомозковими крововидами (ВМК). Увагу зосереджено на рекомендаціях, які є унікальними для ВМК та відрізняються від підходів до терапії ішемічних інсультів. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень цього документа.

Невідкладна допомога при ВМК

Наведені рекомендації стосуються спонтанних ВМК, а не геморагічної трансформації при ішемічних інфарктах. Вони можуть бути незастосовними до ВМК внаслідок вторинних причин. Рекомендації починають діяти з моменту встановлення діагнозу ВМК на підставі даних візуалізації мозку. Градація доказів, на яких базуються рекомендації, наведена у таблиці.

ВМК слід вважати невідкладним станом. За підозри на ВМК (а також коли діагноз підтверджено) пацієнт має бути обстежений в ургентному порядку (рівень доказовості В) клініцистом, який має досвід у терапії гострих інсультів (рівень доказовості С). В умовах лікарень, які розташовані у сільській або віддаленій місцевості, засоби телемедицини можуть прискорити доступ до консультацій фахівців з інсульту, зокрема при прийнятті рішень щодо транспортування в медичні заклади вищого рівня.

Початкове клінічне обстеження пацієнтів із ВМК

На етапі початкового обстеження хворого слід проводити визначення тяжкості інсульту на підставі даних неврологічного огляду (рівень доказовості В). Шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) підходить для осіб зі збереженою свідомістю, шкала коми Глазго (GCS) – без свідомості (рівень доказовості С). Оцінка за GCS визнана потужним предиктором клінічних наслідків ВМК. У пацієнтів, в яких бал за GCS знижується або становить ≤ 8 , необхідно швидко визначити ступінь потреби в дихальній підтримці через ендотрахеальну інтубацію (рівень доказовості В). У хворих зі зниженим рівнем свідомості, зміненою реакцією зіниць та/або іншими ознаками вклинення мозку слід проводити заходи для відтермінування наслідків підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), такі як тимчасова гіпервентиляція та введення гіперосмотичних розчинів (наприклад, манітолу або 3% фізрозчину) (рівень доказовості С).

У пацієнтів із підозрою на ВМК слід виконати комп'ютерну томографію (КТ) одразу після стабілізації стану для підтвердження діагнозу, уточнення локалізації та поширення крововилив (рівень доказовості А). В осіб із підтвердженим гострим ВМК візуалізацію внутрішньочерепних судин рекомендовано в більшості випадків з метою виключення фонових причин, зокрема аневризми, артеріовенозних мальформацій або тромбозів мозкових венозних синусів (рівень доказовості В).

Доцільність проведення ангіографії зростає за таких умов (рівень доказовості В):

- вік пацієнта < 50 років;
- жіноча стать;
- лобарна або інфратенторіальна локалізація ВМК;
- одночасний кроволив у шлуночки;

- відсутність у хворого нейровізуалізаційних маркерів патології дрібних судин мозку;
- відсутність у пацієнта артеріальної гіпертензії (АГ) та порушень згортання крові.

При обґрунтованій підозрі на фонову судинну причину слід виконати візуалізацію судин одночасно із візуалізацією мозку (рівень доказовості С).

Обстеження пацієнтів із гострими ВМК має включати збір анамнезу щодо приймання медикаментів (рівень доказовості С) та антитромботичної терапії, аналіз кількості тромбоцитів, визначення часткового тромбластинового часу (ЧТЧ) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (рівень доказовості А). Також хворі мають бути оглянуті на предмет клінічних ознак підвищеного ВЧТ, таких як реакція зіниць та рівень свідомості (рівень доказовості В). Оцінку рівня свідомості за GCS та життєвих нервових функцій слід проводити при первинному обстеженні та повторювати щогодини впродовж першої доби (рівень доказовості С).

Якщо на місці пацієнта не може оглянути лікар із відповідним досвідом, у локальному протоколі слід передбачити дистанційну консультацію з фахівцем засобами телемедицини (рівень доказовості В), зокрема для оцінки стану хворого та прийняття рішення про транспортування до закладу вищого рівня (рівень доказовості С).

Клінічний коментар

При виборі методу скринінгу на фоніві судинні аномалії слід надавати перевагу комп'ютерно-томографічній (КТ) ангіографії, роздільна здатність якої вища, ніж магнітно-резонансної (МР). Клінічними ознаками підвищеного ВЧТ можуть бути: знижений рівень свідомості, розширені зіниці без реакції, поява паралічів VI пари черепних нервів або інших неврологічних ознак хвибної локалізації, головний біль та/або нудота чи блювання, підвищений артеріальний тиск (АТ) при зниженій частоті серцевих скорочень та нерегулярних/пригнічених дихальних рухах (рефлекс Кушинга).

До потенційно нестабільних хворих, які потребують частішого моніторингу життєвих нервових функцій (щогодини впродовж перших 24 год), відносяться пацієнти з великим об'ємом ВМК ($>30 \text{ cm}^3$), зниженим рівнем свідомості за GCS (<12), погіршенням неврологічного дефіциту, інфратенторіальною локалізацією крововилив, супутнім кроволивом у шлуночки або гідроцефалією, рефрактерною АГ та/або нейровізуалізаційними маркерами поширення ВМК.

За даними великого дослідження III фази TICH-2, застосування транексамової кислоти виявилось безпечним, але неефективним за первинною кінцевою точкою – функціональним статусом хворих на 90-й день. Апостеріорний аналіз у підгрупах продемонстрував

Терміни та визначення

Геморагічний інсульт – інсульт, спричинений розривом кровоносної судини в мозковій тканині, субарахноїдальному просторі або всередині шлуночків мозку.

Внутрішньочерепний кроволив – кровотеча в межах склепіння черепа, яка може бути внутрішньошлуночковою, внутрішньопаренхімальною, субарахноїдальною, субдуральною або епідуральною.

Спонтанний, нетравматичний внутрішньомозковий кроволив – кровотеча в межах мозкової паренхіми без явних причин системного, неопластичного, травматичного або макроваскулярного характеру. Цей підтип інсульту становить близько 10-15% від усіх інсультів, але диспропорційно спричиняє найбільше смертей. ВМК класифікують за локалізацією на лобарні, глибокі, мозочкові та крововиливи у стовбур мозку.

Геморагічний інфаркт – геморагічна трансформація в ділянці артеріального ішемічного інфаркту або просякнення мозкової тканини кров'ю внаслідок венозного тромбозу.

покращення функціонального статусу серед пацієнтів, у яких початковий показник систолічного АТ (САТ) був нижчим за 170 мм рт. ст. Проте цей результат ще потребує підтвердження. У підсумку, клінічна роль транексамової кислоти при лікуванні спонтанних ВМК залишається невизначеною, а також немає доказів її ефективності в осіб із ВМК, що спричинені антикоагулянтами.

Моніторинг АТ

АТ слід зафіксувати при надходженні пацієнта до відділення інтенсивної терапії та потім вимірювати кожні 15 хв, доки не буде досягнуто цільового рівня і його стабілізації в перші 24 год (рівень доказовості С). Зниження САТ до цільового показника <140 мм рт. ст. не погіршує неврологічних наслідків (порівняно з 180 мм рт. ст.), проте клінічну користь такого зменшення також не встановлено (рівень доказовості А). Подальше моніторування АТ слід проводити відповідно до індивідуальних потреб пацієнта, з огляду на стан життєвих функцій та показники ВЧТ (рівень доказовості С).

Для того щоб рекомендувати вибір конкретних антигіпертензивних препаратів для початкового зниження АТ, надійної доказової бази недостатньо.

Клінічний коментар

Індивідуальний цільовий рівень САТ менш ніж 140-160 мм рт. ст. у перші 24-48 год після ВМК може бути раціональним. Чинники на користь нижчого цільового показника в даному діапазоні (<140 мм рт. ст.):

- госпіталізація у перші 6 год від початку симптомів;
- САТ не вище за 220 мм рт. ст. на момент огляду;
- антикоагулянтна терапія;
- наявність нейровізуалізаційних маркерів поширення крововилив та/або нормальна функція нирок.

Для швидкого зниження АТ можна обирати парентеральні засоби: лабеталол, гідралазин, нікардипін та/або еналаприл (перорально чи внутрішньовенно).

Контроль згортання крові

У пацієнтів, у котрих ВМК спричинені антикоагулянтами, слід припинити таку терапію і розглянути можливість термінового застосування антидотів, незалежно від показання, за яким був призначений антикоагулянт (рівень доказовості В). При подальшому веденні хворого необхідно враховувати, які антитромботичні засоби були йому призначені незалежно від початкових обстежень (рівень доказовості С). Дію варфарину потрібно негайно нейтралізувати концентратом протромбінового комплексу (РСС) в поєднанні з внутрішньовенним вітаміном К у дозі 10 мг (рівень доказовості В).

У пацієнтів, які приймали прямі оральні антикоагулянти, залишкову активність антикоагуляції можна оцінити за встановленим часом приймання останньої дози, кліренсом креатиніну та рівнем фактора анти-Ха, якщо такий аналіз доступний (рівень доказовості С).

Таблиця. Градація доказів, на яких базуються рекомендації

Рівень доказовості	Критерії
A	Докази, отримані в метааналізі РКД або повторювані результати двох та більше РКД. Корисні ефекти явно перевершують небажані (або навпаки)
B	Докази, отримані в єдиному РКД або повторювані результати двох та більше добре спланованих нерандомізованих та/або неконтрольованих, або великих observational досліджень. Метааналіз нерандомізованих та/або observational досліджень. Корисні ефекти перевершують чи близькі до балансу з небажаними (або навпаки)
C	Консенсус робочої групи з питань, щодо яких доказова база обмежена. Корисні ефекти перевершують або близькі до балансу з небажаними (або навпаки), що визначено консенсусом
Клінічне судження	Обґрунтоване клінічне судження, яке базується на консенсусі робочої групи стосовно загальних та/або суперечливих клінічних аспектів, щодо яких доказова база відсутня

Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

Застосування антитоду не слід відкладати до отримання результатів аналізів, натомість орієнтуватися на клінічний анамнез.

Інгібітори фактора Ха (апіксабан, едоксабан, ривароксабан) повинні бути терміново відмінені та призначений концентрат протромбінового комплексу (PCC) у дозі 50 ОД/кг маси тіла, максимальна доза – 3000 ОД (рівень доказовості С). Застосування дабігатрану також необхідно негайно скасувати та призначити антитод ідаруцизумаб; його загальна доза становить 5 г, уводиться двома внутрішньовенними болюсами по 2,5 г із проміжком між ними не більш як 15 хв (рівень доказовості В). Якщо ідаруцизумаб недоступний, можна застосувати FEIBA (антиінгібіторний коагулянтний комплекс, активований PCC) по 50 ОД/кг маси тіла, максимальна доза – 2000 ОД (рівень доказовості В). У разі якщо обидва засоби недоступні, можна використовувати чотирифакторний PCC у дозі 50 ОД/кг маси тіла, максимальна доза – 3000 ОД (рівень доказовості С).

Якщо пацієнт отримував терапевтичну дозу низькомолекулярного гепарину (НМГ) за останні 12 год, слід розглянути застосування протаминау (рівень доказовості С). У разі якщо хворий отримував внутрішньовенну інфузію гепарину на момент розвитку ВМК, інфузію потрібно негайно припинити і призначити протамін (рівень доказовості С). Якщо пацієнт приймає антитромбоцитарні засоби, як-то ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопідогрель, дипіридамол/АСК, тікагрелор, їх необхідно терміново відмінити (рівень доказовості С).

Трансфузія тромбоцитів не рекомендована (за відсутності значної тромбоцитопенії) та може бути шкідливою (рівень доказовості В).

Клінічний коментар

Розчинний тромбіновий час – це модифікація тесту на тромбіновий час із підвищеною чутливістю до ефектів дабігатрану, аргатрану або бівалірудину. Зразок від пацієнта розчиняють у нормальній плазмі, після чого аналізують із використанням реактивів для визначення тромбінового часу. При розчиненні усувається вплив інших чинників, таких як дефіцити факторів згортання, D-димер, вовчачковий антикоагулянт, сліди гепарину. Розчинний тромбіновий час може бути вимірний як сурогатний показник активності антикоагуляції у пацієнтів, які приймають дабігатран; однак не слід затримувати застосування антитоду до отримання результатів аналізу.

Консультація нейрохірурга

Консультація нейрохірурга критично необхідна при великих ВМК, до котрих є хірургічний доступ і які спричиняють обструктивну гідроцефалію. Менші ВМК, що не загрожують життю, потребують лікування в інсультних відділеннях і не потребують обов'язкової консультації нейрохірурга (рівень доказовості С).

Нейровізуалізація

Додаткова ургентна нейровізуалізація для підтвердження діагнозу ВМК

У випадках, коли КТ-ангіографію не виконували під час початкового обстеження пацієнта з підозрою на гострий інсульт, слід розглянути можливість проведення неінвазивної ангіографії внутрішньочерепних судин, як-от КТ-ангіографія або магнітно-резонансна томографія (МРТ) із гадолінієвим контрастом. За можливості обстеження потрібно виконувати у більшості осіб із ВМК для виявлення потенційних фонових судинних причин або симптому плями / екстравазації (рівень доказовості В). При підозрі на наявність тромбозу мозкового венозного синусу можна виконати КТ-веннографію (рівень доказовості В).

Клінічний коментар. Об'єм крововиливу (в см³) можна швидко обчислити за формулою АВС/2, де А – найбільший розмір гематоми в сантиметрах на аксальному зрізі; В – найбільший розмір гематоми за всією, перпендикулярною до А; С – наближена кількість зрізів гематоми, помножена на товщину зрізу в см (наприклад, товщина зрізу 5 мм = 0,5).

Ургентну повторну КТ слід виконувати в пацієнтів із клінічним погіршенням або зниженням рівня свідомості. Повторну КТ через 24 год можна розглядати навіть у тих випадках, коли стан хворого не погіршується, аби задокументувати поширення гематоми (що трапляється у ~30% випадків гострих ВМК) та оцінити об'єм мас-ефекту, виявити новий крововилив у шлуночки або еволюцію гідроцефалії.

До початкових клінічних та візуалізаційних чинників, які прогнозують поширення гематоми та гірші наслідки, відносяться:

- короткий проміжок часу між появою симптомів і першою візуалізацією (6 год);
- більший об'єм гематоми;
- антитромбоцитна терапія.

Додатковими предикторами поширення гематоми є: неоднорідна щільність гематоми або ділянки зниженої щільності всередині неї, нерівна форма гематоми чи екстравазія контрасту всередині гематоми (симптом плями) за даними КТ-ангіографії. Проте клінічне значення перелічених маркерів ще належить вивчити.

Ранній і виразний вазогенний набряк, який не відповідає очікуваному темпу поширення ВМК, може бути ознакою первинного геморагічного інфаркту, кровоточивої пухлини або тромбозу мозкового венозного синусу. Надмірне ослаблення КТ-сигналу від великого венозного синусу або ділянки дренажу кортикальної вени, в якій знаходиться ВМК, свідчить про тромбоз мозкового венозного синусу.

Додаткова нейровізуалізація для пошуку етіології

Проведення МРТ слід розглядати з метою виявлення потенційних об'ємних утворень, геморагічної трансформації ішемічного інфаркту та кавернозних мальформацій (рівень доказовості В). МРТ здатна надати додаткову інформацію про мікроангіопатичні зміни, що підкріплює діагноз спонтанного ВМК внаслідок фонових патологій дрібних судин головного мозку, які можуть бути спричинені хронічною АГ та/або мозковою амлоїдною ангіопатією (рівень доказовості В). Оптимальний час для проведення процедури не визначений (рівень доказовості С).

МРТ із МР-веннографією та послідовності GRE/SWI можна застосовувати з метою виключення церебрального венозного тромбозу (рівень доказовості В). Цифрову субтракційну ангіографію слід розглядати в окремих випадках, коли залишається обгрунтована підозра на фонові судинні аномалії, незважаючи на нормальні результати КТ-ангіографії та МРТ, або якщо неінвазивні обстеження вказують на наявність фонових патологій (рівень доказовості В).

Інформативність ангіографії вища за наявності таких клінічних і радіологічних ознак (рівень доказовості В):

- молодий вік (<50 років);
- жіноча стать;
- лобарна/поверхнева або інфратенторіальна локалізація ВМК;
- асоційований крововилив у шлуночки або субарахноїдальний крововилив;
- відсутність АГ в анамнезі або порушення коагуляції;
- розширені судини або кальцифікати по краях ВМК;
- відсутність візуальних маркерів патології дрібних судин мозку.

У випадках, коли зберігається обгрунтована підозра на фонове захворювання, яке стало причиною ВМК, можна виконати МРТ або цифрову субтракційну ангіографію після розсмоктування гематоми (заввичай впродовж трьох місяців після ВМК) для підтвердження етіологічних чинників, які могли упустити при початковому обстеженні; ними можуть бути, наприклад, пухлина або кавернозна мальформація, або аномалії дрібних судин мозку, які були стиснуті чи затінені гематомою (рівень доказовості В).

Клінічний коментар. Найпоширенішими захворюваннями дрібних судин мозку, які можуть спричинити спонтанні ВМК, є гіпертензивна артеріопатія та/або церебральна амлоїдна ангіопатія. КТ-маркери, асоційовані з цими фоновими мікроангіопатіями, включають множинні хронічні лакуни, патологічні зміни стовбура мозку, глибокої сірої речовини, перивентрикулярної та субкортикальної білої речовини. Схожі ознаки можна отримати на МРТ, а на додачу – збільшені периваскулярні простори на T2-зважених зображеннях і мозкові мікрокрововиливи або кортикальний поверхневий сидероз при отриманні зображень у послідовностях, чутливих до крові (T2*-GRE та/або SWI). Чітка кортикальна/субкортикальна локалізація уражень білої речовини, але без залучення стовбура мозку та глибокої сірої речовини у пацієнтів старшого віку (≥55 років) із лобарними або мозочковими ВМК, свідчить на користь церебральної амлоїдної ангіопатії, а не гіпертензивної артеріопатії.

Поширена практика виконання МРТ у гострому/підгострому періоді спонтанних ВМК приводить до виявлення віддалених точкових гіперінтенсивних вогнищ у режимі DWI з частотою до 25%. Фонову етіологію цих уражень ще недостатньо вивчено, але вони з високою імовірністю пов'язані зі ступенем фонових мікроангіопатій. Емболічна природа також не виключається, клінічне значення цих знахідок потребує уточнення.

Симптоми ВМК

За клінічними проявами не можна достовірно відрізнити ВМК від ішемічного інсульту; необхідна візуалізація мозку.

До найчастіших симптомів ВМК відносять такі:

- зниження рівня свідомості (~50% пацієнтів);
- нудота та блювання (~40-50%);
- раптова поява сильного головного болю (~40%);
- судоми (~6-7%);
- раптова слабкість чи параліч м'язів обличчя, руки/ноги або оніміння, особливо в одній половині тіла;
- раптова поява порушень зору;
- втрата балансу або координації;
- труднощі розуміння, мовлення (нечіткість вимови, невпорядкованість), читання або письма.

Початок ВМК

1. Класичним початком ВМК є раптова поява фокального неврологічного дефіциту, який прогресує впродовж хвилини або годин і супроводжується головним болем, нудотою, блюванням, порушенням свідомості та підвищенням кров'яного тиску.

2. Симптоми можуть з'являтися після пробудження від сну. Неврологічний дефіцит відповідає ділянці ураження мозкової паренхіми.

3. Атаксія є типовим дефіцитом при крововиливах у мозочок, а слабкість може бути початковим симптомом крововиливу в базальні ганглії.

4. Раннє прогресування неврологічного дефіциту і порушення свідомості слід очікувати у 50% пацієнтів із ВМК.

Хірургічне лікування ВМК

Зовнішнє дренирування шлуночків мозку слід розглядати при лікуванні пацієнтів із порушеннями свідомості та гідроцефалією внаслідок внутрішньошлуночкової крововиливу (ВШК) або мас-ефекту (рівень доказовості В). Хірургічну евакуацію не потрібно проводити, якщо симптоми стабільні, а також відсутні ознаки вклинення (рівень доказовості В). Внутрішньошлуночковий тромболізис для лікування спонтанного ВШК з/без пов'язаного із ним ВМК загалом не рекомендований (рівень доказовості В). Цей метод може зменшити ризик смерті, але не збільшує шанси на виживання без інвалідизації (рівень доказовості В).

Гостре хірургічне втручання можна розглядати для лікування пацієнтів із хірургічно доступними супратенторіальними крововиливами та клінічними ознаками вклинення мозку, як-то знижений рівень свідомості, порушена реакція зіниць (рівень доказовості С), особливо в таких підгрупах:

- пацієнти молодого/середнього віку (<65 років);
- поверхнева локалізація ВМК (≤1 см від поверхні кори мозку);
- асоційовані судинні або неопластичні ураження.

Особі із крововиливами в мозочок можуть потребувати консультації нейрохірурга, особливо при порушенні свідомості, появі нових стовбурих симптомів, а також якщо діаметр гематоми становить ≥3 см (рівень доказовості С). Накладання зовнішнього дренажу шлуночків у поєднанні з евакуацією гематоми показано при супутній гідроцефалії (рівень доказовості С). Клінічну користь малоінвазивної евакуації наразі не встановлено. Рутинне застосування стереотаксичного тромболізісу та дренирування (техніка MISTIE із використанням активатора тканинного плазміногену) не рекомендоване з урахуванням наявних доказів (рівень доказовості В).

Клінічний коментар

Пацієнти із виразною гідроцефалією та нормальним рівнем свідомості мають перебувати під пильним спостереженням, а за появи ранніх ознак порушення свідомості є кандидатами на дренирування шлуночків. Внутрішньошлуночковий тромболізис для лікування спонтанних ВШК з/без пов'язаних із ними ВМК здатний знижувати ризик смерті, проте, можливо, підвищує імовірність значної інвалідизації.

За даними єдиного рандомізованого контрольованого дослідження MISTIE III, стереотаксичний тромболізис виявився безпечним та знижує смертність порівняно з медикаментозним лікуванням, проте не покращує функціональних наслідків. Успішна редукція об'єму гематоми до <15 мл може бути пов'язана з покращенням функціональних результатів.

Ендоскопічна евакуація глибоких та поверхневих ВМК також зменшує об'єм гематоми, що було підтверджено у невеликих рандомізованих та нерандомізованих дослідженнях. Вплив на функціональні наслідки наразі вивчають у масштабніших рандомізованих клінічних випробуваннях.

Ендоскопічна евакуація без застосування тромболізу наразі вивчається. Рутинне використання цього методу не рекомендоване поза межами клінічних досліджень. Під час втручання потрібно підтвердити нейтралізацію дії антикоагулянтів. Поки немає можливості розпочати фармакологічну профілактику тромбозу глибоких вен, періопераційно можна застосовувати пневматичну компресію нижніх кінцівок.

Лікування у стаціонарі після ВМК Стаціонарна допомога після ВМК

Стабільні пацієнти з гострим ВМК мають бути госпіталізовані до відділення гострого інсульту або інтенсивної неврологічної терапії та оцінені міждисциплінарною командою для визначення потреби у реабілітації та догляді (рівень доказовості В). Мету догляду й реабілітації слід узгодити із хворим та/або особою, що має право на прийняття рішень (рівень доказовості В).

Складання прогнозу з метою модифікації цілей медичної допомоги слід викласти на 48-72 год після госпіталізації пацієнта, щоб краще визначити масштаби дефіциту, відповідь на фармакотерапію та потенціал погіршення стану (рівень доказовості В). Виключення становлять випадки, коли хворі раніше висловили бажання уникнути інвазивних методів підтримки життя через коморбідні стани (наприклад, деменцію) або з урахуванням їхнього особистого бачення цінностей (рівень доказовості С).

Профілактика венозного тромбоемболізму

У гострій фазі ВМК слід застосовувати пристрої переміжної компресії, починаючи з першого дня у стаціонарі (рівень доказовості А). Панчохи із градуваною компресією не рекомендовані для профілактики венозного тромбоемболізму (рівень доказовості А). Фармакологічну профілактику (гепарини низької молекулярної маси) можна починати через 48 год у разі підтвердження стабілізації гематоми за даними нейровізуалізації (рівень доказовості В). Для цього потрібно провести додаткове сканування шнайменше через 24 год після початкової процедури.

Контроль судом

Особі із ВМК мають підвищений ризик судом (рівень доказовості В), тому потребують клінічного нагляду. Необхідно розглянути можливість тривалої електроенцефалографії для діагностики неконвульсивного епілептичного статусу в пацієнтів із пригніченням свідомості, якщо цей стан не пропорційний розмірам і локалізації ВМК (рівень доказовості В). Судоми, які виникли вперше у хворих, госпіталізованих із приводу ВМК, слід лікувати протиепілептичними препаратами, якщо вони не минають самостійно (рівень доказовості С). Єдиний самолітований судомний напад, який трапився при появі симптомів або впродовж 24 год після ВМК («негайний» постінсультний судомний напад), не потребує початку довготривалої протиепілептичної терапії (рівень доказовості С). Короткочасне протиепілептичне лікування можна запропонувати у таких випадках в індивідуальному порядку (рівень доказовості С).

Пацієнтів, які перенесли негайний судомний напад після ВМК, слід контролювати на предмет повторної судомної активності під час рутинного моніторингу життєвих функцій і неврологічного статусу. Повторні судоми в осіб із ВМК слід лікувати за відповідними рекомендаціями при інших неврологічних станах (рівень доказовості С). Профілактичне призначення антиконвульсантів пацієнтам з ВМК не рекомендоване (рівень доказовості В).

Підвищений ВЧТ

У випадках підозри на підвищений ВЧТ доцільно застосовувати консервативні методи його зниження: підняття головного кінця ліжка на 30°, нейропротекцію (евтермію, евіглікемію), анальгезію та м'яку сетацію (рівень доказовості С). За відсутності підозри на підвищення ВЧТ положення головного кінця ліжка не впливає на неврологічні наслідки та не спричиняє серйозні небажані явища в інсультних пацієнтів, зокрема при ВМК (рівень доказовості В).

Для того щоб рекомендувати рутинне або профілактичне застосування гіперосмотичних розчинів

при ВМК, доказів недостатньо (рівень доказовості С). Гіперосмотичні розчини (манітол та/або 3% фізіолозичин) можна запропонувати як тимчасові засоби зниження ВЧТ у пацієнтів із ВМК та клінічними ознаками вклинення мозку перед хірургічним втручанням (рівень доказовості С).

Застосування кортикостероїдів для зниження ВЧТ при ВМК може бути шкідливим, не має доведеної користі і тому не рекомендоване (рівень доказовості В).

Клінічний коментар

Гіпертермія та гіперглікемія асоційовані з гіршими наслідками для пацієнтів із ВМК. За відсутності доказів рандомізованих контрольованих досліджень доцільно прагнути досягнення станів нормотермії та нормоглікемії у госпіталізованих хворих із ВМК. В осіб із підвищеним ВЧТ слід переконатися у відсутності компресії шийних судин, особливо під час закріплення ендотрахеальних трубок.

Реабілітація після ВМК

Підходи до реабілітації пацієнтів, які перенесли ВМК, загалом такі самі, як при інсультах іншої етіології. Тому до цієї групи хворих застосовні рекомендації з найкращої практики при постінсультних емоційних і когнітивних порушеннях і стомованості (CSBPR) щодо реабілітації та відновлення після інсульту. Вони включають ранню оцінку реабілітаційних потреб під час гострої фази лікування у стаціонарі.

Пацієнти із ВМК потребують постійного моніторингування готовності до реабілітації поза межами часу, який зазвичай відводиться на відповідні заходи після ішемічного інсульту. Адаптується нові докази того, що хворі після мозкових кроволивів потребують більше часу для відновлення (рівень доказовості В). Слід зауважити, що раннє оцінювання готовності до реабілітації може применшувати потенціал відновлювальних методик.

Вторинна профілактика інсульту в пацієнтах, які перенесли ВМК

Оцінювання ризику

Пацієнти, які перенесли ВМК, мають бути обстежені для виявлення факторів ризику судинних захворювань, як-то режим харчування, споживання солі, алкоголю, співвідношення обхвату талії/стегна, малорухливий образ життя, АТ та куріння (рівень доказовості В). У хворих, які перенесли ВМК, слід провести дослідження щодо наявності фонових етіологій та ризику рецидиву (рівень доказовості В).

Оцінювання ризику повторного ВМК має базуватися на клінічних факторах, серед яких вік, АГ, антикоагулянтна терапія, перенесений лакунарний інсульт, дані нейровізуалізації. Лобарна локалізація ВМК свідчить про церебральну амлоїдну ангіопатію, асоційовані субаракноїдальні кроволиви, наявність і кількість мозкових мікрокроволивів та/або поверхневого кортикального сидерозу на МРТ (рівень доказовості В). Варто зазначити, що наразі не запропоновано жодного валідованого інструменту для оцінювання ризику ВМК.

Клінічний коментар

У госпіталізованих пацієнтів за відсутності гістологічного діагнозу ймовірно церебральну амлоїдну ангіопатію можна виявити за допомогою модифікованих бостонських критеріїв. Вони включають вік ≥ 55 років, клінічні дані та картину МРТ, що демонструють множинні макро-/мікрокроволиви, обмежені лобарною, кортикальною або кортикально-субкортикальною локалізацією (також допускається кроволиви у мозочок), чи єдиний лобарний, кортикальний або кортикально-субкортикальний макро-/мікрокроволиви із поверхневим кортикальним сидерозом, за умови відсутності інших причин кровотеч чи кортикального сидерозу.

Модифікація способу життя

Пацієнтам із ВМК слід рекомендувати підвищення фізичної активності, здорове харчування, обмеження приймання алкоголю, припинення куріння та вживання кокаїну/амфетамінів (рівень доказовості С). Детальніше про модифікацію способу життя йдеться у рекомендаціях CSBPR із вторинної профілактики інсульту.

Клінічний коментар

Для того щоб рекомендувати додаткові обмеження авіаперельотів пацієнтам після ВМК понад звичайні обмеження для хворих, які перенесли інсульт, докази відсутні.

Контроль АТ після ВМК

Пацієнти потребують довготривалого моніторингування і контролю АТ (рівень доказовості А) для підтримання цільового рівня стабільно $<130/80$ мм рт. ст. (рівень доказовості В). Щодо вибору препаратів для зниження АТ, варто звернутися до відповідних настанов, наприклад, канадських рекомендацій з АГ.

Клінічний коментар

Заохочується використання домашніх приладів для контролю АТ із метою покращення результатів досягнення цільових рівнів.

Антитромботична терапія після ВМК

У хворих після ВМК із показаннями для проведення антикоагулянтної терапії слід приймати рішення про її початок або відновлення в індивідуальному порядку, з урахуванням ризиків повторної кровотечі та тромбоемболізму (рівень доказовості С). Якщо антикоагуляція визнана необхідною, а також є показання для призначення оральних антикоагулянтів прямої дії (наприклад, при фібриляції передсердь), їм слід віддавати перевагу перед варфарином. Це обґрунтовано зниженим ризиком ВМК, що було продемонстровано в рандомізованих дослідженнях оральних антикоагулянтів прямої дії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (рівень доказовості В).

Оральні антикоагулянти прямої дії не слід застосовувати в осіб із механічними клапанами серця і ВМК (рівень доказовості В).

Пацієнтам, у яких застосування антикоагулянтів визнане занадто ризикованим, за наявності показань можна запропонувати монотерапію антитромбоцитарним препаратом (рівень доказовості В). У хворих, що є кандидатами для призначення постійного антитромбоцитарного лікування, його доцільно продовжити після ВМК (рівень доказовості В). Оптиміальний час та стратегія відновлення антитромботичної терапії (антитромбоцитарної або антикоагулянтної) після ВМК не визначені і мають бути індивідуальними (рівень доказовості С).

Клінічний коментар

При прийнятті рішення щодо застосування антитромботичної терапії після ВМК може бути корисною консультація експерта з цереброваскулярних захворювань. Наразі тривають рандомізовані дослідження, в яких вивчають сукупну користь і безпеку прямих оральних антикоагулянтів та процедури закриття вушка лівого передсердя у пацієнтів із ВМК та фібриляцією передсердь. Такі хворі потребують консультації фахівця з цереброваскулярних патологій.

Терапія статинами після ВМК

Статини не відіграють ролі у вторинній профілактиці ВМК. Тому лікування статинами не слід розпочинати з метою вторинної профілактики ВМК (рівень доказовості С). У пацієнтів із ВМК, які мають чіткі супутні показання до холестеринознижувальної терапії, статини слід застосовувати індивідуально, з урахуванням імовірності тромбозів і можливого підвищення ризику ВМК унаслідок приймання статинів (рівень доказовості С).

Клінічний коментар

Триває клінічне дослідження SATURN, в якому вивчають застосування статинів після ВМК. Доки очікуються результати, рішення щодо призначення статинів слід приймати з огляду на індивідуальне співвідношення користі й ризику та із залученням експерта з цереброваскулярних захворювань.

Оцінка функціонування

Після ВМК пацієнтів слід обстежити на предмет неврологічних дефіцитів і функціональних обмежень, зокрема, оцінити когнітивні функції, провести скринінг на депресію та експертизу придатності до керування транспортом, визначити потребу в реабілітаційній терапії та сторонній допомозі в повсякденній активності, особливо у хворих, які не були госпіталізовані (рівень доказовості С). Пацієнти, в яких виявлені залишкові або нові порушення неврологічних функцій, мають бути скеровані до фахівця з реабілітації для поглибленої оцінки та подальшого супроводу (рівень доказовості С).

Підготував Сергій Романюк

Лікування пацієнта із хронічною ішемією мозку: як досягти ефекту синергії?

Конференцію «Європейські стратегії сучасної медицини» було проведено 4–6 грудня 2020 року в форматі онлайн. У межах заходу учасники розглянули безліч цікавих та актуальних тем. Представляємо до вашої уваги огляд однієї з доповідей неврологічної секції, яку було присвячено можливостям корекції ішемії головного мозку.

Хвороба дрібних судин: ключові ознаки та аспекти діагностики



Розпочала доповідь доцентка ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», к. мед. н. **Тетяна Вікторівна Юдіна**. Вона зазначила, що хронічна ішемія мозку виникає внаслідок неадекватного кровообігу в головному мозку. На сучасному етапі розвитку медицини було виявлено, що основною причиною даного патологічного стану є хвороба дрібних судин (ХДС) головного мозку (перфорантних артерій, капілярів, венул), яка супроводжується нейропатологічними й нейрофізіологічними аномаліями білої та глибоких шарів сірої речовини.

Згідно з патогенетичною класифікацією ХДС виділяють (Pantoni, 2010):

- спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію;
- спорадичну та спадкову церебральну амілоїдну ангіопатію, що частіше виникає в осіб середнього та похилого віку;
- спадкову ХДС;
- запальну та імуніоопосередковану ХДС;
- венозний колагеноз тощо.

У практиці лікарів частіше зустрічається спорадична неамілоїдна мікроангіопатія, за якої вражаються дрібні артерії або артеріоли. Це захворювання нерідко виникає на тлі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету, хронічних захворювань нирок та інших факторів серцево-судинного ризику. Ураження дрібних судин переважно проявляються у зоні підкіркових структур в лобовій частці, що зумовлює її роз'єднання з іншими структурами та визначає клінічні прояви. За гострого перебігу це лакунарні інфаркти та внутрішньомозкові крововиливи, які рідко супроводжуються яскравою симптоматикою, а за хронічного та прогресуючого перебігу – судинні когнітивні та постуральні розлади, депресія, порушення функції тазових органів.

Яку саме шкоду заподіє організму ХДС? Більшість геморагічних та чверть ішемічних інсультів викликані ХДС, це захворювання також є причиною судинної демєнції та часто зустрічається при її змішаному типі. ХДС, що поширена серед пацієнтів із хворобою Альцгеймера, значно посилює наявні когнітивні розлади, призводить до порушення ходи, рівноваги та розладів настрою в осіб похилого віку (Wardlaw et al., 2019).

Доповідачка наголосила на важливості своєчасної діагностики та корекції стану для запобігання можливим тяжким ускладненням. Для кращого розуміння проблематики був детально розглянутий клінічний випадок пацієнта віком 62 роки, що скаржився на зниження працездатності, дратівливість та нестійкість при ході. В його анамнезі – артеріальна гіпертензія (понад 10 років) та ішемічна хвороба серця з регулярним лікуванням, куріння. Займається інтелектуальною працею. Як основну скаргу пацієнт виділяє складність у виконанні роботи, адже, маючи конкретний план дій, не може його здійснити. При повному обстеженні патологій, окрім наявних в анамнезі, не виявлено.

За словами Т.В. Юдіної, при аналізі когнітивної сфери не варто покладатися лише на скарги хворого та детальний анамнез. Слід провести об'єктивізацію за допомогою різних методик, наприклад короткого шкалою оцінки ментального статусу (MMSE), що найчастіше застосовують у таких випадках. У вищезазначеного хворого виникли проблеми з розв'язанням простих задач, тож він набрав 27 балів із 30, що відповідає наявності помірних когнітивних розладів. Але шкала MMSE слугує для визначення демєнції, тому доцільним є використання більш специфічної монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA). MoCA є високочутливою для ранніх стадій когнітивних порушень та має мінімізований ризик хибнопозитивного результату. За даною шкалою пацієнт набрав 24 бали, що означає зниження зорово-виконавчих функцій, літеральної вербальної швидкості та труднощі з безпосереднім відтворенням п'яти слів.

У неврологічному статусі пацієнта: недостатність акомодатції та конвергенції, викликаються рефлекси орального автоматизму, апраксія ходи, тенденція до брадичієзії, патологічні стопні рефлекси з обох боків, невпевнене виконання координаторних проб. Проведена магнітно-резонансна томографія виявила лакунарні інфаркти, великі зони лейкоареозу із залученням зовнішньої капсули та розширення периваскулярних просторів. Таким чином, у хворого діагностували прогресивну судинну лейкоенцефалопатію.

Тактика лікування при цьому стані включає гіпотензивну терапію, контроль дисліпідемії, корекцію порушень, зумовлених ішемічною хворобою серця та енцефалопатією.

Можливості фармакології та вибір препаратів при ХДС



Детальніше про можливості медикаментозної терапії та вибір лікарських засобів розповіла завдувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професорка **Ганна Володимирівна Зайченко**. Як зазначила лекторка, патологічні зміни білої речовини головного мозку, мікроінфаркти та мікрокрововиливи об'єднують спільний патогенез. Яким же чином дисфункції альвеолярної чи капілярної стінки призводять до ушкодження мозку?

Г.В. Зайченко надала розгорнуту відповідь на це запитання.

Нині функціональною одиницею мозку називають нейроглобулярну одиницю, в якій основні типи клітин судин і мозку взаємодіють для регуляції надходження рідини та поживних речовин в інтерстицій, контролю кровопостачання, підтримання та відновлення мієліну, виведення продуктів обміну, регулювання сталості інтерстиційного середовища для належного функціонування клітин (Wardlaw et al., 2019). Таким чином, нейроглобулярна одиниця забезпечує адаптацію надходження енергетичних субстратів під функціональну активність нейронів. Це дає змогу регулювати потребу в різних речовинах, зберігати функціональну активність нейрона щодо синтезу певних нейромедіаторів, наприклад глутамату.

Нейроваскулярна дисфункція виникає через пошкодження судинної стінки, що призводить до порушення забезпечення потреб нейрона, його функціонування, внаслідок чого виникають явні клінічні прояви (Shahar et al., 2018). До факторів ризику, що підтримують та пришвидшують патогенез нейроваскулярної дисфункції, належать артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тютюнокуріння, похилий вік, хронічний алкоголізм та наркоманія. Дія цих чинників призводить до розвитку оксидативного стресу, хронічного запалення та пошкодження ендотелію, зниження авторегуляції, гіпоперфузії, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра тощо (Kim et al., 2015).

Вплив прогресуючої ХДС на весь мозок є очевидним. Передусім це збільшення інтерстиційного набряку внаслідок пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, що викликає зміни білої речовини, які на томографічних зображеннях виявляються гіперінтенсивністю сигналу. Ї збільшення пов'язане із вторинною втратою сірої та білої речовини, що своєю чергою зумовлює стоншення кори, атрофію головного мозку та нейродегенерацію, які є основою когнітивних розладів (Wardlaw et al., 2019).

Цікавими виявилися результати клінічних досліджень, в яких оцінювали ефект стандартних фармакологічних груп препаратів у пацієнтів із ХДС. Спершу Г.В. Зайченко розглянула антиагреганти, що достовірно знижували частоту повторних інсультів, але підвищували ризик внутрішньочерепних крововиливів за довготривалої подвійної терапії. При інтенсивному контролі артеріального тиску імовірність виникнення інсульту та когнітивних порушень не зменшується, але уповільнюється прогресія зносу гіперінтенсивності вогнищ у білій речовині, як при використанні статинів (Wardlaw et al., 2019).

Також увагу було акцентовано на модифікації способу життя в осіб із ХДС як дієвою методі корекції патологічного стану. Куріння збільшує імовірність не тільки ХДС, але й інсульту та демєнції, а також пришвидшує стоншення кори. Надмірне споживання солі підвищує ризик інсульту, гіперінтенсивності вогнищ у білій речовині та збільшує загальну шкоду від ХДС. Своєю чергою дієта, помірні фізичні навантаження, когнітивний тренінг та контроль судинного ризику поліпшують виконавчі функції та уповільнюють когнітивне зниження (Wardlaw et al., 2019).

Усе це, за словами доповідачки, «журавель у небі», тоді як реальною «синіцею в руках» у сфері фармакології є препарат Актвегін (1 таблетка містить 200 мг сухого депротейнізованого гемодеривату із крові телят). Завдяки своїм властивостям Актвегін діє на всі елементи нейроглобулярної одиниці (Buchmaier et al., 2011; Fedorovich, 2012):

- сприяє збільшенню утилізації мітохондріями кисню, що значно підвищує виживання нейронів в умовах ішемії та гіпоксії;
- дозволяє посилити засвоєння глюкози нейронами, оминаючи інсулінові рецептори;
- чинить потужну антиоксидантну дію;
- поліпшує метаболічну активність та NO-синтазну функцію ендотелію мікросудин;
- значно підвищує об'єм капілярного кровотоку та достовірно зменшує капілярну зону, що є важливим маркером метаболічної активності мікросудинного ендотелію.

Серед інших ефектів препарату особливо виділяють підвищення виживання нейронів та синаптичних зв'язків у несприятливих умовах. Актвегін дозволяє приводити до збільшення їхньої кількості *in vivo*, особливо в зоні гіпокампала (Elmlinger et al., 2011). Механізм нейропротекції тісно пов'язаний зі зменшенням

апоптозу через активацію сигнального шляху ядерного фактора kB (Головач, 2012). Доведено вплив Актвегіну на всі патогенетичні ланки ХДС, окрім нейрозапалення, щодо якого активіно проводять клінічні дослідження (Moretti et al., 2020).

Переваги цього препарату зумовили появу даних щодо його ефективності в лікуванні постінсультних когнітивних розладів у канадських рекомендаціях з найкращої практики при постінсультних емоційних і когнітивних порушеннях та стомлюваності (CSBPR, 2019). Підсумовуючи, лекторка зазначила, що для Актвегіну накопичено якісний бекграунд доклінічних досліджень та клінічних доказів.

Шляхи підвищення нейрональної пластичності мозку



Продовжила змістовну доповідь д. мед. н., професорка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків) **Наталія Володимирівна Бездітко**. Дендритні шипики, (мембранні виступи на поверхні дендрита – розгалуженого відростка нейрона), які виявив ще 1899 р. іспанський невролог С. Рамон-і-Кахаль, більш ніж століття лишалися без належної уваги. Але натепер нейрофізіологи та фармакологи добре усвідомили, що ці структури дозволяють значно збільшити поверхню дендритів головного мозку.

Був проведений експеримент, де білих мишей навчали знаходити в лабіринті оптимальний шлях до їжі та води. Результати дослідження продемонстрували, що у процесі навчання на дендритних відростках нейрона суттєво збільшується кількість шипиків, а разом із ними – синаптичних зв'язків. Це яскраво ілюструє нейропластичні властивості головного мозку (Yang et al., 2009).

В іншому експерименті, де моделювали умови ішемії мозку, було переконливо показано, як внаслідок транзиторної гіпоксії зменшується кількість дендритів та синаптичних зв'язків, що супроводжується майже повним зникненням дендритних шипиків (Tang et al., 2020).

Шодо стану дендритних шипиків у випадку неврологічних захворювань, зміна їхньої кількості та будови спостерігається при деяких психічних розладах, розумовій відсталості, наркоманії, гіпоксії/ішемії, епілепсії. При певних нейродегенеративних станах, особливо когнітивних порушеннях, хворобі Альцгеймера й Паркінсона, кількість та форма дендритних шипиків змінюється ще до того, як має місце загибель нейронів (Maiti et al., 2015).

Важливе завдання фармакотерапії – зберегти або збільшити кількість дендритних шипиків, що можливе за умови використання сучасних лікарських препаратів.

Одним із таких засобів є цитиколін (Цераксон®), що підвищує нейрональну пластичність за рахунок значного збільшення розгалуженості дендритів та шипиків пірамідальних нейронів. Це було продемонстровано в експериментальних дослідженнях, де за допомогою спеціального забарвлення за Гольджі – Коксом визначали морфологію дендритів та шільність дендритних шипиків пірамідальних нейронів моторної кори (Hurtado et al., 2007). Результати експерименту знайшли підтвердження у клінічному дослідженні, в якому взяли участь 349 осіб віком від 65 років із оцінкою за MMSE > 21 бала. На тлі приймання цитиколіну у дозі 1000 мг/добу в пацієнтів, що отримували препарат, шоднайменше стабілізувалися показники за шкалою MMSE протягом 9 місяців, тоді як у контрольній групі вони продовжували знижуватися (Cotroneo et al., 2013).

Вплив цитиколіну на механізми нейропластичності схожий на ефекти, індуковані стовбуровими клітинами. Він посилює процеси нейрогенезу, гліагенезу, синаптогенезу, модулює нейротрансмітерів, ангіогенезу, гальмує апоптоз (Alvarez-Sabin et al., 2013).

З огляду на вищезазначене пацієнту, про якого згадувала Т.В. Юдіна, були надані такі рекомендації: відмовитися від куріння, дотримуватися дієти, здійснювати помірні фізичні навантаження, в обов'язковому порядку – активний когнітивний тренінг для поліпшення виконавчих функцій. Із точки зору фармакотерапії хворий потребує продовження застосування антигіпертензивних засобів та статинів, а також лікування препаратами Актвегін (400 мг тричі на добу) та Цераксон® (500 мг двічі на добу). На початкових етапах такої комплекс стабілізує когнітивне функціонування пацієнта, а надалі – поліпшуватиме його. При цьому лікування має бути довготривалим, з обов'язковим контролем кожні 2–3 місяці.

Ці препарати мають різні механізми дії, однак сприяють розв'язанню спільної задачі – збереженню нейрона та інших елементів нейроглобулярної одиниці й відновленню їхнього нормального функціонування, а завдяки цьому – поліпшенню когнітивної функції та загальної життєдіяльності пацієнта.

Підготувала **Ольга Маковецька**

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
С-APROM/UA/AVG/0402

Цереброкардіальний синдром при ішемічному інсульті

Дехто вважає, що ми відчуваємо серцем, бо воно стискається та завмирає при печалі й турботі. Однак серце не здатне розуміти й мислити. Це може лише мозок, і саме він породжує наші почуття

Гіппократ

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є проблемою медичного і соціального значення, оскільки становлять загрозу життю і здоров'ю населення у всьому світі [6, 14, 27]. Особливе місце серед ГПМК посідає ішемічний інсульт (ІІ), що пов'язано з його високою поширеністю, втратою працездатності та смертністю серед хворих. Широкий спектр модифікованих чинників ризику ураженням, як-то артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, миготлива аритмія, при недостатній корекції або її відсутності значно погіршує перебіг інсульту і негативно впливає на його прогноз [24]. Найбільшу небезпеку, пов'язану з ризиком смерті, представляють кардіальні порушення, які розвиваються або поглиблюються у пацієнтів із ГПМК при формуванні цереброкардіального синдрому (ЦКС) [2].

Прояви та механізми розвитку ЦКС

При ураженні центральної нервової системи виникають мінущі порушення діяльності серцево-судинної системи, а більш значущі зміни – зі сторони роботи серця. Комплекс кардіальних порушень, зумовлених гострим ураженням головного мозку, позначається терміном «цереброкардіальний синдром». Це поняття запропоноване в середині 50-х рр. минулого століття для позначання певних змін на електрокардіографії (ЕКГ), супутніх ураженню головного мозку [8]. За даними низки досліджень, ЦКС зустрічається у 15-51% пацієнтів з ІІ [25].

Можливо, у деяких випадках прояви ЦКС відображають наявну, але приховану раніше кардіальну патологію. Серцеві порушення за рахунок розладів системної та церебральної гемодинаміки можуть збільшити ішемічне пошкодження головного мозку і погіршити прогноз пацієнта. Поява значущих змін на ЕКГ при інсульті у хворих без первинної патології серця може ускладнити діагностичний пошук і лікування. Тому знання проявів ЦКС є необхідним для лікарів різного фаху (неврологів, кардіологів, терапевтів, реаніматологів), а їхня своєчасна діагностика дозволяє скорегувати лікування осіб після перенесеного інсульту [8].

У механізмах розвитку ЦКС важлива роль належить токсичній, пошкодженню дії адреналіну й норадреналіну на кардіоміоцити. Робота серця регулюється центральною та вегетативною нервовими системами, ендокринними і гуморальними чинниками. Крім того, ритм серця залежить від стану компонентів провідної системи. Більше значення у розвитку ЦКС відводиться порушенню вегетативної регуляції з активацією симпатичної ланки і підвищеною виробленню гормонів наднирникових залоз, що спричиняє посилений викид у плазму крові катехоламінів та зміну морфологічних властивостей кардіоміоцитів. Унаслідок підвищення активності симпатичної нервової системи при ІІ підвищується утворення катехоламінів у пресинаптичних закінченнях нервових волокон. На додаток, збільшується кількість катехоламінів у системному кровотоку.

Окрім того, у плазмі крові хворих на ІІ було виявлене підвищення рівня адреналіну вдвічі і норадреналіну в 2,4 рази [1]. При цьому високий вміст катехоламінів відзначався впродовж близько трьох діб із поступовим зниженням до 40-го дня. Також встановлений зв'язок між рівнем катехоламінів у плазмі крові й виразністю змін на ЕКГ. Більше значення у розвитку ЦКС надається місцевій токсичній дії катехоламінів порівняно з їхнім системним ефектом [19].

Надмірна кількість катехоламінів викликає зміни β -адренорецепторів кардіоміоцитів, зниження скоротливої здатності міокарда. Гіперкатехоламінемія викликає вторинні пошкодження міокарда, які проявляються лізисом кардіоміоцитів та розвитком вогнищ некрозів (так званого адреналінового міокардиту) [21]. Катехоламіни збільшують вхід іонів кальцію у клітину і вихід кальцію, що спричиняє вкочнення потенціалу дії кардіоміоцитів, а це своєю чергою зумовлює зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) і може провокувати аритмії. Іони кальцію підвищують активність фосфоліпази всередині клітини, що викликає пошкодження мембран та утворення жирних кислот.

Надмірна кількість арахідонової кислоти призводить до підвищеного утворення вільних радикалів. Окрім того, вона здатна перетворюватися на простагландини,

лейкотрієни і тромбоксани, які додатково пошкоджують клітини. Вільні радикали, простагландини і тромбоксан викликають спазм судин, підвищують агрегаційну здатність тромбоцитів, тим самим спричиняючи порушення мікроциркуляції. Ураження внутрішньоклітинних мембран призводить до зниження функції рибосом і синтезу білка, що ще більшою мірою порушує обмін речовин у клітині та зменшує її стійкість до пошкоджувальних чинників. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця це може спричинити інфаркт міокарда, тоді як в осіб без атеросклерозу коронарних артерій кардіальна дисфункція потенційно зворотна. Важливу роль у зміні адренергічних структур і мембран кардіоміоцитів відіграє перекисне окислення ліпідів, яке активується при стресі, що може провокувати аритмії серця [8]. Як наслідок пошкодження клітин у крові, можуть підвищуватися міокардіальні ферменти.

З огляду на відмінність розташування у головному мозку центрів вегетативної регуляції, локалізація вогнища інсульту може чинити власний вплив на показники серцевих порушень. Відзначено, що при правопівкульовій локалізації інсульту частіше реєструються суправентрикулярні тахіаритмії, а при лівопівкульовій – шлуночкові [2]. Правобічна вегетативна стимуляція більшою мірою впливає на синусовий вузол, тому стимуляція або пригнічення правої половини довгастого мозку і гіпоталамуса – на надшлуночкову ектопічну активність [22]. Важливу роль у регуляції вегетативних функцій відіграє кора острівкової частки. Пошкодження різних її відділів спричиняє різні варіанти електрокардіографічних і клінічних проявів ЦКС [2, 8].

Порушення серцевого ритму в умовах порушеної авторегуляції мозкового кровотоку негативно впливають на репаративні процеси у зоні церебральної ішемії. Навіть помірне транзиторне кардіогенне зниження артеріального тиску додатково погіршує кровопостачання перинфарктної ділянки. Часта суправентрикулярна екстрасистола може викликати зниження мозкового кровотоку на 7%, шлуночкова екстрасистола – на 12%, шлуночкова пароксизмальна тахікардія – на 40-75%. Тривалі суправентрикулярні пароксизмальні тахікардії спричиняють значне зниження ударного об'єму лівого шлуночка (ЛШ) із наступним погіршенням церебральної гемодинаміки [11, 18]. Відповідно до іншої теорії, у патогенезі ЦКС значну роль відіграє гіпомagneзіємія [29].

Для ЦКС характерні зміни зубця Т, які характеризуються збільшенням його тривалості (основи) й амплітуди (висоти), інверсією (негативний зубець Т). Окрім того, можуть спостерігатися збільшення зубця U, підйом або депресія сегмента ST, що створюють картину «псевдоінфарктної» кривої. На відміну від інфарктних, зубці Т при ЦКС несиметричні, більшої амплітуди, широкі й динамічні. При цьому зворотна динаміка кінцевої частини шлуночкового комплексу не відображає позитивної динаміки ураження головного мозку [3, 8].

Останніми роками поняття ЦКС стало включати не тільки зміни на ЕКГ кінцевої частини шлуночкового комплексу, але й інші порушення з боку серця, що розвиваються при церебральному ураженні, як-от:

- порушення ритму серця;
- подовження інтервалу QT;
- порушення варіабельності серцевого ритму;
- систолічна й діастолічна дисфункція міокарда ЛШ.

З-поміж порушень ритму найчастіше зустрічаються: синусова брадикардія (рідше тахікардія), арешт синусового вузла, атріовентрикулярні блокади, шлуночкова або передсердна екстрасистола, фібриляція передсердь (ФП), повільний атріовентрикулярний ритм. Іноді спостерігається порушення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді мінущих блокад однієї з ніжок пучка Гіса [4, 5, 7]. Для ЦКС характерна швидка зворотна динаміка, яка не відображає спрямованості церебрального процесу [12].

При цьому найпоширенішою аритмією у гострому періоді порушення мозкового кровообігу є ФП, що асоціюється з високою частотою виникнення кардіомемболої і значно підвищує частоту повторних інсультів [13, 23].



С.М. Стаднік

Крім того, при кардіомемболозному інсульті порівняно з атеротромботичним і гемодинамічним достовірно частіше зустрічаються ФП, шлуночкові екстрасистоли і блокади ніжок пучка Гіса [10, 13, 16]. Для даного типу інсульту характерні тяжчий перебіг і повільніше відновлення неврологічного дефіциту. Встановлено залежність між локалізацією вогнища ураження, пов'язаного з певним судинним басейном, і змінами за даними ЕКГ. Так, ФП і тахікардія частіше зустрічаються при локалізації вогнища у басейні лівої середньої мозкової артерії, а брадикардія і порушення міжпередсердної провідності – у вертебрально-базиллярному [2, 16].

За даними інших досліджень, в осіб у гострому періоді інсульту без кардіальної патології в анамнезі збільшується надшлуночкова і шлуночкова ектопічна активність, що, ймовірно, зумовлено церебральним впливом. У найгострій фазі ІІ реєстрували наростання надшлуночкової та шлуночкової ектопічної активності та зміни ЧСС, які залежали від розміру і локалізації ішемічного вогнища. Після закінчення гострого періоду інсульту ЦКС регресував у більшості хворих. Регрес неврологічного дефіциту в гострій фазі ІІ перебував у зворотному кореляційному зв'язку з частотою епізодів брадикардії [2, 13, 23].

Клінічні спостереження показали, що кардіальні пошкодження можуть розвиватися відразу або протягом декількох годин після перенесеної гострої церебральної катастрофи. При геморагічній трансформації ІІ, яка ускладнює перебіг інсульту в гострому періоді, було відзначено суттєво більшу кількість хворих із порушенням серцевого ритму, а саме із ФП [2, 15].

Нерідко проявом ЦКС є розвиток систолічної дисфункції з гіпокінетичними змінами стінок серця за даними ехокардіографії. Не меншу роль відіграє виникнення діастолічної дисфункції з наростанням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та активації симпатичної нервової системи, що спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції [26].

Діагностика ЦКС

Виявлення ЦКС є досить складним процесом. Фахівцями клініки Майо (Міннесота, США) запропоновано чотири критерії для його діагностики [23]:

1. Порушення моторної активності стінки ЛШ, що виходить за межі кровопостачання однієї артерії.
2. Відсутність обструкції відповідної коронарної артерії.
3. Зміни на ЕКГ (транзиторний підйом сегмента ST або дифузні зміни зубця Т), що супроводжуються слабким підвищенням рівня тропонінів.
4. Відсутність доведеної феохромоцитоми або міокардиту.

Проте дотепер не існує чітких рекомендацій щодо виявлення групи ризику раптової смерті серед пацієнтів, які перенесли ГПМК із ЦКС [2].

Слід зазначити, що ЦКС, які виникають при ЦКС, регресують значно швидше за неврологічний дефіцит і не корелюють із загальною тяжкістю стану хворого [20]. У біохімічному аналізі крові характерне підвищення кардіоспецифічної креатинфосфокінази. Однак її динаміка значно відрізняється від такої при інфаркті міокарда: концентрація даного ферменту не регресує відразу ж після ГПМК, а поступово збільшується протягом наступних чотирьох діб [17, 28].

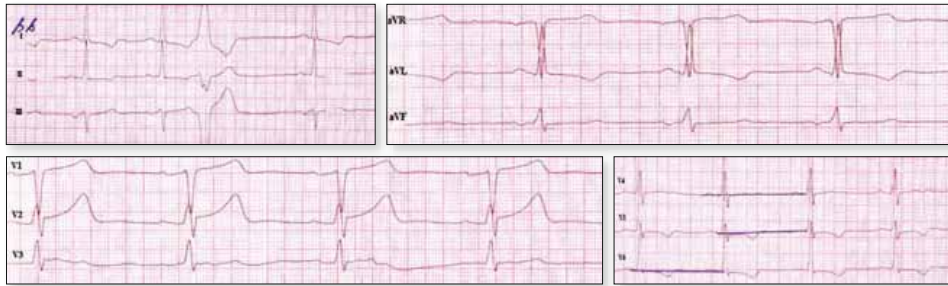


Рис. 1. ЕКГ пацієнта Д. на момент госпіталізації



Рис. 2. Динаміка ЕКГ пацієнта Д. через три доби

Слід звертати особливу увагу на збільшення QT-інтервалу в пацієнтів з інсультом, оскільки це є несприятливим чинником, який провокує аритмогенні події. QT-інтервал, що перевищує 450 мс, вважається важливим предиктором таких ускладнень та асоційований із триразовим ризиком раптової серцево-судинної смерті [2].

Визначено ЕКГ-критерії оцінки тяжкості мозкової патології [9, 11]:

- легкий ступінь: тривалість ЕКГ-змін становить 1-2 дні (ЕКГ-зміни відсутні або проявляються помірно синусовою тахі-/брадикардією, поодинокими екстрасистолами, помірно депресією зубця Т або сегмента ST);
- середній ступінь: тривалість – до 6-7 днів (чіткі ознаки ішемії міокарда в певних зонах: негативний зубець Т, депресія або підйом сегмента ST >1 мм; відзначаються короткочасні пароксизми ФП або тахікардії);
- тяжкий ступінь – тривалість – 15-20 днів і більше (часта екстрасистоли, пароксизмальна тахікардія і мерехтіння передсердь, фібриляція шлуночків, комбіновані порушення ритму, ознаки інфаркту міокарда).

Клінічне значення ЦКС полягає у тому, що він може виступати причиною діагностичних помилок і гіпердіагностики кардіальної патології в ситуаціях, коли її реально немає, та, відповідно, призводити до неправильного лікування.

Клінічний випадок ЦКС у хворих на ІІ із власного досвіду

Хворий Д., 57 р., поступив до ангіоневрологічного відділення ВМКЦ ЗР зі скаргами на порушення зору при погляді вліво й мови, запаморочення, хиткість при ході. Зі слів пацієнта, стан і самопочуття погіршилися раптово напередодні, коли з'явилися порушення зору у вигляді випадіння при погляді вліво, запаморочення, хиткість при ході. Наступного дня він самостійно звернувся у ВМКЦ ЗР і госпіталізований за невідкладними показаннями.

Тривалий час хворіє на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2-го типу, подагру. У 2012 р. переніс ІІ у басейні лівої середньої мозкової артерії.

Неврологічний статус. Свідомість збережено – 15 балів за шкалою Глазго. Ізокорії, ністагму, диплопії не виявлено. Гомонімна геміанопсія зліва. Мова дизартрична. Правобічний геміпарез, гемігіпестезія. Глибокі рефлекси D>S.

Стопна патологічна ознака Бабінського справа. Менінгеальних ознак немає.

Попередній діагноз. Цереброваскулярна хвороба. ІІ у басейні правої задньої мозкової артерії у вигляді лівобічної гомонімної геміанопсії, дизартрії. Наслідки ІІ (2012 р.) у басейні лівої середньої мозкової артерії у вигляді правобічного геміпарезу, гемігіпестезії. Хронічна ішемія мозку ІІІ стадії.

Клінічний і біохімічний аналізи крові – без відхилень від норми. ЕКГ на момент госпіталізації (рис. 1): ритм синусовий, неправильний, ЧСС – 75/хв, реєструються шлуночкові екстрасистоли, збільшення амплітуди зубця Т у відведенні V₂, інверсія зубця Т у відведеннях I, II, aVL, V₃-V₆, ознаки гіпертрофії ЛШ.

ЕКГ у динаміці (через три доби): ритм синусовий, правильний, ЧСС – 64/хв, екстрасистоли не реєструються, нормалізувалися сегмент S-T і зубець Т у грудних відведеннях (рис. 2).

При комп'ютерній томографії головного мозку (рис. 3) у лівій півкулі мозочка візуалізуються гіперденсивні зони з чіткими контурами щільністю +3+12 од. Н (рис. 3А); у правій півкулі головного мозку простежується обширна ішемічна ділянка щільністю +15+24 од. (рис. 3Б). Шлуночкова система розширена: ІІІ шлуночок шириною до 1,7 см, бокові шлуночки шириною до 2,4 см (рис. 3В). Серединні структури не змінені. Конвексальні простори, борозни, шліни розширені в обох півкулях головного мозку, простежуються локальні ішемічні ділянки.

Заключення: КТ-ознаки розладу мозкового кровообігу за ішемічним типом у правій півкулі головного мозку, лівориних кіст лівої півкулі мозочка.

Описаний випадок демонструє типові прояви ЦКС, коли інфарктоподібні зміни ЕКГ були не проявом ураження серця, а відображенням залучення церебральних структур.

Висновки

Кардіальні порушення при ІІ є недостатньо вивченою галуззю кардіоневрології. Давно відомі прояви ЦКС у вигляді мінущих інфарктоподібних змін на ЕКГ останніми роками поповнюються новими даними: фіксуються небезпечні для життя аритмії серця, зниження варіабельності ритму серця, порушення систолічної та діастолічної

функції міокарда ЛШ, подовження інтервалу QT. Виразність кардіальних порушень пов'язана з тяжкістю церебральних розладів і преморбідним статусом пацієнтів. Інсульта може спричинити кардіальних порушення у хворих без попередньої серцевої патології, а також погіршити перебіг наявних захворювань серця. Основним механізмом у розвитку цих порушень вважається активація симпатoadренальної системи у відповідь на гостре церебральне пошкодження з токсичним впливом катехоламінів на серце з розвитком ЦКС.

Індивідуальний підхід до оцінки кардіальних порушень у хворих на ГПМК і знання закономірних змін із боку нейроендокринної, імунної систем, системи гемостаза дозволять забезпечити своєчасну діагностику ЦКС, оптимізувати лікувальні заходи і поліпшити прогноз. Вивчення даної патології у майбутньому може поповнитися новими знаннями про клінічні прояви ЦКС, що сприятиме зниженню несприятливих наслідків при інсульті.

Література

1. Астраханцева С.П. Электрокардиографические изменения в острой стадии мозгового инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л. – 1966. – 22 с.
2. Басанцова Н.Ю. Церебродиагностический синдром и его особенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Н.Ю. Басанцова, А.Н. Шишкин, Л.М. Тибекина // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 31-47.
3. Гусев Е.И. Неотложная электрокардиография / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, В.В. Кликовская, Н.Ю. Айриян, М.И. Рейдерман. – М.: Медицина. – 2013. – 123 с.
4. Дошнин В.Л. Практическая электрокардиография / В.Л. Дошнин. – М.: Медицина. – 1987. – С. 279-281.
5. Дегтярь Г.Я. Электрокардиографическая диагностика / Г.Я. Дегтярь. – М.: Медицина. – 1966. – 173 с.
6. Инсульты. Руководство для врачей / под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: МИА. – 2014. – 385 с.
7. Исаков И.И. Клиническая электрокардиография / И.И. Исаков, М.С. Кушаковский, Н.Б. Журавлева. – Л.: Медицина. – 1984. – С. 51-56.
8. Лиманкина И.Н. Церебродиагностический синдром / И.Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 26-34.
9. Лис М.А., Солоненко Ю.Т., Добродей М.А. Электрокардиографические критерии оценки тяжести мозговой патологии // Рубрика: 76-29-30, 76-29-51 (январь 1996 г. – декабрь 1998 г.). Тема НИР: «Проявления церебродиагностического синдрома при мозговой патологии различного генеза».
10. Порядная О.В. Церебродиагностический синдром в остром периоде инфаркта головного мозга / О.В. Порядная, Е.И. Шоломова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 503-504.
11. Прекина В.И. Церебродиагностический синдром при ишемическом инсульте / В.И. Прекина, И.Ю. Чернова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 20. – С. 40-44.
12. Рейдерман М.И. Неотложная электрокардиография / М.И. Рейдерман. – М.: Медицина. – 1993. – 123 с.
13. Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике / А.А. Соколова, И.Л. Царев, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов // Трудный пациент. – 2015. – № 7, Т. 13. – С. 36-40.
14. Суслина З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фоякин. – М.: ИМА-пресс. – 2010. – 56 с.
15. Тибекина Л.М. Геморрагическая трансформация при кардиоэмболическом инсульте / Л.М. Тибекина, Ю.А. Шербук // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Серия 11. Медицина. – 2013. – Вып. 1. – С. 81-93.
16. Тибекина Л.М. Нарушения сердечного ритма у больных с ишемическим инсультом / Л.М. Тибекина // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Серия 11. Медицина. – 2015. – Вып. 4. – С. 87-99.
17. Тибекина Л.М. Ранняя нейрореабилитация у больных с ИИ разного возраста / Л.М. Тибекина // Материалы конференции с международным участием «Биопсихосоциальные подходы в реабилитации больных». СПб. – 2015. – С. 83-84.
18. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. – С-Пб.: Инкарт. – 2005.
19. Campea M. Scientists look to heart disease and stroke-related disorders for clues to preventing and treating alzheimer's / M. Campea // Alzheimer's Assoc. Public Relations. – 2015. – Vol. 312. – P. 604-629.
20. Helms T. Prediction and personalised treatment of atrial fibrillation – stroke prevention: consolidated position paper of CVD professionals / T. Helms, G. Duong, B. Zippel-Schultz, R.R. Tilz, K.-H. Kuck, C.A. Karle // The EPMA Journal. – 2014. – Vol. 5. – P. 15-29.
21. Johnson R.H. Neurocardiology: The Interrelation Ships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular System / R.H. Johnson, D.G. Lambie, J.M.K. Spalding // London, England: WB Saunders. – 1984. – P. 66-70.
22. ane R.D. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes / R.D. Lane, J.D. Wallace, P.P. Petrovsky // Stroke. – 1992. – Vol. 23. – P. 362-366.
23. Madhavan M. Proposed Mayo clinic criteria for the diagnosis of TACO-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis / M. Madhavan, A. Prosd // Herz. – 2010. – Vol. 35, Issue 4. – P. 240-244.
24. Miki T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / T. Miki, S. Yuda, H. Kouzu, T. Miura // Heart Fail Rev. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 149-166.
25. Natelson B.H. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80's / B.H. Natelson // Arch Neurol. – 1985. – Vol. 42. – P. 180-184.
26. Oliveira G.B.F. Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention / G.B.F. Oliveira, A. Avezum, L. Roever // Front Cardiovasc Med. – 2015. – Vol. 2. – P. 32-47.
27. Samuels M. The Brain-Heart Connection / M. Samuels // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 3. – P. 77-84.
28. Shames J. Association of Atrial Fibrillation and Stroke: Analysis of Macabi Health Services Cardiovascular Database / J. Shames, S. Weitzman, Y. Nechemya, A. Porath // Isr Med Assoc J. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 486-491.
29. van den Bergh W.M. Electrocardiographic Abnormalities and Serum Magnesium in Patients With Subarachnoid Hemorrhage / W.M. van den Bergh, A. Algra, G.J. Rinkel // Stroke. – 2004. – 35 с.

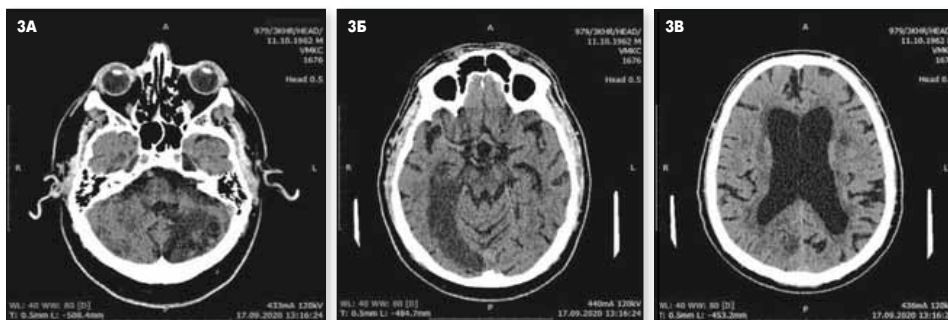


Рис. 3. КТ пацієнта Д.

Л.Б. Мар'єнко, д. мед. н., професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник Львівського обласного протиепілептичного центру

Особливості постінсультної епілепсії та потенційні методи терапії

Інсульт як серйозна клінічна проблема для охорони здоров'я в усьому світі є третьою провідною причиною смерті та першою – інвалідності у розвинених країнах. Дані щодо поширеності постінсультної епілепсії (ПІЕ) є суперечливими, але за останніми епідеміологічними дослідженнями вона становить приблизно 10% усіх епілепсій та 55% вперше діагнованих випадків серед осіб похилого віку. Зростання частоти ПІЕ порівняно з попередніми роками пояснюється глобальним процесом постаріння населення, збільшенням тривалості життя та поліпшенням діагностики епілептичних нападів у віці від 65 років.



Л.Б. Мар'єнко

Чинники ризику ПІЕ

За даними метааналізу 2020 р. на основі вивчення результатів 30 досліджень із включенням 26 045 інсультних хворих, значущими факторами ризику ПІЕ є молодший вік пацієнтів, геморагічний компонент інсульту, ураження кори і ранні постінсультні епілептичні напади [2].

Відомо, що інсульт та епілепсія мають двосторонній зв'язок: не тільки інсульт є етіологічним чинником епілепсії, але й перші епілептичні напади у похилому віці (та навіть раніше – після 40 років) втричі підвищують ризик розвитку інсульту [3]. Часто ці перші приступи вже є проявом хронічних цереброваскулярних захворювань.

Таку саму двобічну кореляцію інсульт та ПІЕ мають із когнітивними розладами. Існують докази, що когнітивні функції, рівень функціонального дефіциту та інвалідності в осіб із ПІЕ є гіршими, ніж у хворих після інсульту без епілептичних нападів [4]. Розвиток деменції у пацієнтів із пізньою епілепсією зумовлений більшою мірою не епілептичним процесом, а наявністю хвороби дрібних судин як етіології епілепсії, а також судинними факторами ризику (куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія) [5]. ПІЕ частіше виникає після тяжких інсультів, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів, ускладнює реабілітацію, а нерідко може стати причиною смерті [6]. Таким чином, інсульт є етіологічним фактором епілепсії, яка, своєю чергою, – коморбідним інсульту захворюванням, і вони об'єднують перебіг один одного.

Біомаркери можливого розвитку ПІЕ

Як при багатьох інших неврологічних захворюваннях, активно проводяться дослідження з пошуку біомаркерів можливого розвитку епілепсії після інсульту. Так, L. Abraira et al. (2020) виявили, що у пацієнтів із нижчим рівнем рецепторів TNFR-1 (фактора некрозу пухлини 1-го типу) та вищим рівнем молекул адгезії нервових клітин (NCAM) спостерігається більша ймовірність раннього нападу [7]. Але біохімічні маркери поки що мають низьку надійність. С. Bentes et al. (2018) з'ясували, що існують ранні електроенцефалографічні біомаркери епілепто- та іктогенезу, що передбачають виникнення епілепсії впродовж

року після інсульту незалежно від клінічних даних, як-то асиметрія фонової активності та поява епілептиформної активності [8].

Часові межі постінсультних нападів

За даними багатьох клінічних досліджень, розрізняють ранні (протягом семи днів від початку інсульту) та пізні (понад сім днів після епізоду) напади ПІЕ на основі передбачуваних патофізіологічних відмінностей [11].

Епілептичні напади можуть виникати у тісному часовому зв'язку з інсультом та/або через значно більший інтервал (місяці й навіть роки). Ранні напади вважаються наслідком локальних метаболічних порушень, які не завжди призводять до змін у нейрональних мережах, але роблять їх епілептогенними за рахунок позаклітинного накопичення глутамату та метаболічних змін у нейронах [9].

Від часу запровадження Міжнародною протиепілептичною лігою (ILAE) 2010 р. терміну «гострий симптоматичний епілептичний напад» (ГСЕН) ранні напади вважаються власне такими і не потребують встановлення діагнозу епілепсії. Водночас пізні виникають тоді, коли мозок набуває схильності до епілептичних приступів, які стають неспровокованими і підпадають під критерії діагнозу епілепсії 2014 р. із необхідністю призначення антиконвульсантів [13]. Слід зазначити, що в деяких публікаціях пізніми нападами вважаються ті, що виникають через два тижні після інсульту [10]. Можливо, це є правильнішим з огляду на загальноприйняту тривалість гострого періоду інсульту від двох до трьох тижнів.

Довгий час вважалося, що існує різний ступінь ризику рецидиву для ранніх і пізніх нападів. Наразі одностайності в оцінці їхнього прогностичного значення стало значно менше. Низка авторів вважає, що ризик ПІЕ зростає за наявності ранніх нападів, у межах 48 год [11]. На думку інших дослідників, яких більшість, ймовірність розвитку ПІЕ вища при пізніх нападах – алге вونی, особливо у разі повторюваності, можуть свідчити про початок епілепсії як такої [12]. Подібне свідчення викладене у рекомендаціях Європейської організації інсульту (ESO, 2017): пізні напади (>7 днів) вже вважають ПІЕ [13]. Як бачимо, розбіжності в дефініціях ще доведеться долати.

Можливий вплив лікування інсульту на ранні епілептичні напади

Іноді лікування інсульту само по собі може призвести до виникнення ранніх епілептичних нападів. Це стосується насамперед реканалізаційних методів, але дані щодо ймовірності появи епілептичних приступів після процедури суперечливі. Так, за даними F. Brigo et al. (2020), ураження кори та внутрішньовенний тромболізис є незалежними факторами ризику розвитку ранніх постінсультних нападів [14]. J. Naylor et al. (2018) зазначили, що у пацієнтів, яким було проведено внутрішньовенний або внутрішньоартеріальний тромболізис, значно частіше виникали ранні епілептичні напади (4,5-12,9%), ніж у тих, хто лікувався традиційними засобами (2%) [15].

Проте існують протилежні висновки. Так, J.P. Zöllner et al. (2020), провівши ретроспективний аналіз 135 117 випадків інсульту, дійшли висновку, що ані внутрішньовенна реканалізація самотійно, ані її поєднання з механічним тромбектомією не призвели до зростання частоти ранніх епілептичних нападів порівняно із групою контролю [16]. Таким чином, наразі ефект реперфузійної терапії на частоту нападів після інсульту є незрозумілим. Адже на тваринних моделях виявлено, що тромболізис впливає на ризик епілептичних приступів після інсульту, але клінічні дані такого зв'язку остаточно не підтверджують [17].

Погляди на профілактику й терапію ПІЕ

Тож як існують погляди на профілактику ПІЕ, лікування ранніх і пізніх нападів після інсульту та власне ПІЕ?

На сьогодні не існує лікарських засобів для первинної профілактики ПІЕ, як і препаратів, що модифікують захворювання. Для їхньої розробки необхідне глибше розуміння механізмів, що лежать в основі перетворення нервової тканини в зоні інфаркту в осередок іктогенезу або, точніше, трансформації неепілептичного мозку в епілептичний. Однак вивчення епілептогенезу в пацієнтів із ПІЕ має безліч обмежень і труднощів, у зв'язку з чим вважається, що моделювання ПІЕ на тваринах має вирішальне значення [18]. Тому в сучасних протоколах з лікування інсульту не рекомендовано використовувати протиепілептичні препарати (ПЕП) для профілактики епілепсії після інсульту [13]. В цьому плані перспективнішими є дослідження з ефективності використання статинів, які знижують ризик ранніх нападів та розвитку ПІЕ надалі [19].

На даний час немає одностайної думки щодо лікування ранніх епілептичних нападів (тобто ГСЕН). Але на практиці, якщо в пацієнта в тяжкому стані виник перший судомний напад у найгостріший період інсульту, найімовірніше, буде призначений антиконвульсант. Адже розвиток епілептичного статусу можливий у 1% хворих після інсульту, при цьому смертність досягає 50% [20]. Щоб запобігти такому клінічному сценарію, необхідне застосування ПЕП. Тому за результатами деяких досліджень, рекомендовано починати короткотривале лікування ПЕП після кількох ранніх нападів або одного приступу в разі крововиливу, або при геморагічній трансформації ішемічного інсульту [21, 22].

У разі пізнього нападу пацієнт повинен бути поінформований про високий ризик рецидиву. Рекомендовано розпочати тривале лікування як при структурній (попередня назва – симптоматичній) епілепсії будь-якої іншої етіології [6]. Хоча ПІЕ вважається добре лікуваною формою епілепсії (вичерпного пояснення цьому факту ще не знайдено), приблизно 25% пацієнтів лишаються фармакорезистентними [1]. Тому вибір ефективного і безпечного препарату для початкової терапії є вкрай важливим.

Як відомо, метою лікування будь-якої форми епілепсії є повний контроль нападів із відсутністю або мінімальними побічними явищами та доброю переносимістю ПЕП. Лікування пацієнтів із ПІЕ є складним завданням, оскільки необхідно

враховувати основну етіологію, всі супутні захворювання, застосування ліків різних груп, можливу поліпрагмацію, вікові фармакокінетичні та фармакодинамічні зміни. Контроль нападів забезпечує самостійність хворого за відсутності серйозного неврологічного дефіциту, запобігає падінням, які у похилому віці можуть призвести до загрозливих травм та переломів. Тому завжди потрібно знайти ту саму «золоту середину» між користю і ризиком у підборі препарату та його дози для осіб із ПІЕ.

Дозування ПЕП завжди є меншим, ніж у молодих дорослих осіб на 1/3-1/4, оскільки ефективні дози у швидкій категорії можуть бути токсичними для літніх пацієнтів. Тому навіть низька плазмоконтрація препарату у хворого похилого віку не завжди корелює з його ефективністю. Ліки, які використовують у дитячій популяції, розглядають як найбільш прийнятні для старшого віку за стратегією повільного підвищення дози, починаючи з найнижчої (start low, go slow).

Нині не існує доказів застосування будь-якого конкретного ПЕП при фармакологічному лікуванні ПІЕ. Для цього теоретично підходить будь-який препарат 1-ї та 2-ї лінії для фокальних і вторинно генералізованих нападів згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Епілепсія у дорослих» (2014).

У таблиці представлений уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсія у дорослих».

Проте є деякі застереження щодо використання препаратів для осіб літнього віку, зокрема із ПІЕ. ПЕП, які індують ферменти печінки, підвищують рівень ліпідів у сироватці крові та інші атерогенні маркери через індукцію цитохрому P450 і можуть збільшувати ймовірність ураження судин, для використання небажані. Це карбамазепін, барбітурати, феноїти (діфенін). Окрім того, карбамазепін та феноїти не слід призначати пацієнтам, які отримують лікування новими антикоагулянтами (дабігатран, апіксабан), а також хворим із порушеннями серцевої провідності, аритміями, коливанням артеріального тиску. До того ж карбамазепін знижує концентрацію статинів.

Для осіб похилого віку найбільш прийнятними є такі ПЕП:

- вальпроати (широкий спектр дії, швидке титрування, ефективність при вогнищевій і генералізованих нападах, позитивний ефект на настрої, не впливають негативно на когнітивні функції);
- ламотриджин (не впливає негативно на когнітивні функції, але має повільне титрування);
- леветирacetам (не впливає негативно на когнітивні функції, відсутні інтеракції з іншими ліками, нирковий метаболізм).

Щодо габапентину, окскарбазепіну, зонітаміду та лакозаміду, достатньої доказової бази для їхнього використання ще немає [23].

Згідно з результатами дослідження D. Larsson et al. (2020), у пацієнтів із ПІЕ показники утримання найвищі для леветирacetаму та ламотриджину, а найнижчі – для карбамазепіну та феноїтоїну [24]. Цей висновок підтверджує дані попереднього огляду рандомізованих контрольованих випробувань ПЕП для лікування ПІЕ 2018 р. стосовно того, що леветирacetам та ламотриджин переносилися краще, ніж карбамазепін [25].

Таким чином, лікування епілептичних нападів після інсульту можна короткотривало застосовувати при появі ранніх нападів (із наступною переоцінкою ризиків скасування терапії). Обов'язково є призначення ПЕП при пізніх нападах, які на даний час можна вважати дебютом ПІЕ. Перевагу доцільно надати препаратам нового покоління – ламотриджину та леветирacetаму.

Список літератури знаходиться в редакції

UA-LAMO-PIM-012021-033

Таблиця. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсія у дорослих»*				
Тип нападу	1-ша лінія	2-га лінія	Можливість застосування	Протипоказання для застосування
Генералізовані тоніко-клонічні, тонічні, клонічні	Вальпроєва кислота, ламотриджин	Карбамазепін, леветирacetам, окскарбазепін, топірамат, фенобарбітал	Габапентин, прегабалін, феноїтин	За наявності абсансів, міоклоній: Карбамазепін, окскарбазепін, феноїтин, габапентин, прегабалін
Міоклонічні	Вальпроєва кислота, леветирacetам, топірамат	Клоназепам	Ламотриджин, пірацетам, фенобарбітал	Карбамазепін, окскарбазепін, феноїтин, габапентин, прегабалін, ламотриджин
Абсанси	Вальпроєва кислота, етосуксимід	Ламотриджин, леветирacetам, клоназепам	Топірамат	Карбамазепін, окскарбазепін, феноїтин, габапентин, прегабалін
Вогнищеві	Вальпроєва кислота, ламотриджин, леветирacetам, карбамазепін, окскарбазепін, топірамат	Феноїтин, лакозамід	Прегабалін, габапентин, фенобарбітал, клоназепам	
Вторинно генералізовані	Вальпроєва кислота, ламотриджин, карбамазепін, окскарбазепін, леветирacetам, топірамат	Феноїтин, лакозамід	Прегабалін, габапентин, фенобарбітал, клоназепам	
Недиференційовані	Вальпроєва кислота, топірамат	Ламотриджин, леветирacetам	Фенобарбітал	

Примітка: * Затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 17.04.2014 р. – К., 2014. – 75 с.

Початок на попередній стор.

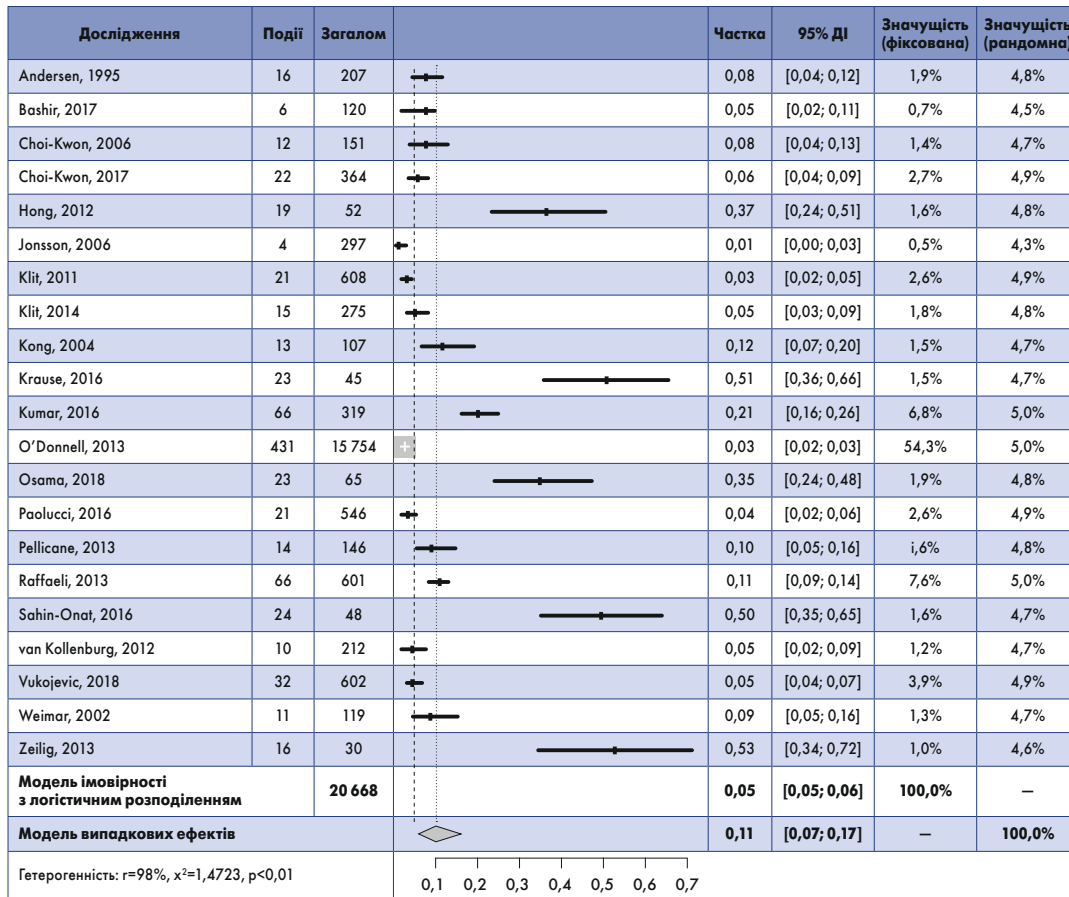


Рисунок. Форест-діаграма: результати метааналізу щодо поширеності ЦПБ серед пацієнтів після інсульту будь-якої локалізації

Автори відзначили подальше зменшення інтенсивності болю порівняно з оцінкою на вихідному рівні. Побічні реакції включали нудоту, збудження, сонливість.

Висновки

Огляд досліджень та метааналіз даних показав, що 11% осіб з інсультом страждатимуть на ЦПБ. Більш як у 50% пацієнтів після інсульту, наслідком якого є ураження сомато-сенсорної системи, розвинеться центральний НБ, зокрема у перший місяць після інсульту. Однак невелика частка пацієнтів матиме ЦПБ через 12 місяців після цереброваскулярної події. Тож клініцисти повинні відстежувати будь-які прояви центрального НБ щонайменше протягом 12 місяців після інсульту, оскільки позбавлення цього інвалідизуючого симптому може поліпшити якість життя хворих (Kumar et al., 2016; Sahin-Onat et al., 2016; Kong et al., 2004; Choi-Kwon et al., 2006).

Для лікування пацієнтів із ЦПБ можна використовувати як фармакологічні, так і нефармакологічні методи. Застосування ламотриджину підкріплене найпотужнішими даними, отриманими у невеликих РКД (рівень доказовості II), що засвідчили ефективність препарату при ЦПБ. Необхідне проведення подальших масштабніших досліджень хорошої якості для більш детального вивчення методів терапії ЦПБ, який є дуже поширеним, але часто нехтуваним больовим синдромом.

Підготувала **Олена Коробка**

UA-LAMO-PUB-122020-032

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Неврология. Психиатрия. Психотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Неврология, психиатрия, психотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Неврология, психиатрия, психотерапия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном та профілактика вторинних інсультів

Відкрите овальне вікно (ВОВ) характеризується високою поширеністю та виявляється приблизно у 25% дорослої популяції. Терapia пацієнтів із ВОВ та профілактика вторинних інсультів лишаються нагальними питаннями у галузі кардіології. Представляємо до вашої уваги короткий огляд практичних рекомендацій Американської академії неврології (AAN, 2020), що покликані допомогти клініцистам у веденні даних груп хворих.

Рекомендація 1 Обґрунтування

Шемічний інсульт може бути викликаний різноманітними гетерогенними механізмами. Оптиміальна профілактика вторинного інсульту полягає у фокусуванні на етіології попередньої події (Kernan et al., 2014; Culebras, Messe, 2014; Chaturvedi et al., 2005). Належне ретельне обстеження залежить від конкретного пацієнта, а також чи було виявлено переконливі етіологічні чинники інсульту.

В усіх рандомізованих дослідженнях за участю популяції пацієнтів, яким виконували процедуру закриття ВОВ, обов'язковою умовою було проведення попереднього досконального обстеження, зокрема комп'ютерно-томографічної (КТА) або магнітно-резонансної ангиографії (МРА) судин голови та шиї у всіх учасників та діагностичні гіперкоагуляції у більшості випадків, аби виключити інші механізми розвитку захворювання. Крім того, в усіх випробуваннях виконували трансезофагальну ехокардіографію (ТЕЕ) для визначення характеристик ВОВ та підтвердження етіології первинного інсульту.

Продовжують накопичуватися дані з приводу того, що фібриляція передсердь (ФП) невідомо походження становить значну частку випадків криптогенного інсульту (Sanna et al., 2014). У жодному випробуванні за участю пацієнтів із виконанням закриття ВОВ не було умови проведення тривалого моніторингу перед вклученням, враховуючи, що дослідження були ініційовані до того, як контроль ФП став рутинним. Хоча важливо зазначити, що частота ФП значною мірою корелює з віком та є малоюмовірною у пацієнтів до 50 років. Інші фактори ризику та біомаркери, що корелюють із ФП і можуть посилити підозру клініциста щодо її наявності, включають системну артеріальну гіпертензію (АГ), ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, гіпертиреоз, цукровий діабет (ЦД), зловживання алкоголем, куріння, зростання рівня сироваткового N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP), часті передчасні скорочення передсердь та підвищення дисперсії зубця Р на електрокардіограмі (ЕКГ) (Thijs, 2017; January et al., 2014).

Показано, що транскраніальна доплерографія (ТКДГ) має схожі чутливість та специфічність до ТЕЕ при оцінці функціонування шунтування справа наліво. Хоча ТКДГ не виключає інших кардіоемболічних джерел, які спостерігаються на ТЕЕ, і не може оцінити морфологію ВОВ, зокрема анатомічний розмір, розташування та довжину тунелю (Katsanos et al., 2016). У багатьох дослідженнях було виявлено зв'язок між ВОВ та іншими криптогенними інсультами зі зростанням частоти ВОВ у молодших пацієнтів, що перенесли інсульт, та тих, у кого відсутні основні фактори серцево-судинного ризику, як-то АГ, гіперхолестеринемія та ЦД (Overell et al., 2000; Handke et al., 2007; Kent et al., 2013).

Ризик рецидиву інсульту в осіб із ВОВ та без іншої виявленої етіології низький, приблизно 1% на рік, а лікування є медикаментозним. Цей показник зазвичай менший, ніж імовірність інсульту, спричинена альтернативними механізмами його розвитку (Amategno et al., 2016). Таким чином, якщо буде виявлено інший переконливий механізм виникнення інсульту із вищим ризиком, ВОВ, імовірно, вважатиметься так званним феноменом «невинного спостерігача».

Рівні рекомендації

У пацієнтів, яким може бути рекомендоване закриття ВОВ, клініцисти мають забезпечити проведення належного ретельного обстеження, щоб виключити альтернативні механізми інсульту; такі заходи здійснювалися у всіх дослідженнях щодо закриття ВОВ із позитивними результатами (рівень В). Окрім того, у цій групі хворих потрібно провести томографію мозку для підтвердження розміру та локалізації вогнища інсульту, а також визначення, чи є він емболічним, чи лакунарним (переважно із залученням глибокої перфорантної вени діаметром <1,5 см) (рівень В). На додачу, в кандидатів для проведення закриття ВОВ слід виконати васкуляричну візуалізацію (МРА чи КТА) шийних та внутрішньочерепних судин для виявлення дисекцій судин, васкулопатії та атеросклерозу (рівень В). Також у таких хворих важливо виконати базову ЕКГ з метою визначення наявності/відсутності ФП (рівень А).

В окремій групі пацієнтів із вірогідним ризиком розвитку ФП, в якій може знадобитися проведення процедури закриття ВОВ, слід виконувати безперервний моніторинг серця принаймні 28 днів (рівень В). Фактори ризику ФП включають

вік ≥ 50 років, АГ, ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, підвищення рівня NT-proBNP, дисперсії зубця Р, часті передчасні скорочення передсердь.

У нещодавно опублікованих рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА), Американського коледжу кардіологів (ACC) та Товариства ритму серця (HRS) вказано на доцільність проведення пролонгованого ЕКГ-моніторингу після перенесеного криптогенного інсульту в пацієнтів віком від 40 років. Хоча необхідні додаткові дослідження для визначення діагностичної значущості методу в молодих пацієнтів та осіб із ВОВ (January et al., 2019).

У кандидатів для здійснення процедури закриття ВОВ клініцисти мають виконати трансекстракраніальну ехокардіографію (ТЕЕ) з метою виявлення кардіоемболічних джерел та згодом провести ТЕЕ, якщо при першому обстеженні не вдалося встановити механізм розвитку інсульту високого ризику. В межах досліджень для оцінки шунтування справа наліво та визначення його об'єму потрібно використовувати міхурцеве контрастування з/без маневру Вальсальви (рівень В).

На додачу, в даній групі хворих необхідно виконати діагностичну гіперкоагуляцію (рівень В). Отримані результати свідчатимуть про вірогідний механізм розвитку інсульту високого ризику, що може вплинути на зміни в лікуванні, наприклад, необхідність проведення пожиттєвої антикоагулянтної терапії (до прикладу, за середнього або високого титру антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів молодшого віку після криптогенного інсульту) (Tektonidou et al., 2019).

У кандидатів для закриття ВОВ можна здійснювати ТКДГ з ефектом контрастування за використання фізіологічного розчину як скринінгової оцінки шунтування справа наліво. Проте необхідність у проведенні ТЕЕ та ТЕЕ лишається для виключення альтернативних механізмів розвитку кардіоемболії (рівень С). Перед процедурою закриття ВОВ пацієнта має обстежити лікар, що спеціалізується на веденні осіб після інсульту, щоб переконалися, що ВОВ є найбільш імовірним механізмом розвитку інсульту (рівень В). Якщо встановлено альтернативний механізм інсульту з вищим ризиком, клініцист не повинен рекомендувати обов'язкове виконання закриття ВОВ (рівень В).

На додаток, перш ніж виконати закриття ВОВ, пацієнт повинен пройти обстеження для оцінки величини шунтування та анатомічних особливостей ВОВ. Лікар має визначити, чи є проведення закриття ВОВ можливим, чи існують інші фактори, які можуть вплинути на ступінь ризику процедури, та розглянути подальше лікування (рівень В).

Пацієнтам із виявленням після інсульту ВОВ, за відсутності інсульту іншої етіології внаслідок ретельного обстеження, слід повідомити, що ВОВ є поширеним явищем. Воно зустрічається приблизно в 1 з 4 дорослих у загальній популяції. Крім того, важко чітко визначити, чи був інсульт спричинений ВОВ. Також важливо поінформувати хворих, що закриття ВОВ, імовірно, знижує ризик розвитку повторного інсульту в окремій групі пацієнтів (рівень В).

Рекомендація 2 Обґрунтування

У пацієнтів віком до 60 років із ВОВ, в яких інша етіологія інсульту шляхом ретельного діагностичного обстеження не підтвердилася, транскатетерне закриття ВОВ, імовірно, знижує ризик повторних подій: різниця в сумарній частоті становить -0,67% за рік, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,39 до -0,94% ($I^2=0$). При цьому лікування потребують 29 хворих для уникнення одного інсульту впродовж п'яти років.

Проведення закриття ВОВ корелює з незначним ризиком розвитку асоційованих із процедурою ускладнень (кумулятивний ризик – 3,9%; 95% ДІ 2,3–5,7%) та не пов'язано з нею ФП (різниця в сумарній частоті – 0,33% за рік; 95% ДІ 0,04–0,65%). Хоча є дані, що більшість таких подій самостійно минають та мають невизначені довгострокові клінічні наслідки, враховуючи низьку частоту розвитку інсульту в пацієнтів після виконання закриття ВОВ.

Аналіз різних підгруп хворих показав, що загальна користь від процедури закриття ВОВ, продемонстрована у випробуваннях, може не поширюватися на пацієнтів з невеликими шунтами та малими інсультами у глибоких структурах мозку. Варто зауважити, що деякі невеликі інсульти у глибоких структурах мозку можуть бути викликані емболією, найчастіше у молодих пацієнтів без поширених факторів судинного ризику.

Аналіз різних підгруп хворих не виявив зв'язку між перевагами закриття ВОВ та наявністю/відсутністю аневризми міжпередсердної перегородки. Лише у деяких дослідженнях повідомлялося про потребу у встановленні більшого шунта та вищий ризик рецидиву інсульту за її наявності (Snijder et al., 2016; Mas et al., 2001). Окрім того, метаналіз не показав різниці в ефективності процедури закриття ВОВ у пацієнтів віком 45–60 та <45 років. Також є дані про те, що ВОВ може мати значення при розвитку криптогенних інсультів у хворих після 60 років, а у випробування DEFENSE-PFO були вклучені особи, старші за 60 років (Handke et al., 2007; Lee et al., 2018; Mazzucco et al., 2018).

Рівні рекомендації

У пацієнтів віком до 60 років із ВОВ та емболічним інсульту за відсутності іншого механізму його розвитку клініцисти можуть рекомендувати закриття ВОВ після обговорення можливих переваг (зниження вірогідності рецидиву інсульту) й ризиків (процедурні ускладнення та ФП) (рівень С). Хворим варто повідомити, що при встановленні великого шунта, імовірно, процедура продемонструє клінічні переваги. І навпаки, імовірність позитивного ефекту в пацієнтів із невеликим шунтом або одним малим інсульту у глибоких структурах мозку без емболії є нижчою. Також невідомо, чи впливає аневризма міжпередсердної перегородки за відсутності великого шунта на імовірність отримати користь від закриття ВОВ (рівень С).

Закриття ВОВ може бути рекомендоване іншим популяціям пацієнтів, наприклад особам віком 60–65 років з обмеженою кількістю основних судинних факторів ризику (як-то АГ, ЦД, гіперліпідемія чи куріння). При цьому мають бути відсутні інші механізми виникнення інсульту після ретельного обстеження, включно із тривалим моніторингом ФП (рівень С). Окрім того, закриття ВОВ можна рекомендувати пацієнтам молодшого віку (<30 років) після одиночного малого інсульту в глибоких структурах мозку (<1,5 см), великим шунтом та відсутністю будь-яких судинних факторів ризику, які могли б призвести до розвитку хвороби малих судин, як-от АГ, ЦД або гіперліпідемія (рівень С).

При розгляді питання щодо проведення закриття ВОВ клініцисти та пацієнт повинні прийняти спільне рішення, враховуючи те, чи відповідають характеристики хворого тим, що мали місце в учасників дослідження закриття ВОВ із позитивними результатами. Також потрібно зважати на побажання та занепокоєння пацієнтів із приводу ризику рецидиву інсульту та розвитку несприятливих явищ (рівень В).

Рекомендація 3 Обґрунтування

Усім пацієнтам із раніше перенесеним інсультом слід призначити антитромботичну терапію на невизначений термін, якщо немає протипоказань, пов'язаних із ризиком кровотеч, незалежно від наявності/закритого ВОВ (Kernan et al., 2014). Однак на сьогодні немає чітко визначеного антитромботичного лікування пацієнтів після інсульту, спричиненого ВОВ. У проведених рандомізованих дослідженнях, присвячених порівнянню антикоагулянтної та антитромботичної терапії, не було показано, що якась стратегія лікування виявилася кращою (відносний ризик – 0,73; 95% ДІ 0,45–1,17). Однак висновки, що закриття ВОВ знижує ризик повторного інсульту, вказують на те, що парадоксальна емболізація є механізмом розвитку значної частки повторних інсультів.

Окрім того, існують переконливі докази, що антикоагулянтна терапія є ефективнішою за антитромботичну при венозній тромбоемболії (Castellucci et al., 2002; Weitz et al., 2017). Користь від проведення закриття ВОВ у пацієнтів, які отримують антикоагулянтне лікування, не визначено.

Рівні рекомендації

Пацієнтам, які вирішили застосовувати лише медикаментозну терапію без проведення закриття ВОВ, клініцисти можуть рекомендувати антиагреганти, як-то ацетилсаліцилова кислота, або антикоагулянти (з використанням антагоніста вітаміну К, прямого інгібітора тромбіну або інгібітора Ха-фактора) (рівень С). Хворим, які вважалися б хоршими кандидатами для проведення процедури закриття ВОВ, але потребують тривалої антикоагулянтної терапії через підозрювану/підтверджену гіперкоагуляцію (визначена тромбофілія, неспровоковані тромбоз глибоких вен чи тромбоемболія легеневої артерії), потрібно повідомити, що ефективність закриття ВОВ додатково до застосування антиагрегантів не є підтвердженою або спростованою (рівень В).

Підготувала **Олена Коробка**

ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ®

(ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ)

**ДОСТОВІРНО ЗБІЛЬШУЄ ФУНКЦІОНАЛЬНЕ
ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГПМК^{1, 2}**



ЗНОВУ РУХАЄТЬСЯ ВСЕ!*



- Новий, вже готовий до застосування розчин цитиколіну²
- Запобігає руйнуванню мембранних систем нейронів та інгібує апоптоз нейронів¹
- Проявляє протинабрякові властивості та сприяє зменшенню набряку мозку¹
- Сповільнює зростання об'єму ішемічного пошкодження тканини мозку при ГПМК^{1, 2}

ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ, ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ® РП: UA/13737/01/01, UA/13737/02/01

Склад: діюча речовина: citicoline;

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06.

Фармакологічні властивості.

- Діюча речовина лікарського засобу – цитиколін – стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що підтверджено даними магнітно-резонансної спектроскопії.
- Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін проявляє протинабрякові властивості, які сприяють зменшенню набряку мозку.
- Експериментальні дослідження показали, що цитиколін інгібує активацію деяких фосфоліпаз (A1, A2, C та D), зменшують утворення вільних радикалів, запобігає руйнуванню мембранних систем.
- Клінічні дослідження показали, що цитиколін достовірно збільшує функціональне відновлення у пацієнтів із гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, що збігається з уповільненням зростання об'єму ішемічного пошкодження головного мозку за даними нейровізуалізації.

Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Особливості застосування.** У випадку внутрішньовенного застосування лікарський засіб слід вводити повільно (протягом 3–5 хвилин залежно від дози, що вводиться). У разі застосування внутрішньовенно краплинно швидкість вливання повинна становити 40–60 крапель на хвилину. У разі стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу цитиколіну 1000 мг на добу та швидкість внутрішньовенного вливання 30 крапель на хвилину. **Спосіб застосування та дози Цитімакс – Дарниця р-н для ін'єкцій.** Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно або внутрішньом'язово. **Спосіб застосування та дози ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ® р-н для інфузій.** Лікарський засіб застосовувати внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 40–60 крапель на хвилину. Рекомендована доза для дорослих становить 500–2000 мг на добу залежно від тяжкості симптомів. Максимальна добова доза – 2000 мг. При необхідності лікування продовжувати препаратом у формі розчину для перорального застосування. **Діти.** Немає достатніх даних щодо застосування цитиколіну дітям. Лікарський засіб застосовувати у разі нагальної потреби, коли очікувана користь від застосування перевищує можливий ризик. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. **З боку нервової системи:** сильний головний біль, вертиго, галюцинації. **З боку серцево-судинної системи:** артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цитімакс-Дарниця® розчин для ін'єкцій.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цитімакс-Дарниця® розчин для інфузій.

* Рекламний слоган. Мається на увазі описаний в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИТИМАКС-ДАРНИЦЯ позитивний вплив на функціональне відновлення пацієнтів із ГПМК.

** англ. Новий

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Роль фармакологічної терапії при постінсультній депресії

Метою огляду F. Corallo et al., опублікованого у виданні *Journal of International Medical Research* (2020; 48 (9): 1-11), було оцінити, чи є антидепресивні препарати, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН), а також підтримувальна терапія цитиколіном або холіну альфосцератом ефективними для зменшення проявів депресії у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Методика полягала в систематичному пошуку досліджень у науковій літературі в базах даних PubMed та Web of Science. Загалом було виявлено 1566 досліджень, з яких автори відбрали чотири, що відповідали усім критеріям включення/виключення.

Результати показали, що у пацієнтів із постінсультною депресією (ПІД) антидепресивне лікування є таким самим ефективним, як підтримувальна терапія цитиколіном або холіну альфосцератом, що також можуть чинити антидепресивну дію.

Дослідники дійшли висновків, що отримані дані підтверджують ефективність цитиколіну для лікування осіб із депресією. Необхідні додаткові дослідження впливу зазначених психостимуляторів на ПІД, щоб оцінити ступінь поліпшення функціонального відновлення у пацієнтів.

Інсульт розвивається у 10–20 осіб віком 55–64 роки та у 200 – похилого та старечого віку на 10 тис. населення. За даними метааналізу, приблизно 30% осіб, які перенесли інсульт, страждають на ПІД протягом п'яти років (Tu et al., 2018). Симптоми депресії поступово посилюються за перші шість місяців, дещо послаблюються орієнтовно через 12 місяців і знову погіршуються впродовж другого року після інсульту. Схильність пацієнта до соціальної ізоляції може негативно впливати на відновлення когнітивних функцій, таких як пам'ять, мова, увага, сприйняття інформації тощо, що призводить до розвитку подальших когнітивних порушень (Gillen et al., 2001; Serrano et al., 2007).

Ефективність антидепресантів було продемонстровано для популяції хворих на ПІД (Deng et al., 2017). Ці препарати стимулюють нейрогенез і впливають на пластичність нових нейронів, генерованих клітинами мозку (Paolucci, 2017). Позитивний ефект може поширюватися також на симптоми настрою, стимулюючи відновлення рухових, когнітивних та виконавчих функцій (Li et al., 2014). СІЗЗС та ІЗЗСН часто використовують для лікування симптомів депресії. СІЗЗС вважаються препаратами першого вибору, оскільки зазвичай добре переносяться (Mortensen, Andersen, 2015). ІЗЗСН пов'язані з більшою кількістю побічних ефектів, таких як дратівливість, безсоння, нудота, блювання та серцево-судинні ускладнення (Lee et al., 2016).

Цитиколін – це ендогенна нуклеотидна сполука, яка бере участь у біохімічних процесах синтезу фосфатидилхоліну та є одним із найпоширеніших ліпідів клітинної мембрани у тканинах людей і тварин (Fagone, Jackowski, 2013). Також цитиколін залучений до нейрональних процесів – поліпшує роботу мозку, пам'ять та зменшує когнітивний дефіцит. Тому його успішно використовують як нейропротекторний засіб для запобігання старінню нейронів та поліпшення пам'яті, уповільнення прогресування неврологічних захворювань та глаукоми (Garegi et al., 2015; Ottobelli et al., 2017). Цитиколін сприяє підвищенню рівня норадреналіну та дофаміну в центральній нервовій системі, впливаючи на метаболізм мозку й модуляцію нейротрансмітерів, що приводить до зменшення симптомів депресії (Roohi-Azizi et al., 2017).

Незважаючи на те що в літературі є повідомлення про вплив добавок цитиколіну та холіну альфосцерату на відновлення осіб, які перенесли інсульт, даних щодо використання цих препаратів при ПІД без антидепресивного лікування бракує (Jadavji et al., 2017). Тож F. Corallo et al. (2020) вирішили детально розглянути ефект фармакотерапії депресії (СІЗЗС або ІЗЗСН) у популяції хворих після інсульту, а також роль цитиколіну й холіну альфосцерату як ад'ювантних антидепресантів.

Матеріали й методи дослідження

Критерії включення/виключення

та результати пошуку

Загалом у науковій літературі було виявлено 1566 досліджень у базах даних PubMed та Web of Science за період із 2002 по 2018 рр. Із цих досліджень було відібрано чотири, що відповідали всім критеріям пошуку. Автори використовували такі терміни, як «депресія після інсульту», «депресія після цереброваскулярного захворювання», «депресія та легкі когнітивні порушення при цереброваскулярній хворобі», «СІЗЗС», «ІЗЗСН», «цитиколін» та «холін».

До огляду увійшли дослідження, які задовольняли таким критеріям:

- досліджувана популяція включала пацієнтів із цереброваскулярними патологіями;
- ефективність антидепресивної терапії вивчали у пацієнтів із ПІД;
- фармакологічні методи лікування включали або СІЗЗС/ІЗЗСН, або цитиколін/холін;
- публікації були англійською мовою.

До огляду не увійшли дослідження, які відповідали таким критеріям: були проведені на тваринах; не зосереджувалися на використанні СІЗЗС, ІЗЗСН або цитиколіну для лікування ПІД; являлися собою дисертацією, коментар, лист або редакційний матеріал.

Загальна кількість пацієнтів із діагнозом інсульту та депресії становила 883 особи. В одному дослідженні вивчали антидепресивну дію СІЗЗС та ІЗЗСН, у двох – ефект дулоксетину (ІЗЗСН)

та циталопраму (СІЗЗС) порівняно з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ) та реабілітацією (Engelter et al., 2012; Gao et al., 2017). Ще один матеріал стосувався оцінки ролі цитиколіну в лікуванні депресії (Roohi-Azizi et al., 2017). Досліджень щодо впливу холіну альфосцерату на ПІД не було виявлено.

Симптоми депресії оцінювали за допомогою чотирьох діагностичних інструментів, як-от шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D), коротка версія HAM-D-17, шкала депресії Бека (BDI) та шкала меланхолії Бека – Рафаельсена (MES). У дослідженні Engelter et al. (2012) використовували стандартизовану форму з даними пацієнта та інформацією щодо реабілітаційних заходів.

Результати дослідження

S.T. Engelter et al. (2012) провели проспективне багаточентрове пошукове дослідження, в якому вивчали частоту застосування та ступінь відновлення на тлі фармакологічних методів лікування під час реабілітації після інсульту. Із загальної кількості 464 пацієнти 257 приймали препарати, які потенційно могли сприяти одужанню. Найчастіше використовуваними препаратами були СІЗЗС, ІЗЗСН, леводопа й інгібітори ацетилхолінерстази. СІЗЗС та ІЗЗСН зазвичай призначали для зменшення симптомів депресії, тоді як леводопа – виключно для поліпшення моторних функцій за відсутності інших встановлених показань.

У проспективному когортному дослідженні H. Zhang et al. (2013) взяли участь 95 хворих на ішемічний інсульт без симптомів депресії. Для оцінки ефективності дулоксетину в межах профілактики ПІД пацієнтів випадковим чином розподілили на дві групи:

- 47 осіб приймали дулоксетин протягом 12 тижнів як антидепресивний препарат на додаток до стандартної терапії ішемічного інсульту;
- 48 осіб контрольної групи отримували стандартну терапію без антидепресантів.

Подальше спостереження тривало 24 тижні, під час яких оцінювали депресію, когнітивні та неврологічні функції, ефект реабілітаційних заходів та якість життя хворих. Отримані результати показали, що застосування дулоксетину знижувало частоту виникнення ПІД та пришвидшувало функціональне й когнітивне відновлення за рахунок поліпшення якості життя пацієнтів.

J. Gao et al. (2017) виконали рандомізоване контрольоване дослідження із залученням 274 пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт, без депресії в анамнезі. Шляхом порівняння трьох методів лікування, як-от плацебо, СІЗЗС та КПТ без антидепресантів, автори мали на меті оцінити їхній вплив на ПІД у різний час після гострої події. Тож хворих було включено у дослідження в різний час після виписки з лікарні, та всі проходили реабілітацію. Істотних відмінностей між трьома терапевтичними стратегіями у пацієнтів, які розпочали лікування впродовж трьох місяців після інсульту, не було виявлено. Однак серед хворих, яких було включено через шість місяців, у групі СІЗЗС спостерігалася поліпшення стану, а через дев'ять місяців позитивні результати мали місце при використанні КПТ.

Окрім того, у групі лікування СІЗЗС було відзначено вищу частоту побічних явищ, без суттєвої різниці між періодами включення у дослідження. Також дані пацієнтів аналізували відповідно до перших проявів ПІД. Результати показали значний сприятливий вплив СІЗЗС, коли початок ПІД був відстрочений (3–6 місяців після інсульту) або пізнім (початок 6 місяців після інсульту), тоді як на ранніх стадіях депресії (перші 3 місяці після інсульту, включно з госпіталізацією) жодних ефектів лікування не спостерігалася. Таким чином, автори припустили, що дія антидепресантів не виявляється у ранній фазі ПІД, адже при відновленні функціонування прояви депресії зменшуються самі собою.

У рандомізованому дослідженні M. Roohi-Azizi et al. (2017) оцінювали ефективність цитиколіну як ад'ювантної терапії при великій депресії. Загалом 50 пацієнтів із великим депресивним розладом, які раніше лікувалися СІЗЗС, були розподілені на дві групи:

- хворі, що приймали цитиколін;
- пацієнти, які отримували плацебо.

Депресію оцінювали на відносно рівні та через 2, 4 і 6 тижнів. Результати показали більш значуще поліпшення стану пацієнтів у групі цитиколіну порівняно із плацебо на всіх

етапах оцінки. Цей ефект супроводжувався значно швидшою ремісією серед хворих, які приймали цитиколін. Таким чином, отримані дані підтверджують ефективність цитиколіну як допоміжної терапії при лікуванні великого депресивного розладу.

Обговорення

У пацієнтів із ПІД зниження мотивації зменшує комплаєнс та підвищує резистентність до лікування в межах реабілітації. Депресія заважає функціональному відновленню, тому раннє розпізнавання симптомів має важливе значення для його поліпшення (Towfighi et al., 2017). Симптоми депресії переважно з'являються у перший місяць після інсульту, однак мають тенденцію ставати хронічними (Esparrago Llorca et al., 2015). До того ж настання депресії залежить від взаємодії різних факторів, таких як тяжкість інсульту та ступінь інвалідизації, когнітивні порушення, загальне ураження судин, психосоціальні та генетичні чинники тощо (Gothe et al., 2012). Отже, важливим є раннє виявлення та лікування ПІД.

Необхідно належним чином сланувати фармакологічну терапію для відновлення пацієнтів та ретельно стежити за їхньою відповіддю на ліки. Нещодавно Рада з інсульту Американської кардіологічної асоціації (АНА) опублікувала наукову заяву, в якій зазначено, що антидепресанти можуть бути ефективними при лікуванні ПІД, хоча необхідні додаткові дослідження для визначення оптимальних термінів та ліків для таких хворих (Provinciali, Coccia, 2002).

F. Corallo et al. (2020) розглянули ефекти таких антидепресантів, як СІЗЗС та ІЗЗСН, в межах терапії ПІД. Було виявлено, що СІЗЗС є ліками першого вибору, що зазвичай добре переносяться (Turner-Stokes, Hassan, 2002). Переваги цих препаратів щодо поліпшення моторики, когнітивних, виконавчих функцій та частково або повної незалежності у повсякденному житті асоційовані з поліпшенням якості життя хворих (Loubinoux et al., 2012). Однак необхідні подальші дослідження з метою визначити, яким чином можна підвищити якість життя осіб, що страждають на ПІД або мають ризик її розвитку.

Окрім того, для лікування ПІД застосовують ІЗЗСН. Результати нещодавнього метааналізу, який включав дані 12 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1121), свідчать про сприятливий ефект ІЗЗСН щодо пришвидшення ремісії та хорошої відповіді на терапію. Однак повідомлялося також про вищу порівняно із плацебо частоту побічних явищ у пацієнтів, які отримували антидепресант цієї групи, особливо з боку центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту (Lo Buono et al., 2017).

Таким чином, обидва типи антидепресантів мають довгострокові переваги, але, з огляду на тяжкість наслідків після інсульту, деякі психостимулятори можуть бути корисними як ад'ювантні препарати під час антидепресивної терапії (Shi et al., 2015).

F. Corallo et al. (2020) розглянули дані нещодавно проведеного випробувань альтернативних методів терапії ПІД для поліпшення несприятливих наслідків та залежності від ліків, пов'язаних з антидепресантами, зокрема цитиколіну та холіну альфосцерату, акупунктури тощо (Lu et al., 2019). Також автори вивчали результати досліджень, в яких оцінювали ефективність цитиколіну й холіну альфосцерату не лише як допоміжної терапії, але й з урахуванням їхнього потенційного антидепресивного ефекту. Більшість цих випробувань було проведено на тваринах. Науковці виявили, що цитиколін можна використовувати як ад'ювантний препарат для зменшення дегенерації нейронів та підвищення рівня нейромедіаторів (дофаміну, норадреналіну та серотоніну) з метою поліпшення ефективності лікування деяких нейродегенеративних розладів (Yildirim et al., 2015; Roohi-Azizi et al., 2018).

В інших дослідженнях, присвячених впливу цитиколіну на когнітивні функції та деменцію, був виявлений лише незначний вплив на депресію (Piamonte et al., 2020). Однак зв'язок між депресією та погіршенням когнітивних функцій (концентрації, уваги, пам'яті) добре відомий. Тож цитиколін діє на нейромедіатори, чинить нейропротекторний та нейропаративний ефекти при пошкодженні мозку, зменшуючи когнітивний дефіцит (Shi et al., 2015). На додачу, при застосуванні цитиколіну знижується частота розладів настрою у пацієнтів із біполярною депресією (Brown, Gabrielson, 2012; Yoon et al., 2009). Окрім того, було показано, що використання цитиколіну в літніх хворих на депресію знижувало ризик побічних ефектів, спричинених традиційними антидепресантами, що сприяло зменшенню періоду госпіталізації (Kalyn et al., 2016). За даними J.J. Secades (2012), цей психостимулятор також поліпшує рухові функції на етапі реабілітації після інсульту, особливо на ранній стадії та протягом перших шести місяців.

N.M. Jadavji et al. (2017) при вивченні нейропротекторної ролі холіну після інсульту виявили його антиоксидантну активність та механізми, що посилюють нейропластичність. S.I. Sharp et al. (2009) припустили важливість аналізу впливу холінергічної системи на можливі постішемічні нейропротекторні ефекти.

Підготувала **Олена Коробка**

Холіну альфосцерат: сучасне підтвердження ефективності традиційної терапії

Терапія холінергічними попередниками є традиційним підходом до лікування холінергічної дисфункції та когнітивного дефіциту при розвитку деменції. Це стосується, зокрема, й холіну альфосцерату. До вашої уваги представлено огляд статті F. De Negri, опублікованої у виданні Rivista Società Italiana di Medicina Generale (2020; 5 (27): 64-69), в якій проаналізовано отримані нещодавно дані на підтримку клінічної ефективності та сприятливої переносимості ГФХ.

На рівні мозку холінергічна система бере участь у критичних фізіологічних процесах, таких як увага, навчання, пам'ять, реакція на стрес, ритм сну і неспання та сенсорна інформація (Ferreira-Vieira et al., 2016). Зміни холінергічної функції пов'язані з патогенезом мозкових змін, які виникають при багатьох формах деменції, зокрема хворобі Альцгеймера (ХА) (Bartus et al., 1982; Muir, 1997; Stanciu et al., 2019). Дослідження головного мозку пацієнтів із ХА показали помітну втрату ферменту холін-ацетилтрансферази, що залучена у синтез ацетилхоліну, і нікотинових холінергічних рецепторів (Ferreira-Vieira et al., 2016; Bartus et al., 1982; Muir, 1997; Stanciu et al., 2019).

Анатомічним підґрунтям холінергічного дефіциту є атрофія та дегенерація підкріжкових холінергічних нейронів, зокрема тих, що лежать в основній лобовій частці (крупноклітинне базальне ядро Мейнерта) та забезпечують холінергічну іннервацію кори. Отже, селективний дефіцит ацетилхоліну за ХА та спостереження, що центральні холіноблокатори, такі як атропін, можуть призвести до сплутаності свідомості, схожої на прояви деменції при ХА, сприяли появі холінергічної гіпотези про те, що дефіцит ацетилхоліну є критично важливим для розвитку ХА та інших форм деменції (Ferreira-Vieira et al., 2016; Bartus et al., 1982; Muir, 1997; Stanciu et al., 2019).

Холін і холін-вмісний фосфоліпід фосфатидилхолін є важливими для підтримання цілісності

та структури клітинної мембрани. Холін також необхідний для транспортування жирів у/з клітини і є попередником ацетилхоліну. Вважається, що холін є однією з основних позитивних речовин, необхідних для оптимальної когнітивної функції (Traini et al., 2013; Bekdash, 2019).

На фармацевтичному ринку доступний L-α-гліцерофосфорилохолін (ГФХ) (рис. 1), ефективність якого було нещодавно оцінено як у доклінічних, так і клінічних випробуваннях (Traini et al., 2013; Scapicchio 2013; Carotenuto et al., 2017; Traini et al., 2020; Salvadori et al., 2020).

За деякими доказами, накопиченими останніми роками, ГФХ може підвищувати біодоступність холіну, а отже, синтезу ацетилхоліну на нейрональному рівні. Це сприяє поліпшенню фізичної форми людини, збереженню швидкості реакції після фізичних вправ та підвищенню пікової сили м'язів під час ізометричних вправ (Bellar et al., 2015). Наразі не з'ясовано, чи може це бути корисним для протидії саркопенії та зниженню фізичної сили, зумовленої старінням, що значною мірою зумовлює слабкість осіб похилого віку.

Результати нещодавніх досліджень на тваринах також дозволяють припустити, що ГФХ може зменшувати інтенсивність процесів старіння через:

- захисний ефект щодо судин головного мозку, зокрема завдяки впливу на запальні явища, пов'язані з процесом ішемії/реперфузії (Tayebati et al., 2015; Tokés et al., 2015);

- сприяння нейрогенезу гіпокампа, що забезпечує захист від спричиненої судомами загибелі нейронів та подальших когнітивних порушень (Lee et al., 2017);

- ефект зменшення відкладення в мозку транстиретину – амілоїдогенного білка, здатного активувати мікроглію та викликати нейрозапалення (Matsubara et al., 2018);

- гальмування розвитку остеоартриту (Matsubara et al., 2018);

- збереження експресії в мозку деяких генів, пов'язаних з явищами тривалого потенціювання, що необхідні для розвитку пам'яті та здатності до навчання (Narukawa et al., 2020).

Ці результати доповнюють доклінічні дослідження 90-х та пізніших років, які показали, що ГФХ здатний полегшити запам'ятовування й навчання, позитивно впливати на механізми трансдукції в мозку та зменшувати вікові структурні зміни в лобовій корі й гіпокампі (Traini et al., 2013; Scapicchio 2013).

Фармакокінетика

Кінетику та метаболізм ГФХ оцінювали в дослідженнях на тваринах та випробуваннях за участю пацієнтів. Щуром вводили ГФХ, мічений ¹⁴C, внутрішньовенно та перорально, який гідролізується фосфодіестеразою слизової оболонки кишечника. Концентрація ГФХ вища у печінці, нирках, легенях та селезінці, ніж у крові; в мозку вона така сама або трохи нижча. Після перфузії головного мозку ГФХ метаболізується до холіну (та двох інших метаболітів), який включається до складу фосфоліпідів мозку (Abbiati et al., 1993).

У людей при внутрішньому вживанні введений ГФХ у дозі 1 г рівень холіну в плазмі сягає C_{max} 35,1 мкМ через 30 хв, а потім зменшується з періодом напіввиведення близько 2 год і повертається до вихідних значень через 6-8 год (Fossati et al., 1994). При пероральному прийманні ГФХ гідролізується в кишківнику до холіну, який повністю всмоктується (T_{max} становить приблизно 3,5-4 год, період напіввиведення – орієнтовно 5-7 год) (Kang et al., 2010; Min et al., 2019).

Із додатковими даними щодо кінетики холіну та його метаболітів в організмі людини можна ознайомитися в останній роботі Moöding et al. (2019).

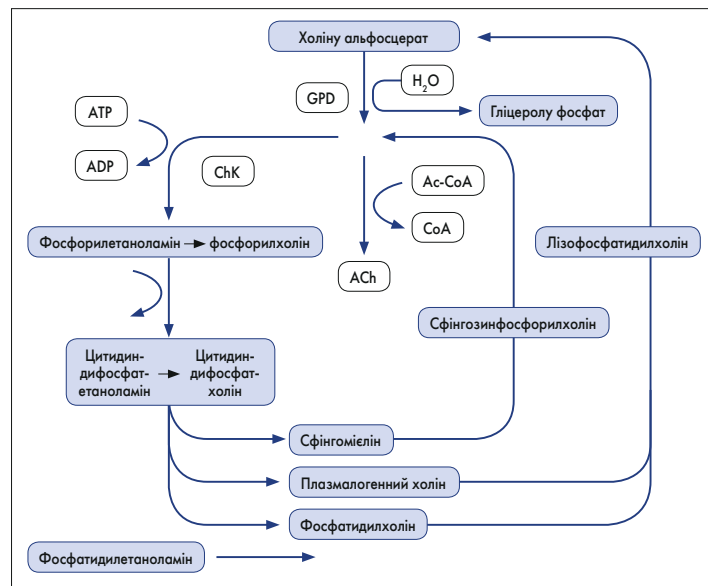


Рис. 1. Біосинтетичні шляхи ацетилхоліну та інтерференція сполук, що містять холін; наведені етапи, за допомогою яких ГФХ може впливати на біосинтез нейромедіаторів
 Примітки: GPD – гліцеріл-фосфорилохоліндіестераза; ChAT – холін-ацетилтрансфераза; ChK – холінкіназа; ATP – АТФ; ADP – АДФ.

Адаптовано за E. Traini et al., 2013

Табл. 1. Результати клінічних випробувань ефективності холіну альфосцерату при когнітивній дисфункції нейродегенеративного або судинного походження та цереброваскулярних захворюваннях (публікації до 2011 р.)

	Когнітивний дефіцит нейродегенеративного походження	Когнітивний дефіцит судинного походження	Когнітивний дефіцит поєднаного нейродегенеративного і судинного походження	Транзиторна ішемічна атака або інсульт	Загалом
Загальна кількість випробувань	4	4	3	3	14
Контрольовані	4	4	1	0	9
Неконтрольовані	0	0	2	3	5
Загальна кількість пацієнтів	826	789	216	2484	4315
Контрольовані	486	421	208	0	1.115
Неконтрольовані	340	368	8	2484	3200

Адаптовано за E. Traini et al., 2013

ГЛІАТИЛІН®

Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}

Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідазації⁴

- **ІНСУЛЬТ^{4,5,6}**
- **ЧМТ⁷**
- **ДЕМЕНЦІЯ^{4,8}**

Січень 2020

- ✓ **Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю^{1,3}**
- ✓ **Проникає через гематоенцефалічний бар'єр^{1,2}**
- ✓ **Володіє пробуджуючим ефектом⁹**

- ✓ **Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації^{5,7}**
- ✓ **Найбільша доказова база по лікуванню деменції⁸**

1. Савітніч Т.В., Варшавський П.П., Давиденко Ю.О., Арванова В.В. «...» в авторській редакції спеціалізованої редакції на території спеціалізованої лікарні. Інформація. Науковий бюлетень. 2011; 27:36.

2. Zupancik K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporter in the rat. Neurosci Lett. 2011 Mar 15;402(1-2):248-52.

3. Bergami M., Rossi F. Oxidized phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids, characterization, metabolism, and novel biological applications. Ed. by G. Cecchi. Palaeo. ACS Press, USA, 1995: 239-247.

4. Bennett V., Bennett A., Kagan M., Park K., Taylor E. The Effect of the Association between Oxidized Lipids and Oxidative Stress on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease. Alzheimers Res Clin Pract. 2012; 2(2): 80-85.

5. Bekdash S. et al. Cholinergic system in the etiology of cerebral ischemic attack. J Clin Neurophysiol. 2006; 17(7): 255-260.

6. Savello M., Bonini A., Perani M. et al. Neuroprotective effects of cholinergic agonists in animal models of neurodegeneration: A review. J Alzheimers Dis. 2010; 22(1): 1-10.

7. Mendez J.B., Alvarado S., Kozlowski S., Rodriguez J. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early donepezil treatment in senile dementia. Neurosci Biomed Res. 2003; 29(1): 1-10.

8. Traini E. et al. Choline-Alpha-Glycerophosphorylcholine and its role in cognitive decline: an analysis of published clinical data. J Neuropharmacol. 2001; 42(1): 1-10.

9. Arvanova V.B. et al. Neuroprotective properties of choline in animal models of neurodegeneration. Neuropharmacology. 2008; 56: 144-147.

ITALFARMACO

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404.
 тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127
 dileo-farma.com.ua

Dileo
 FARMA

Дослідження за участю пацієнтів

Як уже зазначалося, ацетилхолін відіграє важливу роль у когнітивних процесах, а холінергічна система є важливим фактором за багатьох форм деменції, включно із ХА (Ferreira-Vieira et al., 2016; Muir 1997; Stanciu et al., 2019; Amenta, Tayebati, 2008). Тому препарати, що діють на холінергічну систему, є перспективним терапевтичним варіантом для лікування пацієнтів із ХА.

Першими холінергічними препаратами були холінергічні попередники, такі як холін (або штиколін) та ГФХ (Traini et al., 2013; Scaricchio 2013). Також це інгібітори холінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін) (Marucci et al., 2020) та агоністи рецепторів ацетилхоліну М1 (наприклад, ксаномелін) (Scarpa et al., 2020). Нещодавно було висунуто гіпотезу про користь ліків, для яких спрямована на транспортер високоафінного холіну СНТ1 (Ferreira-Vieira et al., 2016), і мемантину, неконкурентного антагоніста N-метил-D-аспаратних рецепторів, що здатний захищати холінергічні нейрони від ексайтотоксичної деструкції (Kabir et al., 2019).

Попри наявність нових препаратів, що діють на холінергічну систему, останніми роками науковий світ приділяє значну увагу застосуванню ГФХ для лікування ХА та інших форм деменції, зокрема судинного походження. Автор зазначає, що ГФХ як холінергічний попередник здатний гарантувати більшу концентрацію холіну в плазмі крові (Gatti et al., 1992) та підвищену активність щодо пам'яті й когнітивних параметрів (Muratorio et al., 1992) порівняно з штиколіном.

Дані численних клінічних досліджень продемонстрували ефективність ГФХ при деменції. У випробуваннях, результати яких опубліковані до 2001 р., було обстежено 1570 пацієнтів, 854 з яких брали участь у контрольованих дослідженнях (табл. 1) (Traini et al., 2013; Parnetti et al., 2001). Хворі страждали на деменцію дегенеративного, судинного або комбінованого походження (деменція типу Альцгеймера, судинна деменція та гострі цереброваскулярні захворювання – транзиторна ішемічна атака чи інсульт).

Загалом було проаналізовано дані 565 пацієнтів із когнітивними порушеннями дегенеративного походження легкого та середнього ступеня. У трьох однорідних клінічних дослідженнях оцінювали 186 хворих, тоді як у трьох комбінованих – 379 пацієнтів із дегенеративною деменцією. У чотирьох випробуваннях ГФХ застосовували перорально у дозі 1200 мг/добу (466 осіб отримували лікування протягом 6 місяців та 39 – 3 місяців). В інших дослідженнях препарат вводили внутрішньом'язово у дозі 1000 мг/добу. Тривалість лікування становила 3 або 6 місяців для перорального приймання та 3 місяці для парентерального введення. Отримані результати підтвердили, що ГФХ поліпшував клінічний стан пацієнтів, зокрема пам'ять та увагу.

Ефективність ГФХ також вивчали у 789 пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу. У трьох однорідних та трьох об'єднаних клінічних дослідженнях оцінювали 408 і 381 хворого на судинну деменцію. У чотирьох випробуваннях ГФХ використовували перорально у дозі 1200 мг/добу протягом 3 або 6 місяців, тоді як в інших трьох – внутрішньом'язово у дозі 1000 мг/добу впродовж 3 місяців.

Подібно до результатів, що спостерігалися при дегенеративних розладах, у всіх дослідженнях когнітивних порушень судинного

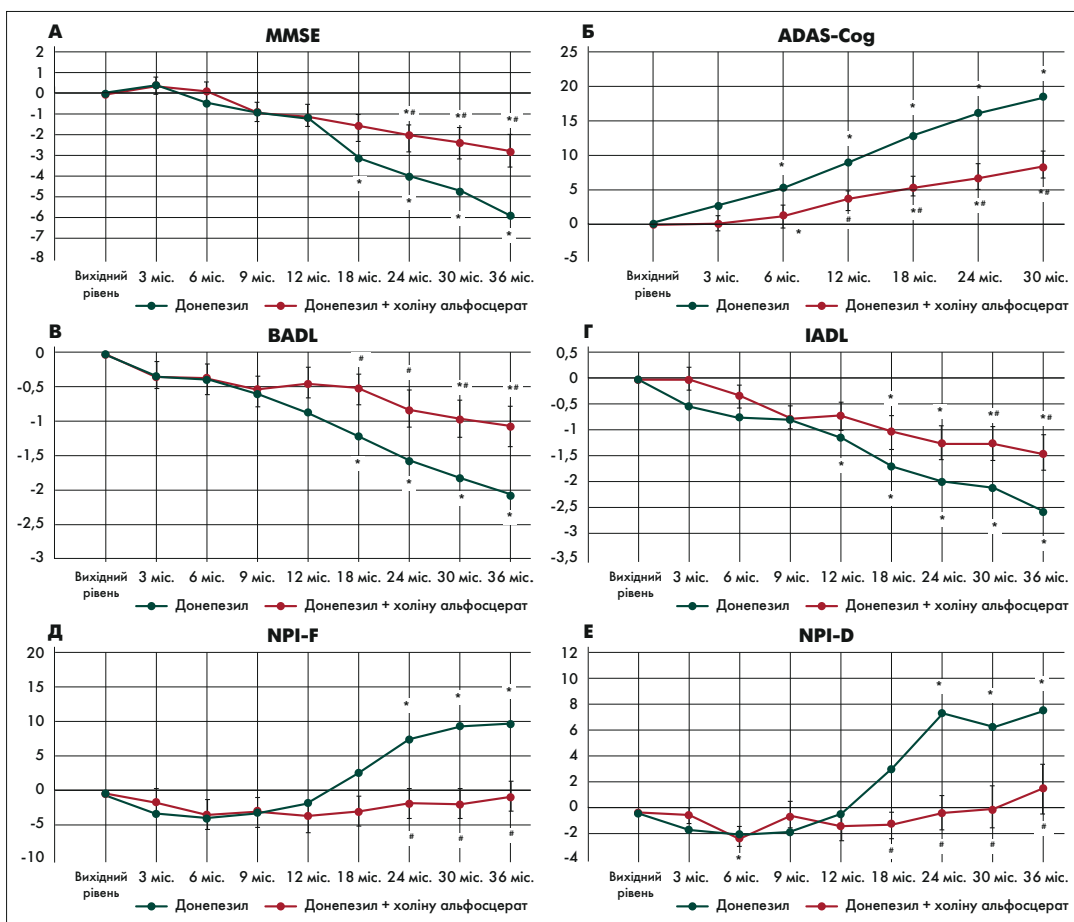


Рис. 2. Оцінка когнітивних (за MMSE, ADAS-Cog), функціональних (BADL, IADL) та поведінкових (NPI-F, NPI-D) показників у межах дослідження ASCOMALVA

Примітки: Дані виражено як середні значення ± стандартне відхилення; р<0,05 vs вихідний рівень; # р<0,05 для порівняння між групами донепезил + плацебо та донепезил + холіну альфосцерат. Адаптовано за E. Traini et al., 2020

походження лікування ГФХ сприяло поліпшенню пам'яті й уваги, зменшувало прояви афективних та соматичних розладів (столованість, запаморочення). Ефекти ГФХ були значуще більшими, ніж плацебо, а також подібними до ефектів референтних препаратів (або перевершували їх).

Що стосується клінічних випробувань за останні 10 років, то в одному дослідженні оцінювали стан 261 пацієнта (132 осіб, що протягом 180 днів отримували ГФХ у дозі 1200 мг/добу, і 129 – групи плацебо) з деменцією Альцгеймера легкого та середнього ступеня тяжкості (De Jesus Moreno, 2003). У хворих, які отримували активне лікування, середнє зниження показників за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS), підшкалою пізнання (Cog) становило 2,42 бала впродовж 90 днів терапії та 3,2 бала наприкінці дослідження (180-й день). У пацієнтів групи плацебо спостерігали помітне середнє збільшення оцінки за ADAS-Cog на 0,36 бала через 90 днів та на 2,90 бала через 180 днів (р<0,001 порівняно з вихідним рівнем). Інші оцінені

параметри, як-от показники за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою погіршення загального стану (GDS), підшкалою поведінки ADAS (Behav), загальні бали за ADAS і шкалою загального клінічного враження (CGI), поліпшилися через 90 та 180 днів від вихідного рівня, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними або погіршувалися.

Нещодавно було проведено багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження ASCOMALVA для оцінки зв'язку між ефектом донепезилу в дозі 10 мг/добу та ГФХ по 1200 мг/добу в пацієнтів із ХА легкої та середньої тяжкості. Результати аналізували за показниками MMSE, ADAS-Cog, шкали для оцінки основних видів щоденної активності (BADL) та інструментальної щоденної активності (IADL), а також опитувальника для оцінки нейропсихіатричного стану (NPI) (Amenta et al., 2014; Traini et al., 2020).

Початковий протокол передбачав лікування пацієнтів донепезилом + ГФХ (група терапії Д + ГФХ) або донепезилом + плацебо (контрольна група Д + П) протягом 24 місяців. На основі обнадійливих результатів, отриманих у результаті проміжного аналізу, дослідження було продовжене ще на два роки (Amenta et al., 2014). Наразі доступні попередні дані за три роки (Traini et al., 2020) (рис. 2).

Оцінка когнітивної функції показала значущу різницю між двома досліджуваними стратегіями терапії (Д + ГФХ та Д + П). Зокрема, пацієнти групи (Д + П) продемонстрували значне погіршення глобальних когнітивних функцій, вимірених за допомогою MMSE та ADAS-Cog порівняно із групою Д + ГФХ, починаючи з 24-го місяця спостереження і до трьох років лікування. Функціональна оцінка показала значущу різницю між двома методами терапії. Зокрема, у групі Д + П мало місце значуще погіршення показників за BADL та IADL, відповідно з 18-го та 30-го місяців спостереження до трьох років лікування, порівняно із групою Д + ГФХ. Результати поведінкової оцінки за шкалою NPI показали значне зниження ступеня тяжкості (NPI-F) та дистресу в доглядальників (NPI-D) для пацієнтів групи Д + ГФХ порівняно із групою Д + П з 24-го місяця спостереження до трьох років лікування.

Оцінка об'ємів мозкової речовини за допомогою магнітно-резонансної томографії була доступна у деяких суб'єктах: у 29 пацієнтів групи Д + ГФХ атрофія сірої речовини була менш вираженою, ніж у членів групи Д + П на рівні лобової та скроневої часток, в гіпокампі та мигдалині. Ці морфологічні дані узгоджуються з результатами нейропсихологічних тестів (табл. 2).

Нині триває плідне одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване клінічне випробування CONIVAD, спрямоване на оцінку того, чи є подання ГФХ та німодипіну ефективнішим, ніж лише німодипін для зменшення когнітивного зниження у пацієнтів з ішемічною енцефалопатією та когнітивними порушеннями легкого й середнього ступеня (Salvadori et al., 2020).

Що стосується профілю безпеки, доклінічні дослідження вказують на низький рівень токсичності ГФХ (Brownawell et al., 2011). У клінічних умовах було показано, що ГФХ є безпечним лікарським засобом, про побічні ефекти якого повідомлялося рідко протягом близько 30 років клінічного досвіду. Навіть у контрольованих клінічних випробуваннях аналіз побічних реакцій виявив частоту випадків лише трохи вищу, ніж для плацебо: ці явища були легкими та ніколи не потребували переривання лікування. Порівняння безпеки ГФХ та інгібіторів холінестерази виявило більш сприятливий профіль ГФХ (Traini et al., 2013).

Висновки

Як підсумовують автори, з часом було продемонстровано значущу ефективність і хорошу переносимість ГФХ при лікуванні ХА та інших форм деменції, особливо судинного походження. Поновлений останніми роками інтерес і результати поточних та нещодавно завершених досліджень підтверджують, що ГФХ – як у монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, може являти собою важливий ресурс для лікування клінічних станів, значущість яких зростає зі старінням населення та підвищенням частоти захворюваності.

Підготувала **Наталія Купко**

Табл. 2. Оцінка кореляції між результатами нейропсихологічних тестів та змінами об'ємів мозкової речовини в пацієнтів у дослідженні ASCOMALVA з 3-річним періодом спостереження

		Сіра рідина	Біла рідина	Спинномозкова рідина
MMSE	Кореляція Пірсона r	0,70161 3,75255E-14*	0,68361 6,95737E-11*	-0,25271 0,0182*
ADAS-Cog	Кореляція Пірсона r	-0,5669 1,03909E-8*	-0,56005 4,62971E-7*	0,26828 0,01199*
BADL	Кореляція Пірсона r	0,43894 2,11079E-5*	0,56049 4,51634E-7*	-0,19965 0,06374
IADL	Кореляція Пірсона r	0,3533 7,89015E-4*	0,36629 0,00182*	-0,27626 0,0096*
NPI-FxS	Кореляція Пірсона r	0,00397 0,9709	-0,15627 0,1964	-0,15072 0,16347
NPI-D	Кореляція Пірсона r	-0,07052 0,51631	-0,10924 0,36801	0,0048 0,96484

Примітка: * р<0,05, кореляція згідно з тестом Пірсона.

Адаптовано за E. Traini et al., 2020

Фібриляція передсердь і деменція: зв'язки та прогноз

Хвороба Альцгеймера – це смерть перед смертю, і я в жаху від неї
Джоуї Кома

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найпоширеніших порушень серцевого ритму у клінічній практиці [10, 18]. Приблизно третина усіх звернень по медичну допомогу припадає на цю аритмію. На сьогодні на ФП страждає близько 6 млн європейців. Упродовж наступних 25-30 років очікується збільшення кількості хворих принаймні у два рази. ФП приблизно у п'ять разів підвищує ризик виникнення інсульту і вдвічі – загальну смертність.

Дані літератури свідчать про те, що після виявлення аритмії та її відповідного адекватного лікування тривалість життя пацієнтів збільшується [2, 40]. Це пояснюється медикаментозною терапією, спрямованою на запобігання виникненню інсульту й серцевої недостатності, та лікуванням інших коморбідних захворювань.

Взаємозв'язок ФП та деменції

Пацієнти із ФП, які перенесли інсульт, мають вищі показники прогресування когнітивних розладів та деменції. Два метааналізи показали підвищений ризик деменції в осіб із ФП, які перенесли інсульт: відносний ризик (ВР) 2,43-2,70 [30, 31]. У хворих на ФП у двічі частіше спостерігаються «німі» або субклінічні інсульти порівняно з такими без ФП. «Німі» інфаркти мозку є поширеним явищем в осіб із ФП; за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), вони виявляються у 40% випадків [29]. У пацієнтів із ФП, які страждають на субклінічні інсульти, показники когнітивної дисфункції та деменції зростають порівняно з такими без інсульту [16, 44].

Внаслідок аналізу 37 025 пацієнтів встановлено, що особи із ФП мають вищі показники множинних форм деменції, включно з ідіопатичною або хворобою Альцгеймера (ХА), порівняно з такими без ФП [6]. Поєднання ФП та деменції значною мірою асоційоване зі смертністю (ВР 1,38-1,45). За даними двох метааналізів, продемонстрований взаємозв'язок між ФП та деменцією у пацієнтів без інсульту або когнітивної дисфункції. В аналізі восьми досліджень ФП незалежно асоційовалася з підвищеним ризиком деменції [39].

Хоча і деменція, і ФП є захворюваннями осіб старшого віку, у двох великих дослідженнях був виявлений підвищений ризик деменції у хворих на ФП віком до 70 років [6, 13].

Зв'язок між ФП та ідіопатичною деменцією, незалежно від подальших малих або повторних субклінічних інсультів, невідомий. У субаналізі випробування ризику атеросклерозу АРІС когнітивний дефіцит був наявний лише у тих пацієнтів із ФП, які мали повторний «німі» інфаркт головного мозку [9]. У дослідженні хворих на ХА внаслідок МРТ-обстеження осіб із ФП вдалося встановити набагато вищі показники мозкових інфарктів та загального зменшення об'єму сірої речовини порівняно з тими, хто не мав ФП [5, 23].

ФП за відсутності інсульту також корелює із прогресивною когнітивною дисфункцією без явної деменції. В аналізі дослідження серцево-судинного здоров'я пацієнти із ФП зазнали швидшого зниження когнітивних показників, оцінених за допомогою модифікованого міні-тесту щодо психічного здоров'я, порівняно з тими, хто мав синусовий ритм (-10,3 vs -6,4 протягом п'яти років для осіб із ФП та синусовим ритмом відповідно) [42]. Ризик когнітивних розладів був вищим у пацієнтів із ФП у комбінації з іншими супутніми патологіями, як-то серцева недостатність, цукровий діабет, хвороба нирок тощо [11].

Світові тенденції демонструють підвищений ризик розвитку деменції у жінок, особливо віком понад 80 років. На сьогодні передбачається, що у кожній другій жінці та кожного третього чоловіка станеться інсульт, деменція або хвороба Паркінсона. Причому перші дві хвороби становлять найвищий ризик [32].

Було обстежено 35 608 пацієнтів без анамнезу ФП або деменції, серед них 14 377 (40,4%) – жінки. П'ятирічні показники ФП були більшими у чоловіків, аніж жінок (14 та 11,9% відповідно; $p < 0,0001$). Проте деменція (1,1% у жінок і 0,9% у чоловіків; $p = 0,09$) та частота інсультів (3,4% у жінок і 2,6% у чоловіків; $p < 0,0001$) виявилися вищими у жінок. Серед пацієнтів, у яких розвинулася ФП, 5-річний рівень деменції у жінок становив 2,9%, у чоловіків – 2,3% ($p = 0,180$), а довготривалий показник – 3,7 та 3% відповідно ($p = 0,110$) [5, 22].

З огляду на нові дані, дуже важливо починати розширювати погляд на потенційні uszkodження мозку в пацієнтів із ФП (рис. 1).

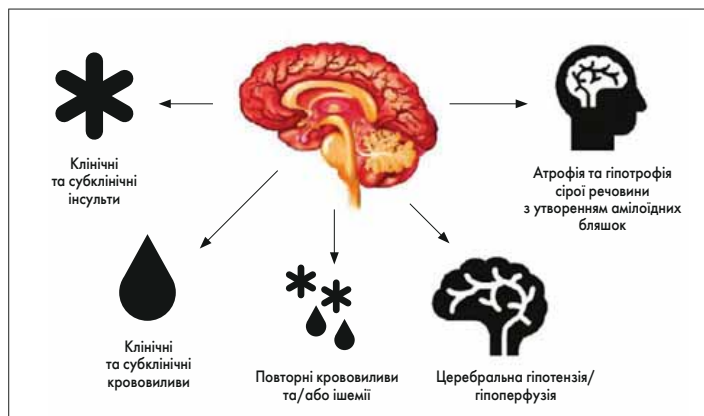


Рис. 1. Спектр uszkodження головного мозку в пацієнтів із ФП

Невні аспекти терапії

Якщо макро- та мікрocereбральні ішемічні події є важливими механізмами, що лежать в основі асоціації ФП як із судинною, так і з ідіопатичною формами деменції, тоді ініціювання, застосування та ефективність антикоагулянтної терапії є критично важливими. Цю концепцію вивчали під час аналізу 2605 пацієнтів із ФП без анамнезу деменції та когнітивних розладів. Пацієнтів обстежували на початку терапії варфарином. Було встановлено, що якщо час у терапевтичному діапазоні (ТТР) зменшується, то пов'язаний із ним ризик деменції зростає (проти >75%): <25%, ВР 5,34 ($p < 0,0001$); 26-50%, ВР 4,10 ($p < 0,0001$) та 51-75%, ВР 2,57 ($p = 0,001$) [28]. Існувала ймовірність зниження когнітивних функцій як при надмірній, так і недостатній антикоагулянтній терапії. Це є свідченням того, що ішемічні події головного мозку є важливим чинником ризику не лише деменції, але й мікро- і макрокровотеч.

У недавньому дослідженні вивчали 444 106 пацієнтів із ризиком понад 1,5 млн років. У хворих, які отримували антикоагулянти на початковому етапі, ризик розвитку деменції був на 29% нижчим, ніж в осіб без антикоагулянтного лікування (1,14 vs 1,78 на 100 років ризику; $p < 0,001$) [15]. Затримання у призначенні антикоагулянтів мало негативний вплив на користь, яка спостерігається при їхньому вчасному призначенні (0-1 рік, ВР 0,66; 1-3 роки, ВР 0,80; 3-5 років, ВР 1,12; >5 років, ВР 0,80; $p < 0,001$). На жаль, недостатнє використання та затримка у призначенні антикоагулянтів залишаються важливими проблемами не лише у нашій країні, але й усюмо світі (таблиця), особливо серед жінок із ФП, які мають середній ризик [17, 41].

Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) знижують частоту інсульту та внутрішньочерепних кроволивів порівняно з варфарином [38]. В аналізі на основі обстеження 5254 пацієнтів (по 2627 у групах варфарину та ПОАК) використання ПОАК корелювало зі знизим ризиком розвитку інсульту або транзиторної ішемічної атаки ($p < 0,0001$), великої ($p < 0,0001$) і незначної кровотечі ($p = 0,140$). Що стосується загальних мозкових подій, у пацієнтів, які отримували ПОАК, спостерігалася на 43% менша ймовірність розвитку інсульту, транзиторної ішемічної атаки або деменції, ніж у тих, хто приймав варфарин [27]. У дослідженні, обмеженому невеликою кількістю пацієнтів, які отримували ПОАК, застосування нових антикоагулянтів асоційовалося з більшим відносним зниженням ризику деменції (ВР 0,40) порівняно з варфарином [5, 15]. Потенційна перевага терапії ПОАК порівняно з варфарином для роботи мозку та збереження когніції у хворих на ФП потребує перспективної оцінки.

Дані щодо використання та ефективності антикоагулянтів є переконливими і спонукають

поставити запитання: чи спричиняє ФП розвиток деменції у пацієнтів, які довго лікуються антикоагулянтами? У дослідженні за участю 10 537 пацієнтів, що отримували варфарин як із приводу ФП ($n = 4460$), так і з причин, не пов'язаних із ФП ($n = 568$ із тромбоемболією, $n = 209$ із хворобою клапанів серця), а також без анамнезу деменції, оцінювали ймовірність розвитку деменції та потенційний підвищений ризик ФП [7]. В обох групах був вищий ризик появи деменції в осіб із низьким ТТР порівняно з такими із високим ТТР, що підкреслює важливу роль антикоагуляції. Крім того, ФП корелювала з додатковим ризиком розвитку загальної деменції (ВР 2,42; $p < 0,0001$) та ХА (ВР 2,04; $p < 0,0001$) [5].

Когнітивна дисфункція та деменція в осіб із ФП

Багато пацієнтів із ФП мають симптоми «туманності», розумового сповільнення або неприємні відчуття при переході від синусового ритму до ФП. Кореляція динамічних когнітивних змін із переходом аритмії неможливо пояснити механізмом повторного мозкового uszkodження через макро-, мікро-тромбози або кровотечі.

Переконливим механізмом пояснення різкого когнітивного зниження при ФП є те, що аритмія викликає церебральну мікросудинну дисфункцію. В автоспійному дослідженні хворих на ХА загальний атеросклероз був найпоширенішим явищем [3]. Найбільше ураження виявлене у Вілгівському колі, що має вирішальне значення для забезпечення адаптаційної компенсації всіх ділянок мозку в умовах зміненого кровотоку або гіпотонії. У міру збільшення загальних судинних чинників ризику зростає ймовірність розвитку деменції та негативний вплив ФП [5, 24].

Окрім того, був проведений модельний аналіз для вивчення гемодинамічного впливу ФП на перфузію мозку. Дисперсія інтервалів RR у поєднанні із втратою атріовентрикулярної синхронії призводила до зменшення мозкового кровотоку, що спричинило повторні гіперперфузії на артеріолярному рівні та гіпертонічні явища – на капілярному [1]. Кількісний вплив повторних мікросудинних гемодинамічних компромісів може бути значним у пацієнтів із ФП як ще одна причина хронічних ішемічних uszkodжень і така, що вважається однією з причин лейкоареозу [42].

Контроль частоти та ритму може покращити клінічні результати. У невеликому дослідженні пацієнтів із персистуючою ФП, яких порівнювали із групою контролю (синусового ритму), абляція атріовентрикулярних вузлів призводила до стійкого і передбачуваного серцевого ритму (інтервал RR), покращення лобного і скроневого кровотоку, що сприяло поліпшенню пам'яті й навчання, а також до патерну потоку, подібного до тих, хто мав синусовий ритм [14].

Таблиця. Затримання у призначенні антитромботичної терапії в пацієнтів із вперше діагностованою ФП

Час застосування	АСК/клопидогрель (n=21 781)	Варфарин (n=4408)
Загальна популяція		
<30 днів	48,0%	5,2%
31 день – 1 рік	10,5%	12,4%
1 рік – 3 роки	13,1%	17,1%
>3 років	28,4%	65,3%
2-4 бали за CHA₂DS₂-VASc		
<30 днів	50,7%	4,8%
31 день – 1 рік	10,2%	12,5%
1 рік – 3 роки	13,6%	17,9%
>3 років	25,5%	64,8%
>5 балів за CHA₂DS₂-VASc		
<30 днів	67,1%	7,9%
31 день – 1 рік	8,8%	18,4%
1 рік – 3 роки	10,9%	25,4%
>3 років	13,2%	48,3%

Примітка: АСК – ацетилсаліцилова кислота.

Під час спостереження також було виявлено, що в осіб із ФП, яким виконано катетерну абляцію, показники інсульту та деменції нижчі, ніж у тих, в кого ФП не вдалося усунути за допомогою даної методики. Хоча цей висновок відображає процедурні та реферальні упередження, цікаво те, що у хворих, яким було виконано катетерну абляцію, показники інсульту та деменції виявилися подібними до таких у пацієнтів без ФП в анамнезі. Наприклад, ХА спостерігалася у 0,2% осіб з абляцією порівняно з 0,9% без неї та 0,5% пацієнтів із ФП ($p < 0,0001$) [5, 8].

Із гістологічної точки зору ХА пов'язана з накопиченням аномально складених білків-амілоїдів та білків тау, які утворюють мозкові бляшки. Останні пов'язані з атрофією головного мозку та клітинною смертю. Амілоїдні відкладення та аномально складені білки також спостерігаються при дегенеративній передсердній міопатії у хворих на ФП [36]. Чи спостерігається подібна схильність до змін передсердь, пов'язаних з амілоїдними відкладеннями у мозку пацієнтів із когнітивним зниженням, що асоційовані із ФП? Із генетичної точки зору альель аполінопротеїну E4 асоціюється з ризиком розвитку деменції та відкладень амілоїдів. Цей альель спричиняє прискорене зниження когнітивних функцій в осіб із ФП [37].

Доведено, що окислювальний стрес, запалення та ендотеліальна дисфункція підвищують ризик розвитку ХА [34, 35, 45]. В осіб із ФП біомаркери окислювального стресу, запалення та ендотеліальної дисфункції підвищені [19-21]. Ці маркери, пов'язані з обома захворюваннями, дозволяють припустити, що обидва органи – головний мозок (деменція) та серце (ФП) – відображають симптоми системного та запального судинного захворювання, яке має ранне «коріння» в артеріальній гіпертензії, ожирінні та метаболічному синдромі [5, 24].

На рисунку 2 висвітлені механізми розвитку когнітивної дисфункції та деменції у пацієнтів із ФП.

Збереження когнітивної функції має бути найважливішою метою при довгостроковому лікуванні пацієнтів із ФП. Якщо розглядати концепцію, що хронічні когнітивні зміни відображають повторні мозкові ушкодження внаслідок макро- або мікротромбозів та кровотеч, то традиційні показники ризику повинні передбачати деменцію.

Як було зазначено вище, час, застосування та ефективність антикоагулянтів впливають на ризик розвитку деменції в осіб із ФП. Оцінки CHADS₂ та CHA₂DS₂-VASc використовують для мінімізації ризику клінічних подій [5, 33]. Ці показники здебільшого складаються зі статичних базових чинників ризику і лише збільшуються з часом. Вони не дають можливості визначити тяжкість окремих захворювань, наприклад, пацієнтів із погано та добре контрольованою гіпертензією. Як наслідок, прогностичне значення кожного бала є відносно низьким, статистичні показники коливаються від 0,50-0,70 у кількох когортах дослідження [43]. Хоча ці параметри також передбачають ризик розвитку деменції, залишається широка варіабельність за всіма пунктами CHADS₂ та CHA₂DS₂-VASc [24].

Оцінки ризику, які можна використовувати динамічно та визначити тяжкість захворювання, найімовірніше, матимуть кращі результати і тому впливають на лікувальну тактику. Наприклад, динамічний показник може допомогти зрозуміти сучасний стан мозку та ризик при переході від застосування варфарину з низьким TTR до терапії ПОАК або після модифікації способу життя, включно з підвищенням фізичної активності, зниженням ваги, корекцією артеріального тиску та контролем рівня глікемії. Управління чинниками ризику є складним, і багато з них пов'язані зі способом життя та зумовлюють частоту і прогресування ФП, так і несприятливі наслідки [4, 5].

Якщо пацієнти дотримуватимуться рекомендацій щодо модифікації способу життя за сприяння мультидисциплінарної команди, результати, асоційовані з аритмією, можуть бути покращені. Ця концепція має

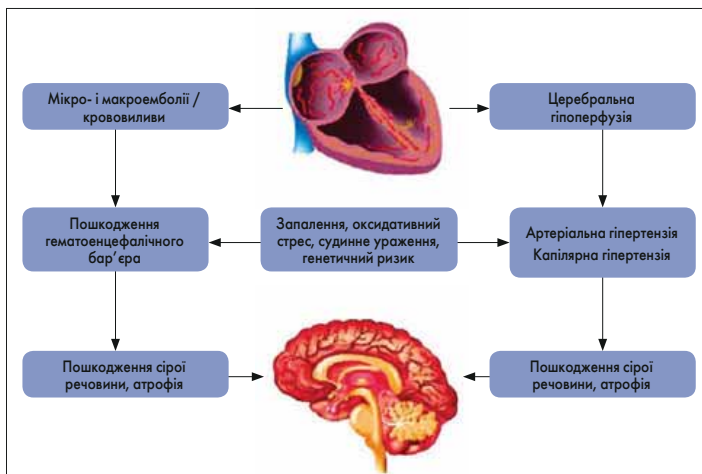


Рис. 2. Механізми розвитку когнітивної дисфункції та деменції у пацієнтів із ФП

потенційний позитивний вплив на когнітивне здоров'я. Значення дотримання здорового способу життя за допомогою мультидисциплінарної команди потребує додаткового вивчення.

Спеціальна міжстатева оцінка ризику смертності (IMRS) – динамічне визначення системного здоров'я, що включає часте проведення аналізів крові (загальний аналіз крові та основний метаболічний профіль). Ця методика регулярно використовується у клінічній практиці, а окремі компоненти – для аналізу стану органів та систем. IMRS розділена на три категорії ризику (низький, помірний, високий) та індивідуально передбачає імовірність розвитку деменції як у чоловіків, так і жінок [25]. Ці показники також поділяють ризик за всіма оцінками CHA₂DS₂-VASc, підкреслюючи значення розуміння фізіології у встановленні базового ризику. Подібне значення IMRS можна побачити у кращому розпізнаванні ризику інсульту, оскільки IMRS покращує статистику в поєднанні з балами за CHADS₂ та CHA₂DS₂-VASc як у чоловіків, так і жінок [5, 26].

Нещодавно були розроблені рекомендації для підвищення обізнаності про критичний взаємозв'язок між зниженням когнітивних функцій, деменцією та серцево-судинними захворюваннями, визначення необхідних додаткових досліджень та зменшення імовірності деменції [12]. Стосовно ризику в пацієнтів із ФП, були надані рекомендації щодо відповідної антикоагулянтної терапії для запобігання інсульту та когнітивної дисфункції.

Інші сфери, які можуть бути розглянуті детально, включають:

- застосування ПОАК, а не варфарину;
- оптимізацію TTR до >70%;
- контроль модифікації способу життя, як-то профілактика куріння, артеріальної гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету, апное уві сні тощо;

• зниження ризику розвитку порушень ритму та їхній контроль (особливо у пацієнтів віком до 65 років), що може включати абляцію у висококваліфікованих центрах із тривалим спостереженням для оптимізації постабляційної допомоги.

Висновки

1. ФП асоційована з довгостроковим ризиком когнітивного зниження та деменції.

2. Частота деменції вища у жінок та пацієнтів із ФП.

3. Хронічні ішемічні ушкодження головного мозку, викликані макро- і мікротромбозами та кровотечами, – механізм, що підтримується дослідженнями з використанням антикоагулянтів і візуалізацій головного мозку.

4. Дисфункція судин головного мозку через гемодинамічні, окислювальні та запальні процеси також є імовірним механізмом, який може пояснити різкі когнітивні зміни у пацієнтів із розвитком ФП.

5. Сучасні фармакологічні та нефармакологічні методи лікування націлені на декілька механізмів ризику, які можуть знизити

ризик деменції та потребують подальшого перспективного дослідження.

Література

1. Anselmino M. Transient cerebral hypoperfusion and hyper-tensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment / M. Anselmino, S. Scarso, G. A. Saggiotto // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 28-35.
2. Asbach S. Mortality in patients with atrial fibrillation has significantly decreased during the last three decades: 35 years of follow-up in 1627 pacemaker patients / S. Asbach, M. Olschewski, T.S. Faber // Europace. – 2008. – Vol. 10. – P. 391-394.
3. Bangen K.J. Aggregate effects of vascular risk factors on cerebrovascular changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease / K.J. Bangen, D.A. Nation, L. Delano-Wood // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 11. – P. 394-403.
4. Brandes A. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation / A. Brandes, M.D. Smit, B.O. Nguyen // Arrhythm Electrophysiol Rev. – 2018. – Vol. 7. – P. 118-127.
5. Bunch T.J. Atrial Fibrillation and Dementia: Exploring the Association, Defining Risks and Improving Outcomes / T.J. Bunch, O. Galenko, K.G. Graves, V. Jacobs, H.T. May // Arrhythmia & Electrophysiology Review – 2019. – Vol. 8. – P. 37-60.
6. Bunch T.J. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia / T.J. Bunch, J.P. Weiss, B.G. Crandall // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – P. 433-437.
7. Bunch T.J. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications / T.J. Bunch, H.T. May, T.L. Bair // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – P. 32-39.
8. Bunch T.J. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation / T.J. Bunch, B.G. Crandall, J.P. Weiss // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22. – P. 839-845.
9. Chen L.Y. Atrial fibrillation and cognitive decline: the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study / L.Y. Chen, F.L. Lopez, R.F. Gottesman // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 2568-2574.
10. Chugh S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 837-847.
11. Coma M. Effect of Permanent Atrial Fibrillation on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure / M. Coma, M.J. Gonzalez-Moneo, C. Enjuanes // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 117. – P. 233-239.
12. Dagres N. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) / Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? / N. Dagres, T.F. Chao, G. Fenelon // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15. – P. 37-60.
13. de Bruijn R.F. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population / R.F. de Bruijn, J. Heeringa, F.J. Wolters // JAMA Neurol. – 2015. – Vol. 72. – P. 1288-1294.
14. Efimova I. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates / I. Efimova, N. Efimova, V. Chernov // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 35. – P. 320-326.
15. Friberg L. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation / L. Friberg, M. Rosenqvist // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 453-460.
16. Gaeta F. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function / F. Gaeta, L. Corsinovi, M. Anselmino // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 1990-1997.
17. Go A.S. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? / A.S. Go, E.M. Hylek, Y. Chang // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2685-2692.
18. Go A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2370-2375.

19. Goette A. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression / A. Goette, A. Bukowska, U. Lendeckel // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 732-742.
20. Goette A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J.M. Kalman, L. Aguinaga // Europace. – 2016. – Vol. 18. – P. 1455-1490.
21. Goette A. Increased expression of P-selectin in patients with chronic atrial fibrillation / A. Goette, A. Ittenson, P. Hoffmann // Pacing Clin Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 1872-1875.
22. Golive A. The Impact of Gender on Atrial Fibrillation Incidence and Progression to Dementia / A. Golive, H.T. May, T.L. Bair // Am J. Cardiol. – 2018. – Vol. 122. – P. 1489-1495.
23. Graff-Radford J. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging / J. Graff-Radford, M. Madhavan, P. Vemuri // Alzheimers Dement. – 2016. – Vol. 12. – P. 391-398.
24. Graves K.G. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc strata in patients receiving long-term warfarin / K.G. Graves, H.T. May, V. Jacobs // Am. Heart J. – 2017. – Vol. 188. – P. 93-98.
25. Graves K.G. CHA₂DS₂-VASc scores and Intermountain Mortality Risk Scores for the joint risk stratification of dementia among patients with atrial fibrillation / K.G. Graves, H.T. May, V. Jacobs // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16. – P. 3-9.
26. Graves K.G. Improving CHA₂DS₂-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation / K.G. Graves, H.T. May, K.U. Knowlton // Open Heart. – 2018. – Vol. 5. – P. 19-27.
27. Jacobs V. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-Term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation / V. Jacobs, H.T. May, T.L. Bair // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118. – P. 210-214.
28. Jacobs V. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia / V. Jacobs, S.C. Woller, S. Stevens // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11. – P. 2206-2213.
29. Kalantarian S. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis / S. Kalantarian, H. Ay, R.L. Gollub // Ann Intern Med. – 2014. – Vol. 161. – P. 650-658.
30. Kalantarian S. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis / S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour, J.N. Ruskin // Ann Intern Med. – 2013. – Vol. 158. – P. 338-346.
31. Kwok C.S. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis / C.S. Kwok, Y.K. Loke, R. Hale // Neurology. – 2011. – Vol. 76. – P. 914-922.
32. Licher S. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population / S. Licher, S.K.L. Darweesh, F.J. Wolters // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2019. – Vol. 90. – P. 148-156.
33. Lip G.Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Peters // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 263-272.
34. Poggessi A. Atrial Fibrillation and Cognition: Epidemiological Data and Possible Mechanisms / A. Poggessi, D. Inzitari, L. Pantoni // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 3316-3321.
35. Poggessi A. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review / A. Poggessi, M. Pasi, F. Pescini // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2016. – Vol. 36. – P. 72-94.
36. Roeken C. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation / C. Roeken, B. Peters, G. Juennemann // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2091-2097.
37. Rollo J. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE epsilon4 in atrial fibrillation patients / J. Rollo, S. Knight, H.T. May // Pacing Clin Electrophysiol. – 2015. – Vol. 38. – P. 171-177.
38. Ruff C.T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 955-962.
39. Santangeli P. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis / P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – P. 1761-1768.
40. Schnabel R.B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 154-162.
41. Steinberg B.A. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF1, and ORBIT-AF2 registries / B.A. Steinberg, H. Gao, P. Shrader // Am Heart J. – 2017. – Vol. 194. – P. 132-140.
42. Thacker E.L. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study / E.L. Thacker, B. McKnight, B.M. Psaty // Neurology. – 2013. – Vol. 81. – P. 119-125.
43. Van Staai T.P. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice / T.P. Van Staai, E. Setakis, G.L. Di Tanna // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 9. – P. 39-48.
44. Vermeer S.E. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S.E. Vermeer, N.D. Prins, T. den Heijer // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1215-1222.
45. Wardlaw J.M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J.M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 483-497.

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс — єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.** Показання до застосування: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атакі, які від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас I за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (Більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчувствливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (Більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, заливаючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного — 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показано профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс дозу 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, конюза, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморрагічної анемії. (Більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станях, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувалися у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Дані про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищується у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (Більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування попужижними інгібіторами СРВ АІ та Р-фр, таким як азольні антиміотики (наприклад кетоназол, праконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку з зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтами будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромбозу ІІІ. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази Категорії відлуску. За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесені Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Практичні аспекти антикоагулянтної терапії у різних категоріях пацієнтів

У межах онлайн-конференції з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві» 19-20 листопада 2020 р. відбувся симпозиум «Практичні аспекти застосування прямих пероральних антикоагулянтів». Учасники наукового заходу обговорили доцільність та особливості застосування прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) для запобігання тромбоемболічним ускладненням у різних категоріях пацієнтів з акцентом на доказову базу апіксабану. Представляємо до вашої уваги огляд доповідей, присвячених цій тематичі.

Ефективність та безпека антикоагулянтної терапії у різних груп хворих



Науковий керівник відділу клінічної фармакології та експертно-консультативного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. **Сергій Миколайович Кожухов** поділився даними низки клінічних досліджень ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (нФП) та венозними тромбоемболіями (ВТЕ), зокрема онкоасоційованими. Спікер нагадав, що інсульт – найбільш тяжке й поширене ускладнення нФП, що призводить до близько 15% ішемічних інсультів. нФП підвищує ризик інсульту в п'ять разів, який зберігається при асимптомній нФП та зростає з віком (Fuster et al., 2006; Page et al., 2003; Hart et al., 2000).

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування нФП 2020 р. антикоагулянтна терапія та профілактика інсультів являють собою один із трьох основних напрямів ведення пацієнтів із нФП. При цьому як варіанти антикоагулянтної терапії розглядаються антагоністи вітаміну К (АВК) або прями оральні антикоагулянти (ПОАК) (Hindricks et al., 2020). Застосування АВК, однак, пов'язане з необхідністю контролю та підтримки показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у вузьких межах 2,0-3,0. За даними E.S. Means et al. (2014), утримувати МНВ у терапевтичному вікні вдається лише у 56% пацієнтів, що застосовують АВК, тоді як решта мають підвищений ризик інсультів або кровотеч. Відсутність потреби у рутинному контролі коагуляції – важлива перевага ПОАК перед АВК.

С.М. Кожухов докладно зупинився на доказовій базі такого ПОАК, як апіксабан (препарат **Еліксівіс**). Лектор нагадав, що у клінічному дослідженні AVERROES у пацієнтів віком ≥ 50 років із нФП та ≥ 1 фактором ризику розвитку інсульту апіксабан був ефективніший за ацетилсаліцилову кислоту (АСК) щодо профілактики інсульту / системної емболії (СЕ): відношення ризиків (ВР) 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32-0,62. Апіксабан також мав переваги перед АСК щодо запобігання смерті з будь-яких причин (ВР 0,79; 95% ДІ 0,62-1,02). При цьому в пацієнтів, що застосовували апіксабан, не спостерігалось значущого зростання ризику великих кровотеч порівняно із групою АСК (Connolly et al., 2011).

У дослідженні ARISTOTLE, яке проходило в 40 країнах, зокрема й в Україні, в осіб віком ≥ 18 років із нФП та ≥ 1 фактором ризику розвитку інсульту апіксабан ефективніше за АВК (варфарин) запобігав інсульту/СЕ (ВР 0,79; 95% ДІ 0,66-0,95) та знижував смертність з будь-яких причин (ВР 0,89; 95% ДІ 0,80-0,99). Ризик великих кровотеч у пацієнтів, що отримували апіксабан, був нижчим за такий у групі АВК (ВР 0,69; 95% ДІ 0,60-0,80). Окрім того, при лікуванні апіксабаном імовірність шлунково-кишкових кровотеч також виявилася меншою (ВР 0,89; 95% ДІ 0,70-1,15) (Granger et al., 2011).

На додачу, ефективність та безпека різних ПОАК як засобів профілактики інсульту в пацієнтів із нФП відрізняються, тому некоректно говорити про ефекти класу (Lip et al., 2012; Potpara et al., 2012).

Особливу увагу було приділено застосуванню ПОАК у профілактиці та лікуванні ВТЕ, а саме тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Якщо раніше вважалося, що ВТЕ є проблемою переважно хірургічних пацієнтів, то нині очевидно, що значна частка ВТЕ виникає у госпітальній терапевтичній, онкологічній, кардіологічній практиці. Доповідач нагадав слухачам три варіанти лікування ВТЕ:

- низькомолекулярні гепарини (НМГ) підшкірно (п/ш) один раз на добу упродовж 5-7 днів із подальшим переходом на АВК, найчастіше – варфарин, із контролем МНВ (2,0-3,0);
- НМГ п/ш один раз на добу тривалим курсом у вагітних та пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, високим ризиком кровотеч;
- ПОАК.

У клінічному випробуванні AMPLIFY порівнювали ефективність і безпеку апіксабану (в дозі 10 мг двічі на добу з переходом через сім днів на дозу 5 мг два рази на добу протягом шести місяців) та традиційної схеми лікування (НМГ п/ш із переходом через ≥ 5 днів на АВК протягом шести місяців) у хворих на гостру ВТЕ. Було показано зіставну ефективність досліджуваних методів терапії, але переваги апіксабану щодо безпеки були суттєвими: ризик великих кровотеч при його прийманні був на 69% нижчим, ніж у групі традиційної терапії (Agnelli et al., 2013). Загалом, за даними клінічних досліджень, для кожного з наявних на фармринку України ПОАК імовірність розвитку великих кровотеч є нижчою, ніж для АВК (пряме порівняння ПОАК не проводили) (Schulman et al., 2014; Prins et al., 2013; Agnelli et al., 2013).

Слід зауважити, що часто складно визначити причини ВТЕ. Тому не варто застосовувати такі традиційні терміни, як «спровокована» та «неспровокована» ВТЕ, що пов'язані з тривалістю антикоагулянтної терапії. Необхідний індивідуальний підхід, що передбачає за потреби продовження антикоагулянтної терапії на строк > 6 місяців.

Ефективність та безпеку пролонгованого лікування апіксабаном пацієнтів із ВТЕ вивчали у 12-місячному продовженні дослідження AMPLIFY – AMPLIFY-EXT під контролем плацебо. Учасників розподілили на три групи:

- перша група отримувала профілактичну дозу апіксабану 2,5 мг двічі на добу;
- друга група – лікувальну дозу 5 мг два рази на день;
- третя група – плацебо.

Тривалий курс антикоагулянтної терапії апіксабаном суттєво знижував ризик повторних ВТЕ та смерті з усіх причин: у дозі 2,5 мг двічі на добу – ВР 0,24 (95% ДІ 0,15-0,40); у дозі 5 мг два рази на день – ВР 0,19 (95% ДІ 0,11-0,33). Одночасно апіксабан не збільшував імовірності великих кровотеч (Agnelli et al., 2013). За результатами досліджень AMPLIFY та AMPLIFY-EXT, може бути рекомендовано таку схему застосування апіксабану в пацієнтів із ВТЕ: 10 мг двічі на добу впродовж семи днів із подальшим переходом на 5 мг двічі на добу щонайменше протягом трьох місяців та за потреби – тривалим профілактичним курсом у дозі 2,5 мг два рази на день (Konstantinides et al., 2020).

С.М. Кожухов підкреслив важливість профілактики та лікування ВТЕ в онкологічних пацієнтів. Адже ВТЕ є другою за значимістю причиною смерті у госпіталізованих хворих на рак, і імовірність ВТЕ в онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вища, ніж у таких без раку (Amburgey et al., 1975; Donati et al., 1994). До 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомних ТГВ/ТЕЛА (Johnson et al., 1999). Частота розвитку ТГВ та ТЕЛА залежить від локалізації онкопроцесу: найвищий ризик ВТЕ мають пацієнти з раком шлунка, головного мозку (гліома), підшлункової залози (Ay et al., 2009). Наявність ТГВ/ТЕЛА в онкологічного пацієнта збільшує імовірність його смерті після госпіталізації більш ніж утричі порівняно із хворим на рак без ТГВ/ТЕЛА (Levitani et al., 1999). Тож профілактика та лікування ВТЕ – важливі складові ведення онкопацієнтів (Key et al., 2020).

Окрім того, важливою є роль ПОАК у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ. У дослідженні ADAM-VTE пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ рандомізували у дві групи:

- одна група отримувала апіксабан перорально у дозі 10 мг двічі на добу протягом семи днів із подальшим переходом на 5 мг два рази на добу протягом шести місяців;
- друга група – НМГ (дальтепарин) п/ш у дозі 200 ОД/кг протягом 30 днів із переходом на 150 ОД/кг один раз на добу протягом шести місяців.

При застосуванні дальтепарину великі кровотечі спостерігалися в 1,4% пацієнтів, апіксабану – були відсутні; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з дальтепарином (ВР 0,099; 95% ДІ 0,013-0,780) (McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, апіксабан не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (Agnelli et al., 2020). На підставі цих даних апіксабан включений у рекомендації Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо лікування онкоасоційованих ВТЕ за схемою 10 мг двічі на добу впродовж семи днів із подальшим переходом на 5 мг два рази на день. Як інші ПОАК, апіксабан не рекомендований пацієнтам із виразковими захворюваннями верхніх відділів ШКТ через високий ризик кровотеч (Kraaijpoel et al., 2018).

Також лектор акцентував увагу на профілактиці ВТЕ в онкохворих. Так, госпіталізовані пацієнти з раком, активним або в анамнезі, мають високий ризик ВТЕ, тому обов'язково потребують антикоагулянтної терапії. Хворі, яким проводять оперативне втручання, потребують пері-, інтра- та післяопераційної тромбoproфілактики. Амбулаторним пацієнтам з онкологічними патологіями антикоагулянтну терапію призначають у разі підвищеної імовірності ВТЕ, яку можна оцінити за шкалою Хорана, що враховує локалізацію пухлини, показники крові, наявність ожиріння. Якщо хворий має ≥ 2 балів за шкалою Хорана, йому рекомендовано антикоагулянтну терапію.

У випробуванні AVERT вивчали доцільність профілактики ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які розпочинають хіміотерапію та мають за шкалою Хорана ≥ 2 балів. Учасники протягом шести місяців отримували апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу або плацебо. У групі апіксабану ризик ВТЕ був суттєво нижчим порівняно із плацебо (ВР 0,41; 95% ДІ 0,26-0,65). Хоча імовірність великих кровотеч у групі апіксабану зростала (ВР 1,89; 95% ДІ 0,39-9,24), не спостерігалось ані фатальних кровотеч, ані крововиливів у критичні органи (Carrier et al., 2019).

На завершення С.М. Кожухов зазначив, що робочою групою з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. були розроблені та опубліковані клінічні рекомендації з профілактики та лікування ВТЕ у хворих на онкопатологію.

Аспекти ведення пацієнтів з інсультом нез'ясованого генезу



Про особливості ведення пацієнтів, які перенесли інсульт нез'ясованого походження, зокрема необхідність пошуку в них аритмії серця, розповів лікар-невролог консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), к. мед. н. **Василь Васильович Бабенко**. Він нагадав слухачам, що залежно від патогенезу ішемічного інсульту виділяють такі підтипи: атеротромботичний (25%), лакунарний (25%), кардіоемболічний (20%), інсульт з інших причин (5%) та криптогенний – з остаточно не встановленим патогенезом, зокрема зумовлений емболією без визначеного джерела – інсульт підтипу ESUS (25%). Діагноз ESUS підтверджують за наявності нелакунарного інсульту ($> 1,5$ см³) в поєднанні з відсутністю атеросклеротичного стенозу $> 50\%$ екстра- та інтракраніальних артерій, великих джерел кардіоемболії та інших специфічних причин інсульту (як-от артеріїт, дисекція, мігрень/вазоспазм, зловживання психоактивними речовинами).

Як свідчать результати клінічних досліджень EMBRANCE, CRYSTALAF і FIND-AF, однією із провідних причин криптогенних інсультів є нФП. Остання значно погіршує прогноз: у хворих на нФП ризик повторної кардіогенної емболії протягом 14 днів після ішемічного інсульту сягає 1,3% на добу (Seiffge et al., 2019). Близько 50% пацієнтів, причиною інсульту в яких стала нФП, дізнаються про наявність нФП вже після епізоду.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Довготривалий ЕКГ-моніторинг (13 місяців) у хворих, в яких було визначено підтип інсульту ESUS, дозволив уперше виявити нФП у 24% (Israel et al., 2017).

Для оцінки ймовірності того, що у пацієнта після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) має місце нФП, було запропоновано використовувати шкалу C_2 HEST, розроблену для визначення поширеності нФП у популяції (Li et al., 2019). Згідно з C_2 HEST, ризик того, що в людини є нФП, зростає за наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – на 1 бал, АГ – на 1 бал, віку ≥ 75 років – на 2 бали, хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка – на 2 бали, тиреотоксикозу – на 1 бал. Сума балів 0-1 свідчить про низький, 2-3 бали – середній, ≥ 4 балів – високий ризик розвитку нФП у пацієнта. Застосування даної шкали рекомендоване як метод оцінки доцільності тривалого моніторингу ЕКГ у настанові ESC (2020) із діагностики та лікування нФП для виявлення нФП в осіб, які перенесли криптогенний інсульт (Hindricks et al., 2020).

У субаналізі дослідження ASSERT показано, що в пацієнтів із субклінічною нФП найчастіше спостерігаються короткі пароксизми (від 6 хв до 6 год). Хоча більш ніж у 10% наявні тривалі пароксизми (>24 год), і саме вони асоційовані зі значним ризиком розвитку інсульту або системної тромбоемболії (Van Gelder et al., 2017).

Доцільність застосування апіксабану в пацієнтів, які перенесли інсульт підтипу ESUS та/або мають субклінічну нФП, повинна бути визначена у клінічних дослідженнях, що наразі тривають. Так, у випробуванні ARTESIA в осіб із субклінічною нФП та додатковими факторами ризику порівнюють ефективність апіксабану (5 мг два рази на день) та АСК (81 мг/добу) для запобігання інсульту/СЕ (Lopes et al., 2017). У дослідженні ATTICUS у хворих після інсульту ESUS із нФП, виявленого за допомогою кардіомоніторингу, вивчають ефективність апіксабану (5 мг двічі на день) порівняно з АСК (100 мг/добу) для запобігання утворенню нових ішемічних пошкоджень у головному мозку (Geisler et al., 2017). У випробуванні ARCADIA у пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт ESUS та мають передсердну кардіоміопатію, порівнюють ефект апіксабану (5 мг двічі на день) та АСК (81 мг/добу) у запобіганні повторним інсультам (Kamel et al., 2019).

В.В. Бабенко звернув увагу слухачів на наявні рекомендації щодо вторинної профілактики інсультів у пацієнтів із нФП. У настанові Американської асоціації серця (AHA), Американської колегії кардіологів (ACC) та Товариства серцевого ритму (HRS) при лікуванні пацієнтів із нФП рекомендоване застосування ПОАК, якщо оцінка за шкалою CHA_2DS_2-VASc становить ≥ 2 балів у чоловіків та ≥ 3 балів у жінок (January et al., 2019). Показник за $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ бала у чоловіків та ≥ 2 балів у жінок – підстава розглянути можливість призначення ПОАК.

Ці препарати демонструють переваги перед варфарином для всіх хворих без протипоказань, окрім тих, що мають механічний клапан або мітральний стеноз середнього/тяжкого ступеня. Якщо у пацієнтів наявні хоча б 2 із 3 умов (кліренс креатиніну >133 ммоль/л, вік >80 років, вага <60 кг), апіксабан призначають у зниженій дозі 2,5 мг двічі на добу. Важливо з'ясувати, які саме ліки було призначено хворому, адже деякі препарати (наприклад, фенобарбітал, карбамазепін, рифампіцин) можуть впливати на рівень ПОАК у плазмі та суттєво знижувати їхню ефективність.

Лектор нагадав слухачам результати дослідження ARISTOTLE, в якому вивчали ефективність та безпеку застосування апіксабану або варфарину в пацієнтів із нФП, зокрема після перенесеного інсульту або ТІА. Порівняно з варфарином апіксабан знижував ризик інсульту чи СЕ на 24%, великих кровотеч – на 27%, внутрішньочерепних – на 63%, смертності – на 11% (Easton et al., 2012). Прямих порівняльних досліджень ефективності та безпеки різних ПОАК у профілактиці інсульту або ТІА в осіб із нФП бракує, але наявні дані непрямо порівнянь. Так, у системному огляді на основі синтезу даних 220 публікацій А. Lowenstern et al. (2018) дійшли висновку, що апіксабан і дабігатран перевершують варфарин у профілактиці інсульту або СЕ, тоді як ривароксабан і варфарин мають подібну ефективність. Щодо зниження ризику великих кровотеч, апіксабан є кращим за варфарин, а ривароксабан і дабігатран – подібні до варфарину.

Також доступні результати ретроспективного обсерваційного когортного дослідження NAXOS, в якому науковці проаналізували базу даних пацієнтів системи державного медичного страхування Франції. Було показано, що застосування

апіксабану пов'язане з нижчою частотою великих кровотеч, інсультів і СЕ порівняно з АВК, а також нижчою частотою кровотеч та подібною – розвитку інсульту або СЕ порівняно з дабігатраном або ривароксабаном (Steg, 2019).

Насамкінець В.В. Бабенко зауважив, що пацієнти з інсультом підтипу ESUS потребують уваги лікарів різних спеціальностей для встановлення причини тромбоемболії. Виявлення у цих хворих нФП та призначення антикоагулянтної терапії можуть значно поліпшити їхній прогноз.

Особливості дозування ПОАК в осіб із нФП



Олег Йосипович Жарінов, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), присвятив доповідь проблемі дозування

ПОАК у пацієнтів із нФП. Вибір належного дозування та режиму приймання препарату дозволяє досягти оптимального співвідношення ефективності та безпеки для кожної цільової групи пацієнтів. Тож у яких випадках може бути доцільним зниження дози ПОАК?

Для різних ПОАК критерії зменшення дози є різними. Якщо, наприклад, для дабігатрану зниження дозування до 110 мг двічі на добу показано у пацієнтів віком >80 років, то дозу апіксабану в цій групі хворих знижують лише за наявності в них ще принаймні одного параметра, як-то кліренс креатиніну >133 ммоль/л або вага <60 кг.

Спікер зазначив, що у клінічних дослідженнях вплив різних доз ПОАК ретельно вивчають. Прикладом може бути випробування EMANATE, в якому порівнювали ефективність та безпеку різних доз апіксабану та гепарину/АВК в осіб із нФП під час підготовки до проведення електричної кардіоверсії. Антикоагулянти застосовують перед/після процедури навіть у випадках, коли пацієнт має 0 балів за шкалою CHA_2DS_2-VASc . У дослідженні EMANATE апіксабан застосовували у дозі 5 мг два рази на день за винятком пацієнтів, які відповідали 2 із 3 критеріїв (вміст креатиніну >133 ммоль/л, вік >80 років, вага <60 кг) та отримували препарат по 2,5 мг двічі на добу. Деякі науковці застосовували навантажувальну дозу апіксабану 10 мг, яку потім титрували до 5 мг. Протягом 90 днів в обох групах спостерігалася низька частота інсультів, СЕ, смерті, кровотеч. До того ж серед хворих, що отримували апіксабан, не трапилося жодного інсульту (Ezekowitz et al., 2018).

Професор звернув увагу слухачів на фармакокінетику апіксабану (Leil et al., 2010; Frost et al., 2012; Upreti et al., 2013; Chang et al., 2016):

- немає клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці апіксабану у здорових чоловіків і жінок, молодих та літніх осіб;
- на ефективність препарату практично не впливає одночасне приймання їжі;
- вплив функції нирок є обмеженим, тож немає потреби корегувати дозу апіксабану з огляду лише на неї;
- не потрібна корекція дози, якщо існує тільки один критерій зниження дозування: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг або рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); експозиція апіксабану є порівнянною в осіб із помірним ураженням печінки та здорових волонтерів.

Також слід зауважити, що у пацієнтів із нФП використання АВК має загальну клінічну користь, незалежно від ризику інсульту (за шкалою CHA_2DS_2-VASc) чи кровотеч (за шкалою HAS-BLED) (Friberg et al., 2012). Однак у численних дослідженнях ПОАК показали ті чи інші переваги перед АВК. У випробуваннях різних препаратів застосовували відмінні критерії ефективності та безпеки, залучали різні популяції хворих на нФП, але не можна не відзначити унікальні особливості апіксабану: він зменшував загальну смертність, а також частку пацієнтів, що переривали антикоагулянтну терапію, порівняно з АВК (Potpara et al., 2012).

Апіксабан – єдиний ПОАК, який порівнювали у межах досліджень не лише з АВК, але й із АСК: ризик великих кровотеч у пацієнтів, які отримували апіксабан, був нижчим, ніж у групі АВК (ARISTOTLE) та зіставний із таким при використанні АСК (AVERROES). Важливо зазначити, що у випробуванні ARISTOTLE як стандартна доза апіксабану 5 мг два рази на добу, так і знижена – 2,5 мг двічі на день сприяли кращому профілю ефективності й безпеки, ніж АВК (Granger et al., 2011). Також на тлі приймання обох доз було продемонстровано подібну ефективність та безпеку в пацієнтів старечого віку (≥ 75 років) (Halvorsen et al., 2014).

Окрім того, спікер зупинився на відмінностях між клінічними дослідженнями ПОАК та реальною клінічною практикою їхнього застосування. У випробуванні GARFIELD, що спиралося на дані світового реєстру пацієнтів із нФП, було виявлено високу частоту призначення ПОАК у нерекордованих низьких або високих дозах, що впливало на ефективність та безпеку терапії. Частка хворих, які необгрунтовано приймали препарат у високих дозах, була найбільшою для ривароксабану, у низьких – апіксабану (Camm et al., 2018).

Нещодавно опубліковані результати дослідження A.J. Camm et al. (2020), в якому були визначені предиктори застосування ПОАК у нерекордованих низьких дозах. Зокрема, це характеристики, які підвищують ймовірність того, що пацієнт необгрунтовано отримуватиме ПОАК у низькій дозі. Серед них жіноча стать, вік ≥ 65 років, цукровий діабет, антигепатитна терапія тощо. Особи, які перенесли інсульт або страждали на хронічну хворобу нирок, навпаки, не були схильні до немотивованого зниження дози ПОАК. Лектор навів дані, отримані у Великій Британії: якщо у клінічних дослідженнях, згідно з рекомендаціями, дозу 2,5 мг двічі на добу отримують близько 5% хворих групи апіксабану, то в реальній клінічній практиці – понад 36% (Fay et al., 2016).

За даними L.A. Garcia Rodriguez et al. (2019), також отриманими у Великій Британії, апіксабан у низькій дозі приймають 21,6% пацієнтів, яким він призначений. При цьому невмотивовано знижені дози апіксабану призначають значно частіше, ніж високі. Дослідження в Польщі показало, що 46,3% хворих на нФП під час виписки з лікарні було призначено ПОАК у зниженій дозі, причому 16,4% – необгрунтовано. На апіксабан припадало 30% знижень дози без належної причини, найчастіше у пацієнтів старечого віку (Jelonek et al., 2018).

О.С. Жарінов також навів результати аналізу даних американського реєстру Orbit-AFII, що включає пацієнтів із нФП. Було виявлено, що 1 із 7 хворих отримувало знижену дозу ПОАК, причому в більшості випадків – необгрунтовано. Порівняно з пацієнтами, які використовували терапію в належному стандартному дозуванні, серед тих, хто приймає препарат у необгрунтовано знижених дозах, ризик тромбоемболічних подій підвищується на 56%, смерті – на 161% (Steinberg et al., 2018). Зростання ймовірності смерті внаслідок застосування ПОАК у нерекордованих дозах – як високих, так і низьких, підтверджує результати дослідження A.J. Camm et al. (2020). Аналіз даних данського національного реєстру осіб із нФП також показав, що зниження дози апіксабану до 2,5 мг двічі на добу погіршує ефективність лікування (Nielsen et al., 2017).

Проте варто зазначити, що лікар повинен ставитися до пацієнтів індивідуально та, базуючись на рекомендаціях із застосування препарату, брати до уваги особливості кожного хворого. Так, пацієнти від 80 років (такий вік є фактором, що в комплексі з іншими впливає на зниження дози апіксабану) – дуже гетерогенна категорія, адже особи після 81 та 95 років можуть потребувати різних підходів. Дослідження за участю пацієнтів віком від 65 років показало, що результатом використання апіксабану в рекомендованих дозах є вища концентрація препарату в плазмі, ніж можна очікувати, з огляду на дані клінічних випробувань (Sukumar et al., 2019).

Основна мета застосування ПОАК – запобігання інсульту та іншим тромботичним ускладненням у пацієнтів із нФП. Зменшення дози ПОАК заради зниження ризику кровотеч має бути обгрунтованим. Інструментом, рекомендованим у настанові ESC (2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із нФП, є шкала HAS-BLED, яка дозволяє (Hindricks et al., 2020):

- виявити пацієнтів із низьким ризиком, яким можуть бути призначені ПОАК у стандартних дозах;
- визначити частоту медичного спостереження для хворих із підвищеним ризиком;
- проводити модифікацію факторів ризику кровотеч;
- встановити тривалість комбінованої антигепатитної терапії за її потреби (наприклад, після черезшкірного коронарного втручання).

Насамкінець професор О.Й. Жарінов зауважив, що згідно з даними рандомізованих клінічних досліджень, ефекти від застосування ПОАК у знижених і стандартних дозах є еквівалентними, але оптимального балансу ефективності/безпеки можна досягти при зменшенні дозування лише за визначеними критеріями (Steinberg et al., 2018).

Підготувала **Тетяна Кратченко**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Файзер»

PP-EU-UKR-0114

Влияние липидов крови и гиполипидемической терапии на вторичную профилактику инсультов

В настоящее время назначению гиполипидемической терапии для вторичной профилактики ишемических цереброваскулярных событий уделяется недостаточно внимания. В отличие от ишемической болезни сердца, при которой определены целевые уровни липопротеинов, находящиеся в фокусе как врачей, так и пациентов, в течение нескольких лет уровень холестерина (ХС) не был целью вторичной профилактики инсульта. Между тем цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных и социально значимых проблем во всем мире и, в частности, в Казахстане. В США, странах Евросоюза, Японии, а в последнее время – Китае и Южной Корее проводится ряд исследований, посвященных этому вопросу. Предлагаем вашему вниманию ключевые моменты обзора результатов испытаний Д.3. Садыковой и соавт., посвященных изучению влияния липидов крови и гиполипидемической терапии на частоту развития и виды инсультов. Материал опубликован в журнале «Нейрохирургия и неврология Казахстана» (2020; № 2 (59): 65-72).

В настоящее время острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из важных медико-социальных проблем, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Ежегодно в мире ОНМК переносит более 6 млн человек. На сегодняшний день наблюдается тенденция повышения частоты ОНМК у лиц работоспособного возраста – до 65 лет [1]. При этом прогнозы относительно дальнейшей статистики данного заболевания неутешительны. В странах Евросоюза ожидается увеличение числа инсультов до 1,5 млн к 2025 г. [2]. В развивающихся странах данная патология носит более распространенный характер [3].

Многие факторы риска ишемического инсульта (ИИ), как, например, сердечно-сосудистые (СС) заболевания, антифолипиновый синдром, изучены и общезвестны [8, 9]. Однако относительно влияния дислипидемии и приема статинов на частоту и виды инсультов, многочисленные исследования демонстрируют неоднозначность, а порой – прямо противоположные результаты.

С 1980 по 2002 гг. было проведено девять когортных и 58 рандомизированных исследований, целью которых было определить влияние снижения концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на частоту и течение тромбоземболического, геморрагического фатального и нефатального инсульта. Анализ данных когортных исследований показал, что уменьшение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в целом сопровождалось снижением частоты тромбоземболического инсульта на 15% (от 6 до 21%; $p < 0,001$) и повышением геморрагического на 19% (от 10 до 29%; $p < 0,001$). Изменения риска мозгового инсульта (уменьшение отношения шансов) при стандартизованном снижении ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л были рассчитаны по совместным данным 9 когортных и 58 рандомизированных испытаний.

Согласно полученным результатам, вероятность инсульта (п всех эпизодов – 3319) уменьшалась в среднем на 20% ($p < 0,001$). У лиц без сосудистых заболеваний снижение показателя было ожидаемым, исходя из данных когортных исследований (-6,0%), но у пациентов с манифестируемыми сосудистыми заболеваниями изменения оказались более значимыми (-22%; $p < 0,001$). Это связано с тем, что тромбоземболический мозговой инсульт чаще происходит у лиц с манифестируемой сосудистой патологией. Уменьшение концентрации ХС ЛПНП снижает риск тромбоземболического, но не геморрагического инсульта [10].

В более поздних исследованиях также были продемонстрированы неоднозначные результаты. Так, по данным обзора, выполненного в 2010 г. Объединением исследователей гиполипидемической терапии, прием статинов приводил к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний на 22%: 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,76 до 0,80 [11].

В то же время результаты другого крупного испытания SPARCL позволили предположить увеличение вероятности геморрагического инсульта. Было проведено сравнение влияния аторвастатина в дозе 80 мг/сут и плацебо на развитие повторного (фатального или нефатального) инсульта у 4371 пациента, уже перенесшего транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт в течение 1-6 месяцев до момента включения в исследование. Через пять лет наблюдения и проводимой терапии инсульт произошел у 265 больных в группе аторвастатина (11,2%) и у 311 – плацебо (13,1%) с достоверными различиями между группами ($p = 0,003$).

На фоне лечения аторвастатином в сравнении с плацебо снижались риск развития таких показателей:

- любого инсульта – на 16%;
- фатального инсульта – на 43%;
- нефатального инсульта – на 13%;
- ишемического инсульта – на 22%.

При этом вероятность возникновения геморрагического инсульта несколько возрастала [12, 13].

В 2011 г. D.G. Nascam et al. провели анализ всех рандомизированных когортных и обсервационных исследований (независимо от того, на каком языке были опубликованы отчеты о результатах, а также от типа публикации и числа участников), в которых были представлены данные о частоте развития внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и особенностях применения статинов [14]. Целью авторов было оценить связь между приемом статинов и риском ВМК. В целом было найдено 3340 ссылок на статьи, из них 237 отобраны для дальнейшего изучения. Критериями включения соответствовали 42 исследования: 23 когортных и 19 обсервационных. Всего в анализ были включены данные о 248 391 больном, из них у 14 784 развились ВМК [14].

В ходе выполнения расширенного регрессионного анализа всех 42 испытаний не было выявлено связи между выраженностью эффекта приема статинов и географическим расположением места проживания участников ($p = 0,23$), первичным или вторичным характером профилактики ($p = 0,36$), наличием в анамнезе сосудистого мозгового заболевания ($p = 0,09$), методологическим качеством исследования и периодом его выполнения ($p = 0,80$). Результаты анализа всех проспективных исследований (когортных и рандомизированных) свидетельствовали об отсутствии влияния на эффекты применения статинов продолжительности наблюдения ($p = 0,17$) или частоты развития неблагоприятных клинических исходов в группе контроля ($p = 0,96$). Наконец, в ходе выполнения анализа опубликованных и неопубликованных данных не было обнаружено связи между риском развития ВМК и степенью достигнутого снижения уровня ХС ЛПНП ($p = 0,90$) или использования определенного статина ($p = 0,53$).

Таким образом, полученные на тот момент результаты не подтвердили, что более выраженное снижение концентрации ХС в крови связано с повышенным риском развития ВМК. Напротив, обобщенные данные исследований свидетельствовали об уменьшении вероятности возникновения инсульта в целом, а также ИИ за счет приема статинов [14].

Учитывая результаты вышеперечисленных исследований, в европейской рекомендации 2011 г. шла речь о том, что терапия статинами абсолютно показана лицам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА (*класс и уровень доказательности I, A*) [15]. В европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2012 г. также указывалось, что после цереброваскулярного осложнения статины следует назначать пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА для профилактики повторных СС-событий. Статины не рекомендованы больным после геморрагического инсульта, за исключением наличия подтвержденного атеросклеротического заболевания или высокого СС-риска. То есть консенсус в отношении данного вопроса вроде бы был достигнут. Однако интерес к этой проблеме не ослабевает до сих пор.

Так, в 2018 г. в журнале Американского кардиологического колледжа были опубликованы результаты совместной работы ученых из Китая и Великобритании [16]. Это исследование было направлено на изучение ассоциаций метаболических маркеров в плазме крови с риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ), ИИ и ВМК. Под наблюдением находился 512 891 житель Китая в возрасте 30-79 лет за период с 2004 по 2008 гг. из 10 (5 городских, 5 сельских) географически определенных районов. Для каждого участника была собрана подробная информация на исходном уровне и при периодических оценках с помощью опросника, включая:

- социодемографические факторы, а также касательно образа жизни (например, курение, употребление алкоголя);
- данные относительно имеющихся заболеваний (шунтирование коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, использование определенных специфических лекарств, таких как статины);
- физиологические измерения (артериальное давление, антропометрия).

У пациентов проводили забор крови объемом 10 мл. Образцы плазмы сублимировали в лаборатории Вольфсона (Оксфордский университет, Великобритания), и аликваты по 100 мкл отправляли на сухом льду в лабораторию

Brainshake в Куопио (Финляндия) для спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Липопротеины и липиды показали прямую ассоциацию с ИМ и ИИ, но не ВМК. Липопротеины высокой плотности обратно коррелировали, в то время как триглицериды – положительно коррелировали с ИМ. Ацетилated гликопротеины и некоторые не связанные с липидами метаболиты ассоциировались со всеми тремя заболеваниями.

В ноябре 2019 и январе 2020 гг. были опубликованы результаты исследования Treat Stroke to Target, которое проводилось в 77 центрах Кореи и Франции [17, 18]. Ученые оценивали преимущества достижения уровня ЛПНП < 70 мг/дл (1,6 ммоль/л) для профилактики вторичного инсульта у лиц с ИИ атеросклеротического происхождения. Общее количество обследуемых составило 2860 человек (средний возраст – 67 лет), процентная доля женщин – 32%, пациентов с сахарным диабетом – 23%, продолжительность наблюдения – 5,3 года. Критериями включения в исследование были пациенты 18 лет и старше, перенесшие ИИ в течение последних трех месяцев с модифицированной оценкой по шкале Рэнкина 0-3 бала или ТИА в течение 15 дней, документированным стенозом экстракраниальной или внутричерепной мозговой артерии, атеросклеротическими бляшками дуги аорты толщиной > 4 мм или известной ранее ишемической болезнью сердца, имевшие показания к терапии статинами.

Всех больных случайным образом распределили на две группы:

- первая группа – с целевым уровнем ЛПНП < 70 мг/дл;
- вторая группа – с целевым показателем ЛПНП 90-110 мг/дл.

Все пациенты получали статины в любой дозировке с/без эзетимиба. Конечные точки исследования включали неблагоприятные СС-события, такие как цереброваскулярные осложнения, летальные случаи в связи с СС-заболеваниями, ИМ или экстренная реваскуляризация, смерть от всех причин. Результаты безопасности касались эпизодов геморрагического инсульта и новых случаев сахарного диабета.

Исследование Treat Stroke to Target завершили досрочно из-за отсутствия финансирования. Однако, благодаря полученным результатам, были представлены первые доказательства относительно того, что агрессивное снижение уровня ЛПНП приносит пользу при относительной безопасности. Так, в группе пациентов с достижением уровня ЛПНП < 70 мг/дл новые случаи инфаркта головного мозга, инсульта неопределенного происхождения, коронарные осложнения и ТИА составили 8,5% по сравнению с группой, где значение ЛПНП было > 90 мг/дл, и вышеперечисленные события составили 10,9% (относительный риск 0,78; ДИ 95% 0,61-0,98; $p = 0,04$). Между тем, во время исследования не выявлено значимой разницы в частоте смертности от всех причин (6,2 vs 6,5%; $p > 0,05$), ВМК (1,3 vs 0,9%; $p > 0,05$), вновь диагностированного сахарного диабета (7,2 vs 5,7%; $p > 0,05$) в двух группах [19-45].

Исследование Treat Stroke to Target продемонстрировало, что достижение целевого уровня ЛПНП < 70 мг/дл при приеме статинов (или эзетимиба при необходимости) у пациентов после ИИ или ТИА с признаками атеросклероза снижает риск СС-событий. Как отмечают авторы, частота внутричерепных кровоизлияний, которые вызывали наибольшие опасения при агрессивной гиполипидемической терапии, в первой группе не увеличилась. Несмотря на преждевременное завершение данного исследования из-за прекращения финансирования, полученные результаты могут влиять на последующие рекомендации относительно ведения пациентов с ишемическими СС-событиями.

Данные вышеперечисленных испытаний доказывают, что интенсивное снижение уровня ЛПНП является более предпочтительным по сравнению с менее интенсивным в плане снижения ишемических СС-осложнений. Убедительных результатов о значимом увеличении геморрагических инсультов при снижении ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии не выявлено [19-44].

Таким образом, за более чем 30-летнюю историю клинических исследований с применением статинов, включавшую не только рандомизированные плацебо-контролируемые испытания, но и крупные метаанализы, были получены весьма убедительные доказательства того, что эти препараты позволяют существенно уменьшить вероятность мозговых осложнений и улучшить прогноз в разных популяциях больных [45-49]. Длительная терапия статинами, даже в высоких дозах, не увеличивает риск геморрагического инсульта с учетом предикторов этого осложнения.

Список литературы находится в редакции

Первинна та вторинна профілактика ішемічного інсульту і внутрішньомозкових крововиливів

Інсульт суттєво впливає на якість життя пацієнтів, є значним тягарем для них та основною причиною втрати працездатності. Тому первинна профілактика (першого інсульту) та вторинна профілактика (повторної події) є вкрай важливими. Є дві ключові стратегії зменшення глобального тягаря інсульту: ефективне лікування пацієнтів із гострим інсультом для мінімізації інвалідності та смертності, а також запобігання розвитку першого й повторного епізодів. В огляді Н.-С. Diener і G. J. Hankey розглянуті основні кроки первинної та вторинної профілактики ішемічного інсульту і внутрішньомозкових крововиливів (ВМК). У пацієнтів із високою ймовірністю першого та повторного інсульту також спостерігається ризик розвитку серцево-судинних (СС) подій і кардіальної смерті. Тому рекомендації також включають терапевтичні заходи для запобігання інфаркту міокарда (ІМ) і лікування захворювань периферичних артерій (ЗПА). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даного матеріалу, опублікованого у виданні Journal of the American College of Cardiology (2020; 75 (15): 1804-1818).

Первинна профілактика ішемічного інсульту включає модифікацію способу життя та режиму харчування, контроль факторів ризику, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД) і порушення ліпідного обміну, антиромбоцитарну терапію для пацієнтів із високим СС-ризиком та антикоагулянтну – при фібриляції передсердь (ФП). Вторинна профілактика ішемічного інсульту передбачає проведення додаткової операції на сонній артерії або стентування в окремих симптомних пацієнтів, закриття відкритого овального вікна (ВОВ) після криптогенного інсульту, лікування інсулінорезистентності та внутрішньочерепного стенозу. Найважливіші стратегії первинної та вторинної профілактики внутрішньомозкових крововиливів (ВМК) включають терапію АГ, зменшення споживання алкоголю й оклюзію вушка лівого передсердя у пацієнтів із ФП та протипоказаними для застосування оральних антикоагулянтів (ОАК).

Основні підходи для запобігання розвитку інсульту:
 1. Підхід «високого ризику», спрямований на зменшення поширеності та факторів ризику серед осіб із високою ймовірністю виникнення інсульту.
 2. «Популяційний» підхід, спрямований на зменшення поширеності факторів ризику у загальній популяції.
 Першу стратегію зазвичай реалізують клініцисти та медсестри, другу – уряди чи організації охорони здоров'я.

Первинна профілактика ішемічного інсульту
 Дослідження типу «випадок/контроль» показали, що серед 10 факторів СС-ризiku та супутніх захворювань ризик інсульту становить 90% (табл. 1) (O'Donnell et al., 2016).

Модифікація способу життя
 У межах первинної профілактики інсульту рекомендовано корекцію способу життя, зокрема запровадження нормального режиму харчування, зниження ваги, припинення куріння та регулярну фізичну активність (Dehghan et al., 2012; Duncan et al., 2019; Willey et al., 2009). Був проведений систематичний огляд даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із застосуванням різних варіантів модифікації дієти та їхнього впливу на ризик інсульту. За отриманими даними, використання харчових добавок із фолієвою кислотою пов'язане з меншою ймовірністю розвитку інсульту порівняно з контролем (7 РКД, n=24 525, 694 події). Комплекс вітамінів групи В та середземноморська дієта асоціювалися з тенденцією до зниження ризику інсульту порівняно з контролем (12 РКД, n=43 339, 2064 події та 3 РКД, n=9052, 167 подій відповідно), а комбінація кальцію і вітаміну D – із підвищенням імовірності інсульту (7 РКД, n=19 227, 484 події). Крім того, зменшення споживання солі корелювало зі зниженням ризику смертності через серцево-судинні захворювання (ССЗ) в осіб з АГ (3 РКД, n=2656, 106 летальних випадків), а також від усіх причин у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (АТ) (3 РКД, n=3518, 79 летальних випадків) (Khan et al., 2019).

Лікування АГ
 Зниження АТ в осіб з АГ є пріоритетним завданням для запобігання розвитку ішемічного інсульту. Кожне зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. та діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. зменшує ймовірність

інсульту на 41% (табл. 2) (Law et al., 2009). САТ потрібно обережно знижувати до <140/90 мм рт. ст. у пацієнтів без ЦД та <130/80 мм рт. ст. у діабетиків (Mendis et al., 2005; Williams et al., 2018). Більшість класів антигіпертензивних препаратів показали користь у зниженні ризику інсульту, за винятком α -адреноблокаторів (ALLHAT Collaborative Research Group, 2000).

Контроль гіперглікемії
 Інтенсивне лікування гіперглікемії у хворих на ЦД знижує ризик мікросудинних ускладнень, але не інсульту (Skylar et al., 2009; Reaven et al., 2019). У 13 РКД, в яких взяли участь 58 160 пацієнтів із ЦД 2-го типу, інтенсивна терапія з метою зниження рівня глюкози не чинила значного впливу на частоту розвитку інсульту порівняно зі стандартним лікуванням (Fang et al., 2016). Інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу знижували ризик серйозних СС-подій, включно з інсультом, порівняно із плацебо, проте основний ефект стосувався частоти та прогресування серцевої недостатності (Acharya, Deedwania, 2019).

Порушення ліпідного обміну
 Статини ефективніші для первинної профілактики гострого коронарного синдрому та ІМ, аніж ішемічного інсульту. За даними систематичного огляду та мережевого метааналізу РКД із включенням статинів для первинної профілактики ССЗ (n=94 283), застосування статинів як класу корелювало зі статистично значущим зниженням ризику нефатального

ІМ, смертності від ССЗ та нефатального інсульту. Абсолютна користь статинотерапії залежить від індивідуального ризику оклозій та потенційного досягнення зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). При кожному зменшенні концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л у разі застосування статинів ймовірність первинного інсульту знижується приблизно на 21%. У межах 39 випробувань, присвячених первинній та вторинній профілактиці ВМК (n=287 651), зниження рівня ліпідів не асоціювалося зі статистично значущим підвищенням ризику ВМК (Judge et al., 2019).

Серед статинів аторвастатин та розувастатин є найефективнішими препаратами для зниження частоти СС-подій (Yeboyo et al., 2019). Лікування статинами сприяє значному зменшенню основних СС-ускладнень незалежно від віку, проте доступно менше доказів їхньої користі в осіб віком >75 років, які не мають очевидних ознак ССЗ (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 2019). За результатами нещодавнього метааналізу 20 РКД, в яких вивчали додавання інгібіторів проптеїни конвертази субтилін/кексин типу 9 (PCSK9) до статинів порівняно із плацебо (32 329 та 28 549 хворих відповідно), повідомлялося про зниження ймовірності інсульту на 23% при застосуванні інгібіторів PCSK9 (Casula et al., 2019).

Нестатинова терапія, що включає дієту, використання секвестрантів жовчних кислот, обхідного шунтування та есетимібу, діє переважно шляхом підвищення експресії рецепторів ЛПНЩ для зниження рівня ХС ЛПНЩ. Вона пов'язана з подібними до статинотерапії основними СС-подіями при зміні вмісту ХС ЛПНЩ (Mach et al., 2020).

Антиромботична терапія
 За даними 10 РКД, застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в осіб, які не страждають на ССЗ, асоційоване з нижчим ризиком ішемічного інсульту порівняно з контролем (1,27 та 1,48% відповідно). У 12 РКД спостерігався зіставний підвищений ризик внутрішньочерепних кровотеч при лікуванні АСК порівняно з контролем (0,43 та 0,32% відповідно).

Табл. 1. Фактори ризику розвитку інсульту будь-якого типу в пацієнтів із першим епізодом гострого інсульту (протягом 5 днів із моменту появи симптомів) порівняно з групою контролю без інсульту в анамнезі (13 447 та 13 472 осіб відповідно) з огляду на вік і стать: дослідження INTERSTROKE, 32 країни, 2007-2015 рр.

Фактори ризику	Частота у групі контролю, %	ВР (95% ДІ)	КР	ПР, що приписується фактору (95% ДІ), %
АГ чи АТ в анамнезі при $\geq 140/90$ мм рт. ст.	47,0	3,0 (2,7-3,3)	1,54	48 (45-51)
Регулярні фізичні навантаження	16,0	0,6 (0,5-0,7)	0,64	36 (28-45)
Рівень апо-В/А1 T2 vs T1 T3 vs T1	34,0 33,0	1,3 (1,1-1,4) 1,8 (1,6-2,1)	1,17 1,44	27 (22-32)
Дієта (показник за mAHEI) T2 vs T1 T3 vs T1	34,0 33,0	0,8 (0,7-0,9) 0,6 (0,5-0,7)	0,84 0,69	23 (18-29)
Співвідношення окружності талії/стегон T2 vs T1 T3 vs T1	34,0 33,0	1,2 (1,1-1,4) 1,4 (1,3-1,6)	1,15 1,26	19 (13-25)
Психосоціальні фактори		2,2 (1,8-2,7)		17 (13-23)
Поточне куріння	24,0	1,7 (1,5-1,9)	1,45	12 (10-15)
Кардіальні причини (ФП, РХС, ПРШК)*	5,0	3,2 (2,7-3,8)	2,86	9 (8-10)
Вживання алкоголю Легке чи помірне Значне чи тяжке епізодичне	25,0 2,5	1,1 (1,0-1,3) 2,1 (1,6-2,7)	1,10 2,03	6 (3-10)
ЦД або $HbA_{1c} \geq 6,5$ в анамнезі	22,0	1,2 (1,1-1,3)	1,12	4 (2-8)
Сукупний ПР для всіх 10 факторів ризику				91 (89-92)

Примітки: КР – коефіцієнт ризику, ПР – популяційний ризик, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал, апо-В/А1 – аполіпропротеїн В/А1, HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін, mAHEI – модифікований альтернативний індекс здорового харчування, ПРШК – порушення роботи штучного клапана, РХС – ревматична хвороба серця. * Серцеві причини включають фібриляцію або тріпотіння передсердь, попередній ІМ, РХС або ПРШК.

Крім того, використання АСК у хворих без ССЗ корелює з меншою ймовірністю комбінованої кінцевої точки, як-от інсульт, ІМ та смертність від ССЗ (60,2% порівняно з 65,2% у групі контролю на 10 тис. пацієнто-років), але з подібним підвищеним ризиком великих кровотеч (23,1% порівняно з 16,4% у групі контролю на 10 тис. пацієнто-років) (Zheng, Roddick, 2019).

ФП є основним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту. Застосування ОАК зменшує ймовірність інсульту на 60-80% порівняно з відсутністю лікування. У метааналізі даних 4 РКД, в яких 42 411 осіб із ФП отримували прямий оральний антикоагулянт (ПОАК), а 29272 – варфарин, ПОАК значно знизили ризик інсульту або системної емболії на 19% порівняно з варфарином (3,1 та 3,8% відповідно) та геморагічного інсульту – на 50% (0,44 та 0,90% відповідно) (Ruff et al., 2014).

Додаткові переваги ПОАК полягають у тому, що за їхнього приймання не потрібен регулярний контроль антикоагуляційної активності, до того ж вони не взаємодіють з їжею. Серед обмежень використання цих препаратів слід відзначити те, що вони не схвалені для лікування осіб із прогресивною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <15 мл/хв) або пацієнтів на діалізі. АСК та комбінація АСК/клопидогрелю мають обмежену користь у профілактиці інсульту при ФП, тому їх слід призначати лише хворим, які відмовляються від антикоагулянтної терапії. Варто зауважити, що комбінація АСК + клопидогрель ефективніша за монотерапію АСК, однак користь нівелюється підвищеним ризиком кровотечі (Connolly et al., 2009; Steffel et al., 2018).

Безсимптомний каротидний стеноз

Пацієнти з безсимптомним стенозом сонної артерії мають дуже низький ризик розвитку інсульту (<0,5% на рік) при поточному лікуванні (Marquardt et al., 2010). Рандомізовані дослідження, в яких порівнювали каротидну ендартеректомію (КЕА) та фармакотерапію, проводили тоді, коли оптимальне лікування, зокрема статинами, було недоступне (Raman et al., 2013). Ефективне медикаментозне лікування, найімовірніше, має такі самі переваги, як КЕА або стентування (Reiff et al., 2019; Gaba et al., 2018). У дослідженні Mackey et al. (1997) вивчали пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної

артерії, рандомізованих на групи АСК у дозі 325 мг щодня (n=188) та плацебо (n=184). Після спостереження, яке в середньому тривало 2,3 року, суттєвих відмінностей у річній частоті ішемічних ускладнень, як-от транзиторна ішемічна атака (ТІА), ішемічний інсульт, нестабільна стенокардія, ІМ та смерть із будь-якої причини, між двома групами лікування не виявлено (11,0 та 12,3% відповідно). Тому лишається незрозумілим, чи може АСК запобігти розвитку СС-подій в осіб із безсимптомним каротидним стенозом (Murphy et al., 2019).

У дослідженні COMPASS порівнювали застосування ривароксабану в низьких дозах (2x2,5 мг/добу) плюс АСК (100 мг/добу), монотерапію ривароксабаном (1x5 мг/добу) або АСК (1x100 мг/добу) у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) та ЗПА (Eikelboom et al., 2017). У хворих із безсимптомним стенозом сонної артерії мала місце тенденція до ліпшої користі комбінованого лікування порівняно з монотерапією (Anand et al., 2017). У країнах із низьким рівнем доходів, де доступність лікування може бути обмеженою, використання поліпілуду, що містить АСК, аторвастатин, гідрохлоротиазид та еналаприл/валсартан, може запобігти розвитку інсульту в осіб із високим ризиком.

Первинна профілактика ВМК

Основними факторами ризику ВМК є вік, АГ, приймання антитромботичних препаратів і тяжке ураження дрібних судин, включно з амілоїдною ангіопатією. Серед чинників ризику модифікованими є лише високій АТ та застосування антитромботичних засобів. У дослідженні PROGRESS (2003) лікування периндоприлом та індапамідом зменшувало ймовірність першого та повторного ВМК. Між зниженням АТ та ризиком ВМК спостерігалася майже лінійна залежність. Як показало випробування SPS3, зниження САТ <130 мм рт. ст. у пацієнтів із захворюванням дрібних судин зменшувало ймовірність ВМК (Benavente et al., 2013). Збільшення споживання алкоголю та куріння є факторами ризику розвитку ВМК, тож їх слід уникати.

Як було зазначено вище, АСК має обмежену ефективність у первинній профілактиці інсульту та корелює з підвищеним ризиком ВМК і великих кровотеч. ПОАК мають переваги перед антагоністами вітаміну К (АВК)

для запобігання розвитку інсульту в пацієнтів із ФП завдяки тому, що знижують ризик ВМК порівняно з останніми на 50-80% (Ruff et al., 2014; Kirchhof et al., 2016). Під час дослідження AVERROES у хворих на ФП, в яких не було показано для використання варфарину, апіксабан асоціювався із ризиком ВМК, зіставним із таким для АСК, але був ефективнішим у межах профілактики ішемічного інсульту (Connolly et al., 2011).

Таким чином, лікування АГ є основною терапевтичною стратегією для зниження ризику ВМК. АСК не слід застосовувати для первинної профілактики СС-подій. Для пацієнтів із ФП, які потребують профілактики тромбоемболії, ПОАК є кращими препаратами вибору порівняно з АВК. Гіполіпемічні засоби не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ВМК у межах первинної профілактики.

Вторинна профілактика після ТІА та ішемічного інсульту

Після перенесеного ішемічного інсульту або ТІА ймовірність повторної події без лікування становить близько 10% через тиждень, 15% через місяць та 18% через три місяці (Coull et al., 2004). Довгостроковий ризик повторного інсульту становить орієнтовно 10, 25 і 40% через 1, 5 та 10 років відповідно (Mohan et al., 2011). Негайне обстеження пацієнтів з інсультом або ТІА є дуже важливим, а своєчасно розпочате лікування у межах вторинної профілактики залежно від основної причини зменшує ймовірність повторного інсульту до 80% (Rothwell et al., 2007; Amarengo et al., 2018).

Підсумки ефективності лікувальних заходів під час вторинної профілактики повторного епізоду інсульту наведені в таблиці 3.

Антигіпертензивна терапія

Антигіпертензивне лікування знижує ризик повторного інсульту приблизно на чверть (Xie et al., 2016). Зниження АТ зумовлює зменшення ймовірності виникнення повторного інсульту. Стійке зниження САТ та ДАТ на 5,1 і 2,5 мм рт. ст. відповідно зменшує ймовірність повторного інсульту приблизно на 1/7, 10 і 5 мм рт. ст. – на 1/3 відповідно (Law et al., 2009). Нещодавній метааналіз даних чотирьох досліджень, включно із RESPECT (n=4895), показав переваги інтенсивного зниження АТ (<130/80 мм рт. ст.) у межах вторинної профілактики інсульту, при цьому абсолютний ризик зменшився на 1,5% (Kitagawa et al., 2019). Ефект зниження АТ для вторинної профілактики інсульту є стійким незалежно від попередньої АГ та більшості підтипів інсульту. Оптимальний цільовий рівень АТ після лакунарного інсульту ще не визначений, але може становити для САТ 120-128 мм рт. ст., а для ДАТ 65-70 мм рт. ст. (Odden et al., 2016).

Антигіпертензивні препарати, найімовірніше, ефективні у межах вторинної профілактики інсульту (Rashid et al., 2003; Katsanos et al., 2017). Для β-блокатора атенололу продемонстровано найнижчу користь через підвищену варіабельність АТ між візитами до лікаря. Важливим є досягнення цільового рівня АТ: <140/90 мм рт. ст. у пацієнтів без ЦД та <130/80 мм рт. ст. у діабетиків. Із цією метою значна частка хворих потребує призначення комбінованої терапії. Також слід враховувати можливі супутні захворювання, такі як ниркова недостатність та застійна серцева недостатність. На додаток до медикаментозного лікування рекомендовано модифікацію способу життя для зниження АТ.

Порушення ліпідного обміну

Кореляція між рівнем ХС та ризиком повторного ішемічного інсульту є не такою потужною, як із ризиком ІМ. У дослідженні Heart Protection Study серед 20 536 пацієнтів із високим ризиком 3280 мали ТІА або інсульт в анамнезі. Лікування симвастатином у дозі 40 мг протягом п'яти років асоціювалося зі зниженням частоти СС-подій на 20% та абсолютного ризику на 5,1% порівняно із плацебо (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

У випробуванні SPARCL (2006) 4731 хворого із попередньою ТІА (31%) або інсультом (ішемічний – 67%, геморагічний – 2%) та рівнем ХС ЛПНЩ 2,59-4,9 ммоль/л рандомізували для приймання 80 мг аторвастатину чи плацебо. Середній період спостереження становив 4,9 року.

Табл. 2. Підсумки ефективності терапевтичних заходів у межах первинної профілактики першого епізоду інсульту

Терапевтичні заходи	Ризик інсульту впродовж року, %				
	КР	Контроль	Втручання	Зниження ВР (95% ДІ), %	Зниження АР, %
Немає		0,14			
Зниження АТ (САТ на 10 мм рт. ст.)	1,54	0,22	0,13	41 (33-48)	0,09
Зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 1,0 ммоль/л)	1,27	0,18	0,14	21 (6-13)	0,04
Антикоагулянтна терапія (при ФП)	5,00	0,70	0,25	64 (49-74)	0,45
Припинення куріння	1,45	0,20	0,14	31 (25-36)	0,06

Примітки: КР – коефіцієнт ризику, АР – абсолютний ризик, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Адаптовано за Н.-С. Diener et al., 2020

Табл. 3. Підсумки ефективності терапевтичних заходів у межах вторинної профілактики повторного епізоду інсульту

Терапевтичні заходи	Ризик інсульту впродовж року, %			
	Контроль	Втручання	Зниження ВР (95% ДІ), %	Зниження АР, %
Зниження АТ (САТ на 5 мм рт. ст.)	3,3	2,9	13 (8-19)	0,4
Зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 1,0 ммоль/л) під час статинотерапії	2,4	2,1	12 (1-22)	0,3
Застосування АСК	2,5	2,1	19 (8-29)	0,4
Застосування АСК та дипіридамолу ER (vs АСК)	4,3	3,5	18 (9-26)	0,8
Застосування клопидогрелю (vs АСК)	5,8	5,3	8,7 (0,3-16)	0,5
Застосування АСК та дипіридамолу ER (vs клопидогрель)	3,6	3,6	1 (11-18)	0,0
Антикоагулянтна терапія (при ФП)	12,0	4,7	66 (43-80)	7,3
Закриття ВОВ	2,0	0,3	87 (33-100)	0,17
РСА при 70-99% симптоматичному каротидному стенозі	6,0	3,0	48 (38-60)	3,0

Примітки: АР – абсолютний ризик, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал, РСА – реvascularизація сонної артерії.

Адаптовано за Н.-С. Diener et al., 2020

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 40

Аторвастатин зменшував імовірність повторного інсульту на 16% порівняно із плацебо, зокрема ішемічного, але підвищував ризик геморагічного інсульту.

За метааналізом результатів досліджень, застосування ліпідознижувальних стратегій терапії не асоціювалося зі статистично значущим підвищенням ризику ВМК у межах первинної та вторинної профілактики (Ziff et al., 2019).

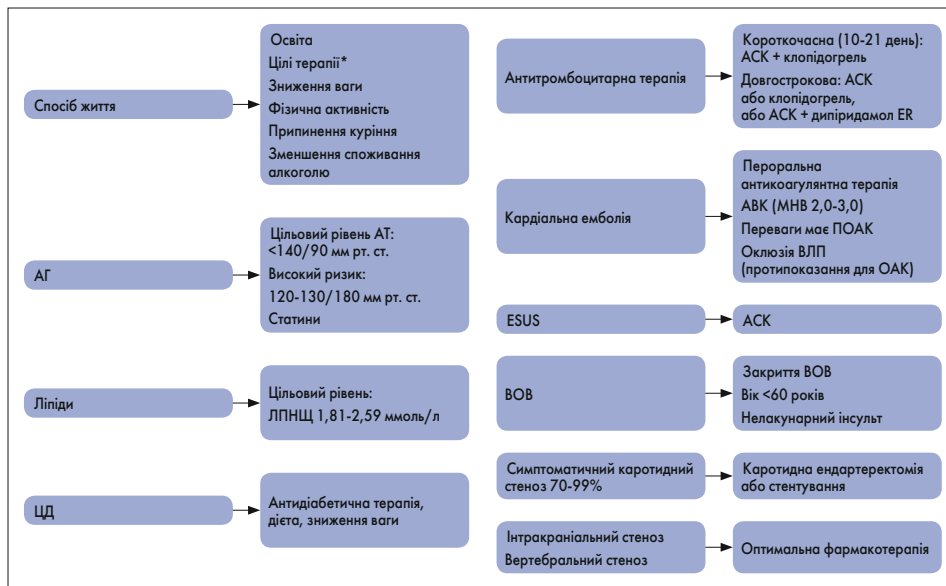
Тож зменшення концентрації ХС ЛПНЩ приблизно на 1 ммоль/л при застосуванні статинів знижує ризик повторного інсульту шонайменше на 12% (Amarengo, Labreuche, 2009). Інтенсивніше зменшення вмісту ХС ЛПНЩ пов'язане з подальшим зниженням ризику інсульту (Collins et al., 2016). У випробуванні Treat Stroke to Target було показано, що серед 2860 пацієнтів із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом або ТІА та середнім вихідним ХС ЛПНЩ 3,5 ммоль/л, у котрих випадковий розподіл за цільовим рівнем ХС ЛПНЩ становив 1,8 ммоль/л, мав місце нижчий ризик СС-подій, ніж при показнику 2,3-2,8 ммоль/л через 3,5 роки спостереження (Amarengo et al., 2020).

Отримані результати узгоджуються з настановою Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS, 2019), в якій рекомендований цільовий показник ХС ЛПНЩ становить 1,4 ммоль/л для пацієнтів групи високого СС-ризiku. Зокрема, у документі зазначено, що в межах вторинної профілактики у хворих із дуже високим ризиком слід досягти зниження концентрації ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л. Для осіб з атеросклеротичними ССЗ, в яких друга СС-подія розвинулася протягом двох років під час максимального переносимої терапії статинами, цільовий рівень ХС ЛПНЩ $\leq 1,0$ ммоль/л (Mach et al., 2020).

За доступними даними випробувань, інгібітори PCSK9 використовують для лікування гіперхолестеринемії у пацієнтів із поганою відповіддю на статинотерапію або її непереносимістю. Кількість осіб з інсультом, включених до цих досліджень, і частка повторних інсультів були невеликими. Отже, можливу користь інгібіторів PCSK9 для запобігання розвитку вторинного інсульту остаточно не підтверджено (Climent et al., 2020).

Таким чином, пацієнти з ТІА або ішемічним інсультом та ІХС потребують призначення статинотерапії. Ця рекомендація не залежить від вихідного рівня ХС ЛПНЩ. В осіб з ішемічним інсультом або ТІА внаслідок атеросклерозу без ІХС та вмістом ХС ЛПНЩ 2,59-4,91 ммоль/л слід застосовувати аторвастатин у дозі 80 мг.

Терапевтичні опції у межах вторинної профілактики для пацієнтів після ТІА та ішемічного інсульту представлені на рисунку.



Рисунки. Терапевтичні опції у межах вторинної профілактики для пацієнтів після транзиторної ішемічної атаки або ішемічного інсульту

Примітки: ПОАК – прямиї оральні антикоагулянти, ER – форма пролонгованого вивільнення, ESUS – емболічний інсульт невизначеного джерела, BOB – відкрите овальне вікно; ВЛП – вушко лівого передсердя, ТІА – транзиторна ішемічна атака, МНВ – антагоністи вітаміну К, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, АСК – ацетилсаліцилова кислота.

* Слід визначити цілі контролю АТ, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, глікозильованого гемоглобіну та фізичної активності.

Адаптовано за Н.-С. Diener et al., 2020

Пацієнти із ЦД

Інтенсивне зниження рівня глюкози крові у хворих на ЦД не зменшує імовірності виникнення інсульту та збільшує смертність (Ray et al., 2009). Метааналіз даних трьох РКД (загалом 4980 пацієнтів з інсультом, інсулінорезистентністю, предіабетом та ЦД) показав, що терапія поглітазоном асоціювалася з нижчим ризиком повторного інсульту й серйозних СС-подій (Lee et al., 2017). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу зменшували ризик смерті через серцеву недостатність, але не повторного інсульту (Zinman et al., 2017).

Також був проведений метааналіз даних чотирьох випробувань із залученням 33 457 осіб із ЦД та високим ризиком СС-подій, які отримували агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), наприклад ліраглутид. Згідно з результатами, лікування арГПП-1 порівняно із плацебо показало тенденцію до зниження ризику інсульту (Bethel et al., 2018). Основною метою терапії ЦД на сьогодні лишається контроль ваги за допомогою належного режиму харчування та регулярної фізичної активності (за потреби, операцій на шлунку).

Антитромбоцитарна терапія

У пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом ризик повторної події найвищий у гострій фазі (Coull et al., 2004; Mohan et al., 2011). Предикторами раннього рецидиву інсульту є атеросклероз великих артерій, короткий час від початку інсульту, показник 6-7 балів за шкалою ABCD2 (А – вік [Age], В – АТ [Blood pressure], С – клінічні ознаки [Clinical features], D – тривалість симптомів [Duration of symptoms], D – ЦД в анамнезі [History of Diabetes]), яка слугує для визначення раннього ризику інсульту протягом перших 2, 7 та 90 днів після ТІА, а також множинні вогнища інфаркту при візуалізації головного мозку.

За даними об'єднаного аналізу результатів 12 випробувань із залученням 15 778 учасників, у яких вивчали АСК порівняно з контролем у межах вторинної профілактики інсульту, терапія АСК знижувала ризик раннього повторного ішемічного інсульту через шість тижнів приблизно на 60% та інвалідизувального або летального – на 70% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). S. C. Johnston et al. (2016) не підтвердили, що тікагрелор перевершував АСК за ефективністю зниження частоти несприятливих наслідків первинного інсульту, ІМ або смерті через 90 днів у 13 199 пацієнтів із нетяжким ішемічним інсультом або ТІА високого ризику, незважаючи на зменшення частоти основної вторинної кінцевої точки – повторного ішемічного інсульту.

Метааналіз трьох РКД включав 10 447 пацієнтів із гострою некардіоемболічною ТІА або малим ішемічним

інсультом, визначеними як ≤ 3 бали за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я (NIHSS). Було виявлено, що при додаванні клопидогрелю до АСК (подвійна антитромбоцитарна терапія) протягом 24 год від появи симптомів ризик нефатального повторного інсульту через 90 днів знижувався на 30% порівняно з терапією лише АСК (Kennedy et al., 2007; Wang et al., 2013; Johnston et al., 2018). При монотерапії АСК мало місце ймовірне збільшення середньої або великої екстракраніальної кровотечі. Більшість випадків інсульту і майже всі переваги подвійної антитромбоцитарної терапії спостерігалися протягом 10-21 дня після рандомізації; після цього незначний кумулятивний ризик кровотечі нівелював користь такого лікування (Prasad et al., 2018).

У довгостроковій перспективі антитромбоцитарна терапія переважно АСК знижує ризик інсульту приблизно на 19% упродовж трьох років, а комбінованої кінцевої точки (інсульт, ІМ та СС-смерть) – орієнтовно на 13% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Ефективність АСК при вторинній профілактиці інсульту не залежить від дози в діапазоні 30-1600 мг/добу (Algra, van Gijn, 1999; Patrono et al., 2005). Тому рекомендована підтримувальна доза препарату (після навантажувальної 300 мг) становить 75-100 мг/добу.

Окрім того, дослідники порівнювали монотерапію клопидогрелем (75 мг/добу) та АСК (325 мг/добу) у 19 185 пацієнтів з інсультом, ІМ або ЗПА. При застосуванні клопидогрелю спостерігалося ефективніше зниження відносного ризику комбінованої первинної кінцевої точки – інсульту, ІМ та СС-смерті – на 8,7%. У підгрупі осіб із попередньою ТІА або ішемічним інсультом зниження цього показника при лікуванні клопидогрелем порівняно з АСК становило 7,3%. Комбінація 75 мг клопидогрелю та 75 мг АСК не була дієвішою за монотерапію клопидогрелем у профілактиці інсульту чи інших основних СС-подій серед хворих на ТІА або ішемічний інсульт із високим ризиком, до того ж асоціювалася зі збільшенням кровотечі (Diener et al., 2004).

Поєднання клопидогрелю та АСК також не було ефективнішим за монотерапію АСК у профілактиці інсульту та інших основних СС-подій серед 15 603 пацієнтів із високим СС-ризиком або 3020 осіб із нещодавно перенесеним лакунарним інсультом. При цьому частота кровотеч при комбінованому лікуванні порівняно з монотерапією АСК зростала (Bhatt et al., 2007; Benavente et al., 2012).

У метааналізі даних шести РКД (загалом 7795 пацієнтів із ішемічним інсультом або ТІА) порівнювали поєднання низьких доз АСК та дипіридамола з монотерапією АСК. Було показано, що комбінована терапія зменшувала ймовірність основних СС-подій приблизно на 18% (Greving et al., 2019).

У прямому порівняльному дослідженні монотерапії клопидогрелем та комбінації АСК + дипіридамола пролонгованого вивільнення (ER) у 20 332 пацієнтів з ішемічним інсультом (середній період спостереження – 2,4 року) не було виявлено різниці в ефективності щодо всіх кінцевих точок та в жодній підгрупі хворих. Комбінована терапія була пов'язана з більшою кількістю внутрішньочерепних кровотеч та вибухів учасників через головний біль порівняно з клопидогрелем (Greving et al., 2019).

Інгібітор фосфодіестерази III типу цилостазол у дозі 100 мг двічі на день знижував частоту повторного інсульту на третину порівняно з АСК через три роки при зниженні абсолютного ризику 0,9% на рік. Поєднання цилостазолу з АСК або клопидогрелем корелювало зі зменшенням частоти повторних ішемічних інсультів (2,2 vs 4,5% на рік відповідно), а також зіставним ризиком великих або небезпечних для життя кровотеч (0,6 vs 0,9% на рік відповідно) порівняно з лікуванням тільки АСК або клопидогрелем у 1879 пацієнтів з некардіоемболічним ішемічним інсультом високого ризику при середньому періоді спостереження 1,4 року (Toyoda et al., 2019).

Таким чином, для лікування пацієнтів з ТІА або ішемічним інсультом слід призначати АСК, клопидогрель або АСК + дипіридамола ER. Короткочасне застосування подвійної антитромбоцитарної терапії до 21 дня можна розглядати в осіб із гострим малим інсультом або ТІА та високим ризиком рецидиву. Комбінація клопидогрелю та АСК не є ефективнішою, ніж монотерапія АСК або клопидогрелем та пов'язана з вищим ризиком кровотечі.

Закінчення на наст. стор.

ЕФЕКТИВНА СТРАТЕГІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТІВ



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРІЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.
РЕСТАВРАЦІЙНО-ПОСІПЕЧЕННЯ МОЗ: ЛІВОСТОП® - МІДІОЛІПІДНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ АТОРВАСТАТИНУ І ХОЛЕСТИРАМИНУ. МАГНІКОР® - АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ АСПІРИНУ ТА КЛОНІДОГЕЛУ.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Тікагрелор не є дівішим за АСК у пацієнтів із ТІА або малим інсультом для профілактики комбінованої кінцевої точки (інсульт, ІМ або СС-смерть), але може бути кращим для запобігання ішемічного інсульту.

У разі повторної ішемічної події слід оцінити її патологіологію. За наявності показань для проведення анти-тромбоцитарної терапії слід оцінити ризик рецидиву та відповідним чином адаптувати її. У пацієнтів із лакунарним інсультом не продемонстровано значущих переваг подвійного антитромбоцитарного лікування клопідогрелем та АСК порівняно з АСК окремо. Комбінована терапія асоційована з більшою ймовірністю розвитку геморагічних несприятливих подій.

Антикоагулянтна терапія при ТІА або ішемічному інсульті та кардіоемболії

Застосування ОАК у пацієнтів із малим ішемічним інсультом або ТІА знижує ризик повторної події приблизно на 66% порівняно із плацебо (4 vs 12% на рік відповідно) (EAFIT Trial Investigators, 1993). Частота великих кровотеч під час антикоагулянтної терапії становила 2,8% на рік. ОАК варфарин є ефективнішим за АСК для профілактики СС-ускладнень та повторних інсультів, а також за комбінацією АСК і клопідогрелю у хворих із ФП (Saxena, Koudstaal, 2004; Connolly et al., 2006). Оптиміальне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) для пероральної антикоагулянтної терапії АВК становить 2,0-3,0 (Kirchhof et al., 2016). Показник >3,0 свідчить про підвищений ризик великих кровотеч, особливо у літніх осіб (Hylek et al., 2007).

За даними чотирьох РКД, присвячених порівнянню ПОАК з варфарином (n=71684), 24% пацієнтів із ФП мали попередній інсульт або ТІА в анамнезі (Ruff et al., 2014). Пропорційне зменшення ймовірності інсульту або системної емболії при ПОАК порівняно з варфарином було дослідженим серед осіб із попереднім інсультом чи ТІА (4,9 vs 5,7% відповідно) та хворих без попереднього інсульту або ТІА (2,3 vs 3% відповідно). Крім того, тенденція до зняття ризику серйозних кровотеч під час ПОАК порівняно з варфарином була послідовною у пацієнтів з попереднім інсультом або ТІА (5,7 vs 6,4% відповідно) та осіб без цих подій (5,2 vs 6,2% відповідно) (Ntaios et al., 2017).

Дані щодо ефективності, безпеки й доступності ідаруцизамабу для зміни активності дабігатрану та андксанету альфа (інгібіторів фактора Ха) у разі кровотечі підтверджують переваги ПОАК порівняно з варфарином у межах вторинної профілактики інсульту серед хворих на ФП (Pollack et al., 2015; Connolly et al., 2019).

Оптимальний час для початку пероральної антикоагулянтної терапії після гострого ТІА або ішемічного інсульту залишається невизначеним, оскільки цих пацієнтів було виключено із досліджень ПОАК (Pasciaroni et al., 2017; Aghihiro et al., 2016). Розмір інфаркту мозку (а отже, і клінічна тяжкість інсульту) є основним фактором, що визначає геморагічну трансформацію інфаркту, тому емпірична рекомендація полягає в тому, що слід розпочинати антикоагуляцію з першого дня у пацієнтів з ТІА (без інфаркту мозку), на 3-й день – із легким або малим інсультом, на 6-й день – із помірним інсультом та через два тижні – за тяжкої події без виявленої виразної гемодинамічної трансформації за даними комп'ютерної томографії (Kirchhof et al., 2016).

Таким чином, пацієнтам із кардіоемболією, зокрема ФП, слід призначати пероральну антикоагулянтну терапію. Можливі варіанти включають варфарин (МНВ 2,0-3,0) або ПОАК апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан. Хворим, які мають протипоказання або не бажають застосовувати ОАК, слід використовувати 81-325 мг/добу АСК або комбінацію АСК та клопідогрелю. Особи з механічними клапанами серця мають отримувати антикоагулянтне лікування при МНВ 2,0-3,5 залежно від клапана. ПОАК протипоказані пацієнтам із мітральним стенозом від помірного до тяжкого ступеня, ревматичною хворобою серця або порушення роботи механічного клапана серця. В осіб із ТІА або малим інсультом пероральну антикоагулянтну терапію можна розпочинати відразу ж після виключення ВМК. Комбінація АСК та клопідогрелю поступається за ефективністю пероральній антикоагулянтній терапії варфарином та пов'язана із зівставним ризиком кровотечі.

Вторинна профілактика у пацієнтів з емболічним інсультом невизначеного джерела

Раніше інсульти класифікували на захворювання великих судин, захворювання дрібних судин із лакунами; спричинені кардіальними джерелами емболії, як-от ФП; інсульт через рідкісні причини, як-от васкуліт або зловживання психоактивними речовинами, а також криптогенні інсульти, коли причину виникнення неможливо уточнити (Adams et al., 1993). Нещодавно термін «криптогенний інсульт» був замінений на «емболічний інсульт невизначеного джерела» (ESUS). З огляду на припущення, що при ESUS із часом можуть бути виявлені раніше невідомі джерела емболії або ФП, було проведено два масштабні рандомізовані дослідження: RESPECT ESUS та NAVI-GATE ESUS, в яких порівнювали ефективність АСК та ПОАК (дабігатрану й ривароксабану відповідно) (Diener et al., 2019; Hart et al., 2018). За отриманими результатами, ПОАК не перевершували за ефективністю АСК у межах вторинної профілактики повторного інсульту. Ризик великих кровотеч під час антикоагулянтної терапії дабігатраном та АСК був порівняним.

Криптогенний інсульт та ВОВ

Автопсія та візуалізаційні дослідження показали, що ВОВ зустрічається приблизно у 25% популяції та 44% молодих пацієнтів з інсультом. У більш ранніх рандомізованих випробуваннях CLOSURE, RESPECT та PC вивчали процедуру закриття ВОВ порівняно з лише фармакологічним лікуванням в осіб із криптогенним інсультом. За отриманими даними, не було показано переваг закриття ВОВ перед антитромбоцитарною терапією для запобігання повторному інсульту (Furlan et al., 2012; Carroll et al., 2013; Meier et al., 2013). У трьох нещодавніх дослідженнях з більшою тривалістю спостереження спостерігалася значна користь закриття ВОВ у хворих віком <60 років із криптогенним інсультом (Mas et al., 2017; Sondergaard et al., 2017; Saver et al., 2017).

Був виконаний метааналіз даних восьми рандомізованих досліджень, в яких порівнювали оклюзію ВОВ із медикаментозним лікуванням у 3313 пацієнтів (Mir et al., 2018). Результати показали, що на 1 тис. хворих, які отримували антитромбоцитарну терапію, трапляється 100 ішемічних інсультів, а на 1 тис. пацієнтів після оклюзії ВОВ + антитромбоцитарні засоби – 13 ішемічних інсультів протягом п'яти років. Великі кровотечі були виявлені у 14 на 1 тис. пацієнтів, що приймали антитромбоцитарні препарати, та 7 на 1 тис. осіб при оклюзії ВОВ. На додачу, дослідники порівнювали клінічні наслідки оклюзії ВОВ + антитромбоцитарні препарати та антикоагулянтну терапію. При застосуванні антикоагулянтів та оклюзії ВОВ спостерігалася 29 та 13 на 1 тис. ішемічних інсультів відповідно.

Отримані результати досліджень та метааналізів сприяли оновленню наявних настанов (Klijn et al., 2019). Так, закриття ВОВ рекомендовано пацієнтам віком до 60 років із криптогенним інсультом та великим ВОВ або великим шунтом справа наліво. Однак досі незрозуміло, чи матимуть переваги від процедури хворі >60 років та особи з супутнім артеріосклерозом.

КЕА або стентування в осіб із симптоматичним виразним стенозом внутрішньої сонної артерії

Періопераційний ризик інсульту або смерті, пов'язаних з КЕА, у разі симптоматичного стенозу сонної артерії становить близько 7%. У довгостроковій перспективі додавання КЕА до оптимального медикаментозного лікування зменшувало ймовірність інсульту або летальних випадків через п'ять років наполовину в пацієнтів із нещодавнім симптоматичним каротидним стенозом від 70 до 99% і на чверть – у таких пацієнтів зі стенозом від 50 до 69% (Ogarrin, Rerkasem, 2017). Хворі зі стенозом внутрішньої сонної артерії <50% не отримували користі від КЕА. АСК слід призначати до, під час та після операції на сонній артерії (Chaturvedi et al., 2005).

Згідно з даними 10 РКД за участю 5797 симптомних пацієнтів, стентування сонної артерії (ССА) пов'язане з нижчим ризиком періопераційного ІМ, ураження черепних нервів та гематоми у місці доступу порівняно із КЕА, але вищим ризиком інсульту або смерті через 30 днів, особливо у пацієнтів віком від 70 років. У довгостроковій перспективі частота інсульту або летальних випадків вища при ССА, ніж при КЕА, через різницю між ризиками під час процедури.

За винятком хірургічних ризиків, довгострокові показники є зівставними після КЕА та ССА для іпсилатерального (4% через дев'ять років), інвалідизувального та летального інсульту, кумулятивних серйозних СС-подій тощо (Bonati et al., 2015; Brott et al., 2016). Рестенози частіше зустрічаються після ССА (10%), але не пов'язані з підвищенням частоти пізнього іпсилатерального інсульту.

У низці випробувань хворі зі значним стенозом внутрішньої сонної артерії були рандомізовані для проведення КЕА або балонної ангіопластики зі стентуванням. У дослідженні SPACE 1200 симптомних пацієнтів протягом шести місяців після КЕА або малого інсульту розподілили для виконання КЕА або стентування (Ringleb et al., 2006). Іпсилатеральний інсульт або летальні випадки впродовж 30 днів мали місце у 6,84% осіб, які перенесли стентування, та 6,34% – після КЕА (Stingele et al., 2008). Отримані дані двох випробувань показали нижчу частоту ускладнень при КЕА. Середньострокові результати були зівставними, а частота рестенозів – вищою після стентування (Mas et al., 2006).

У рандомізованому дослідженні CREST порівнювали ефективність стентування та КЕА у 2502 симптомних та безсимптомних пацієнтів після ССА (Brott et al., 2010). Первинна кінцева точка включала інсульт, ІМ або смерть від будь-яких причин під час періопераційного періоду або іпсилатеральний інсульт протягом чотирьох років після рандомізації. Частота первинної кінцевої точки суттєво не відрізнялася між двома групами (7,2 і 6,8% для стентування та КЕА). Частота періопераційного інсульту була вищою у групі стентування (4,1 vs з 2,3% при КЕА), тоді як ризик ІМ – у групі КЕА (1,1 і 2,3% для стентування та КЕА). Частота ішемічного інсульту після періопераційного періоду була однаковою між групами (2,0 та 2,4% відповідно).

Таким чином, у симптомних пацієнтів зі значним стенозом внутрішньої сонної артерії необхідне проведення КЕА. ССА є розумною альтернативою КЕА у хворих, які мають протипоказання або високий ризик, пов'язаний із КЕА (Bonati et al., 2012). Профілактичний ефект ССА найвищий у перші 2-4 тижні після ТІА або незначного інсульту. Користь від КЕА нижча у пацієнтів зі стенозом 50-70%, у жінок зі стенозом високого ступеня, а також при проведенні операції через 12 тижнів після першої події. Хворі не отримують переваг від хірургічного втручання, коли кількість ускладнень під час процедури перевищує 6%. Антитромбоцитарну терапію АСК рекомендовано застосовувати до, під час та після КЕА. ССА асоційований із децю вищою частотою короточасних ускладнень порівняно з КЕА. Подвійну антитромбоцитарну терапію клопідогрелем (75 мг) та АСК (75-100 мг) слід призначати хворим після ССА протягом 1-3 місяців на основі екстраполяції результатів досліджень стентування коронарних артерій.

Вторинна профілактика ВМК

Спеціальні рандомізовані дослідження щодо лікування АГ після ВМК не проводилися. У РКД TRIDENT, що триває, вивчають ефект інтенсивнішого контролю АТ за допомогою фіксованої комбінації трьох препаратів у низьких дозах в одній таблетці на додаток до стандартної терапії в осіб із гострим інсультом в анамнезі внаслідок ВМК до розвитку повторного інсульту. У пацієнтів із високим ризиком ішемічного інсульту або СС-подій та недавно перенесеним ВМК за відсутності підвищеної ймовірності рецидиву ВМК можна відновити антитромбоцитарну терапію (Al-Shahi Salman et al., 2019; RESTART Collaboration, 2019).

У дослідження RESTART було залучено 537 учасників після ВМК. У 12 із 268 хворих, що отримували анти-тромбоцитарну терапію, мав місце рецидив ВМК порівняно з 9% тих, хто не застосовував такого лікування. У 7% пацієнтів, яким призначили антиагреганти, спостерігалася серйозні геморагічні події порівняно з 9% тих, хто не отримував лікування. В осіб із ФП та ВМК можливе відновлення пероральної антикоагулянтної терапії має базуватися на оцінці ризику ішемічного інсульту та контролі умов, що призводять до ВМК. Часовий інтервал до відновлення антикоагуляції залежить від тяжкості інсульту та розміру ішемічного ураження (Kirchhof et al., 2016). ПОАК мають переваги перед АВК через нижчий ризик розвитку ВМК (Ruff et al., 2014).

Підготувала **Олена Коробка**

І.Л. Ревенько, к. мед. н., Л.А. Міщенко, д. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Вторинна профілактика інсульту: огляд актуальних рекомендацій

Серцево-судинні (ССЗ) та судинно-мозкові захворювання є однією з основних причин інвалідності та смертності серед населення в усьому світі. Особливо ця проблема актуальна в Україні, де у структурі загальної смертності 66,3% припадають на смерть від серцево-судинних (СС), у тому числі цереброваскулярних захворювань. 3-поміж останніх окремо виділяють інсульти, які щорічно розвиваються у 16 млн жителів планети, 6 млн з яких помирають, переважна більшість потребують сторонньої допомоги і лише 10% повертаються до повноцінного життя.

За оцінками експертів, в Україні щорічно стається понад 100 тис. інсультів. На відміну від країн із високим рівнем економічного розвитку, в Україні захворюваність і смертність внаслідок інсультів більш ніж удвічі перевищує такі від інфаркту міокарда (ІМ). Проблема інсульту в Україні набула не тільки медичної, але й соціально-економічної значущості. Вона потребує невідкладних дій щодо імплементації заходів запобігання розвитку інсульту на популяційному рівні та вдосконалення системи надання медичної допомоги хворим на інсульт.

Заходи профілактики інсульту базуються на популяційній стратегії (масова стратегія), яка реалізується на державному рівні, та медичній профілактиці, що може бути спрямована як на первинну, так і вторинну профілактику. Стратегія профілактики інсульту передусім полягає в корекції факторів ризику (таблиця) через зміни способу життя та медикаментозну терапію.

Таблиця. Фактори ризику інсульту	
Ті, що підлягають модифікації	Ті, що не модифікуються
<ul style="list-style-type: none"> Артеріальна гіпертензія Цукровий діабет Дисліпідемія Ожиріння Куріння Фібриляція передсердь Стеноз сонних артерій 	<ul style="list-style-type: none"> Вік >60 років Сімейний анамнез інсульту Чоловіча стать Попередній інсульт або транзиторна ішемічна атака

Модифікація способу життя Відмова від куріння

Крім того, що куріння є одним із провідних факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та раку легень, воно також вдвічі збільшує імовірність мозкового інсульту. Ступінь ризику залежить від інтенсивності (кількості вичурених сигарет на день) і тривалості куріння. Разом із віком, належністю до чоловічої статі, артеріальною гіпертензією (АГ) і цукровим діабетом (ЦД) куріння є незалежним, істотним чинником атеросклеротичного ураження сонних артерій. Причому виразність оклюзивного ураження артерій корелює із тривалістю куріння. На додачу, ця згубна звичка призводить до протромботичних змін у системі гемостазу (підвищення рівня фібриногену і в'язкості крові, збільшення функціональної активності тромбоцитів), є чинником ризику атерогенної дисліпідемії та АГ. Ризик розвитку інсульту знижується через 2-4 роки після відмови від куріння.

Алкоголь

Помірне вживання алкоголю знижує ризик розвитку ССЗ. Протективний ефект алкоголю зумовлений підвищенням рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності й антитромботичним ефектом у вигляді зменшення концентрації фібриногену в плазмі крові, а також функціональної активності тромбоцитів. Проте зі збільшенням кількості вживаного алкоголю зростає ризик крововиливів в мозок. Несприятливий вплив великих доз алкоголю пов'язують із розвитком АГ, кардіоміопатії, порушенням серцевого ритму. На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, лікарям не слід підкреслювати протективну дію алкоголю. Можна інформувати здорових осіб про те, що його помірне вживання не завдає шкоди СС-системі.

Надлишкова вага та ожиріння

Ці фактори асоційовані з підвищенням артеріального тиску (АТ), порушеннями вуглеводного і ліпідного метаболізму, активацією прозапального та протромботичного статусу. Зменшення маси тіла рекомендоване всім

особам із надлишковою вагою та ожирінням за рахунок модифікації характеру харчування (складу раціону та кількості їжі) в поєднанні з фізичними вправами. Аеробний тип фізичної активності (швидка/скандинавська ходьба, плавання, їзда на велосипеді тощо) є пріоритетним для зниження АТ, поліпшення стану СС-системи, вуглеводного й ліпідного обміну. В останній настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) зі спортивної кардіології та вправ у пацієнтів із ССЗ 2020 р. особам з ожирінням та/або АГ і ЦД рекомендовані аеробні фізичні вправи принаймні упродовж 30 хв/день 5-7 днів на тиждень. Аеробні навантаження доцільно 2-3 рази на тиждень доповнювати вправами статичного характеру.

Підвищений АТ

АГ є найважливішим і найпотужнішим фактором ризику інсульту. В дослідженні INTERSTROKE, присвяченому вивченню впливу факторів ризику на розвиток інсульту, продемонстровано, що на АГ припадає понад 80% ризику, а інші 20% асоційовані з курінням, абдомінальним ожирінням, характером харчування та низьким рівнем фізичної активності (O'Donnell et al., 2016).

Існує прямий безперервний зв'язок між рівнем АТ і ризиком інсульту: чим вищі показники систолічного та/або діастолічного АТ (у всіх діапазонах, включно з нормальними значеннями), тим більша ймовірність розвитку інсульту. За даними метааналізу, який охопив результати обстеження близько 1 млн дорослих віком 40-69 років, підвищення систолічного АТ (САТ) на 20 мм рт. ст. та діастолічного (ДАТ) на 10 мм рт. ст. призводить до зростання смертності вдвічі внаслідок інсульту (Lewington et al., 2002). Виявлений зв'язок був подібним для чоловіків та жінок, а також для мозкових крововиливів та церебральної ішемії. За результатами аналізу бази даних CALIBER (1,25 млн осіб без ССЗ в анамнезі), збільшення САТ/ДАТ на 20/10 мм рт. ст. асоційоване зі зростанням ризику транзиторної ішемічної атаки (ТІА), ішемічного інсульту в різних вікових когортах (30-59, 60-79 та ≥80 років), із найвищим показником у наймолодших пацієнтів. Імовірність виникнення ішемічного інсульту (після 30 років) в осіб з АГ становила 7,6% порівняно з 6,5% у таких без АГ.

Зниження ваги, зміна харчування, як-от середземноморська, DASH-дієта (дієтологічний підхід до лікування АГ), відмова від куріння, обмеження споживання солі (до 5 г/добу) та алкоголь, усвідомлене ставлення до стресу (техніки психотренінгу та медитації) належать до ефективних методів немедикаментозного лікування АГ. Такі заходи всім пацієнтам, та їх можна застосовувати самостійно без фармакотерапії як перший крок лікування хворих на АГ I-го ступеня з низьким СС-ризиком.

Медикаментозне лікування у вторинній профілактиці інсульту Антигіпертензивна терапія

За часів оприлюднення результатів дослідження Veterans Administration Health Study наприкінці 60-х рр. XX ст. було доведено, що зниження АТ *per se* сприяє зменшенню імовірності розвитку мозкового інсульту. Надалі у межах численних масштабних рандомізованих контрольованих випробувань науковці встановили, що зниження АТ на тлі застосування тiazидних і тiazидоподібних діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів (ББК), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) асоційоване зі значним зменшенням ризику першого інсульту. Саме тому в настановах



І.Л. Ревенько



Л.А. Міщенко

щодо лікування пацієнтів з АГ зазначено, що всі перелічені класи антигіпертензивних препаратів та їхні комбінації можна призначати для досягнення ефективного контролю АТ із метою первинної профілактики інсульту.

Щодо вторинної профілактики, у настанові ESC / Європейського товариства з АГ (ESH) 2018 р. декларується ідентична позиція — досягнення цільового АТ за допомогою чотирьох базових класів антигіпертензивних препаратів (як-то тiazиди/тiazидоподібні діуретики, ББК, іАПФ, БРА) та їхніх комбінацій. Дані доказової медицини, отримані натепер, дозволяють надати перевагу тiazидоподібному діуретику індапаміду в монотерапії або у комбінації з іАПФ периндоприлом.

Першим дослідженням, що продемонструвало ефективність індапаміду в межах вторинної профілактики інсульту, було PATS (1996). За отриманими результатами, приймання індапаміду в дозі 2,5 мг/добу протягом двох років асоціювалося зі зниженням ризику розвитку повторного епізоду в середньому на 29% у пацієнтів, що перенесли інсульт або ТІА. У дослідженні PROGRESS (2001) було підтверджено ефективність індапаміду в поєднанні з периндоприлом щодо запобігання повторному інсульту, зниження ризику якого становило 28% упродовж чотирьох років лікування. Базуючись на даних цих двох випробувань, у канадській настанові з вторинної профілактики інсульту 2017 р. як препарати вибору рекомендовані індапамід та його комбінація з периндоприлом для терапії АГ у пацієнтів з інсультом/ТІА в анамнезі.

Європейські експерти беруть до уваги також результати досліджень MOSES, HOPE, LIFE, SCOPE та їхніх субаналізів, в яких встановлено ефективність блокуаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) як у первинній, так і вторинній профілактиці інсульту. При цьому дані не обмежуються лише двома лікарськими засобами для досягнення контролю АТ із метою запобігання повторним цереброваскулярним катастрофам.

Ще одним дискусійним питанням вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з АГ є цільовий рівень АТ. У настанові з лікування АГ ESC/ESH 2018 р. зазначено, що для осіб, які перенесли інсульт/ТІА, варто розглянути цільовий САТ у діапазоні 120-130 мм рт. ст. незалежно від віку з урахуванням індивідуальної переносимості.

На можливий позитивний ефект інтенсивного контролю АТ вказують результати дослідження SPS3, присвяченого вторинній профілактиці малих підкіркових інсультів. За отриманими даними, зниження САТ <130 мм рт. ст. привело до незначного зменшення імовірності розвитку всіх інсультів, ІМ та судинної смерті порівняно з цільовим САТ 130-149 мм рт. ст.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Проте за агресивнішого зниження АТ відзначали статистично невірною тенденцією до вищої частоти гіперфузійних ускладнень.

Що стосується цільового рівня ДАТ, то в дослідженні HOT (1998) у пацієнтів віком від 50 до 80 років не було виявлено різниці між групами з досягнутим ДАТ ≤ 90 , ≤ 85 або ≤ 80 мм рт. ст. щодо ризику розвитку СС-подій, усіх інсультів або смерті від будь-яких причин. Відповідно до даних останніх метааналізів, у європейських та північноамериканських настановах рекомендований контроль ДАТ у межах 70-80 мм рт. ст.

Рекомендації з антигіпертензивної терапії

1. Пацієнтам з АГ, які перенесли інсульт/ТІА, рекомендоване лікування з досягненням цільового рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст., за хорошої переносимості $< 130/80$ мм рт. ст., але не нижче $120/70$ мм рт. ст. у віковій групі до 65 років ($< 140/80$ мм рт. ст. у літніх хворих) (ESC/ESH, 2018; ISN, 2020).

2. Для осіб з АГ, які перенесли лакунарний інсульт, доцільним є зниження САТ < 130 , але не нижче 120 мм рт. ст. (CSBP SP, 2017).

3. Блокатори РААС, БКК та тiazидоподібні (tiazидні) діуретики є препаратами першої лінії в первинній і вторинній профілактиці інсульту (ESC/ESH, 2018; ISN, 2020).

Лікування дисліпідемії

Інсульт має різноманітну етіологію, за якою визначається його тип: кардіогенна тромбоемболія, атеросклероз сонних артерій, патологія дрібних судин і внутрішньочерепні крововиливи. На сьогодні достовірно доведено взаємозв'язок дисліпідемії та атеротромботичних подій, включно з ішемічним інсульту. Після перенесеного ішемічного інсульту/ТІА пацієнти мають високий ризик не тільки повторних цереброваскулярних подій, але й інших СС-катастроф.

Лікування дисліпідемії, в основі якого лежить статинотерапія, є заходом вторинної профілактики ішемічного інсульту. Встановлено, що зменшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 1 ммоль/л сприяє зниженню ризику повторного інсульту на 12% (Amarengo et al., 2009). У дослідженні SPARCL (2006) аторвастатин у дозі 80 мг/добу порівняно із плацебо сприяв зниженню на 16% ($p=0,03$) імовірності повторного ішемічного інсульту, проте одночасно спостерігалася зростання відносного ризику геморагічного інсульту. В подальших дослідженнях та метааналізах було підтверджено ефективність статинів у вторинній профілактиці ішемічного інсульту без значного впливу на розвиток геморагічних мозкових ускладнень (Tramacere, 2019).

Остаточо невизначеним залишається питання термінів призначення статину при гострому інсульті. Поточне лікування статинами в пацієнтів зі стенозом сонних артерій, яке вони отримували до розвитку ТІА, асоціювалося зі зниженням ризику раннього повторного інсульту. Це свідчить на користь раннього початку статинотерапії після інсульту, до чого схильється переважна більшість експертів (Amarengo et al., 2009; Metwick et al., 2013; Flint et al., 2017).

Стратегія лікування дисліпідемії з метою вторинної профілактики ішемічного інсульту не відрізняється від загальної вторинної профілактики інших атеросклеротичних захворювань. Так, застосовують високоінтенсивну статинотерапію ($40-80$ мг/добу аторвастатину, $20-40$ мг/добу розувастатину) з подальшим додаванням езетимібу та інгібіторів PCSK9 із метою досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л відповідно до останніх рекомендацій ESC / Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р. Зважаючи на ситуацію з лікуванням дисліпідемії в Україні, коли лише $19,2\%$ пацієнтів із ССЗ приймають статини, за даними дослідження STEPS (2019), важливим напрямом вторинної профілактики інсульту є якомога більше охоплення статинотерапією хворих зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ принаймні на 50% .

Рекомендації зі статинотерапії

1. Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт / ТІА, належать до категорії дуже високого СС-ризiku, особливо стосовно повторного ішемічного інсульту, тому їм рекомендоване призначення інтенсивної терапії, спрямованої на зниження рівня ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019).

2. При вторинній профілактиці у хворих групи дуже високого ризику рекомендоване досягнення цільового вмісту ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л або принаймні його зниження на $\geq 50\%$ від початкового рівня (ESC/EAS, 2019).

3. Пацієнтам з ішемічним інсульту / ТІА за наявності протипоказань до використання високоінтенсивної статинотерапії слід призначити інтенсивне лікування статинами (AHA/ASA, 2019).

4. В осіб віком понад 75 років з ішемічним інсульту / ТІА необхідно додатково оцінити потенційну користь від приймання статинів, можливі побічні ефекти, медикаментозні взаємодії та бажання пацієнта при виборі між високоінтенсивною або інтенсивною статинотерапією. Доцільно продовжити застосовувати статини у разі хорошої переносимості (AHA/ASA, 2019).

5. Пацієнтам, що приймали статини під час розвитку ішемічного інсульту, доцільно продовжити терапію статинами протягом гострого періоду інсульту (AHA/ASA, 2019).

6. Особам з ішемічним інсульту та атеросклеротичними ССЗ доцільно розпочати терапію статинами у стаціонарі (AHA/ASA, 2019).

Антиромботична терапія у пацієнтів із некардіоемболічним інсульту / ТІА

Значне місце у вторинній профілактиці інсульту посідають антиромботичні препарати. Суттєві докази, отримані в рандомізованих дослідженнях та метааналізах, свідчать про ефективність використання антиромботичних засобів у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт / ТІА, для запобігання повторним судинним мозковим катастрофам. Для вторинної профілактики інсульту найбільшого поширення набули антиромботичні препарати – ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозуванні $75-325$ мг/добу і клопидогрель по 75 мг/добу.

Монотерапія АСК

Безпека та переваги АСК ($160-300$ мг/добу) як засобу лікування гострого ішемічного інсульту спостерігалися в межах двох масштабних клінічних випробувань – IST (1997) і CAST (1997), та підтверджені даними масштабного кокранівського огляду (Sandercock et al., 2014). Ефективність АСК у вторинній профілактиці інсульту було продемонстровано в метааналізі The Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002). За результатами досліджень, у пацієнтів, що приймали АСК для вторинної профілактики інсульту, ризик судинних подій був на 11% нижчим, ніж у тих, хто не отримував антиромботичної терапії.

АСК запобігає розвитку інсульту в осіб, що перенесли інсульт/ТІА. Оптимальний діапазон дозування з урахуванням ефективності та переносимості АСК при тривалому застосуванні становить $75-100$ мг/добу (препарат ефективний у дозі $50-350$ мг, хоча дані для доз < 75 мг обмежені). Переносимість обмежена передусім кишково-шлунковими кровотечами, ризик яких зростає зі збільшенням дозування АСК.

Монотерапія клопидогрелем

Ефективність клопидогрелю (75 мг/добу) для вторинної профілактики ішемічного інсульту, разом із запобіганням ІМ та судинній смерті, було доведено в дослідженні CAPRIE (1996). За рівнем безпеки клопидогрель порівнянний з АСК. При застосуванні клопидогрелю діарея та висип трапляються частіше, ніж АСК, але ризик гастропатій та шлунково-кишкових кровотеч нижчий.

Подвійна терапія АСК та клопидогрелем

У кількох масштабних клінічних випробуваннях вивчали ефективність комбінації клопидогрелю з АСК порівняно з монотерапією АСК. У дослідженні CHARISMA (2006) спостерігали значуще (на 21% ; $p=0,03$) зниження ризику всіх нефатальних інсультів у пацієнтів із наявними ССЗ чи множинними факторами ризику при лікуванні подвійною комбінацією без впливу на частоту фатальних інсультів. У більшості хворих у групі подвійної терапії мала місце вища частота помірних кровотеч ($2,1$ vs $1,3\%$; $p<0,001$), але різниці між групами щодо тяжких і летальних кровотеч не було. За результатами дослідження, комбінація АСК із клопидогрелем не була значно ефективнішою для поліпшення СС-прогнозу порівняно з монотерапією АСК.

Обмежено ефективною була також подвійна терапія клопидогрелем з АСК (початок не пізніше ніж впродовж 24 год від початку інсульту, тривалість – 21 день із подальшим прийманням клопидогрелю до 90 днів)

у лікуванні пацієнтів із малим інсульту (за шкалою NIHSS ≤ 3 бали) або ТІА за високого ризику (за шкалою ABCD2 ≥ 4 балів) у дослідженні CHANCE (2013). Ризик повторного інсульту (ішемічного чи геморагічного) впродовж 90 днів був на 32% ($p<0,001$) нижчим у групі подвійної терапії, однак протягом наступного року ця різниця була практично нівельована.

Обираючи антиромботичну терапію для вторинної профілактики інсульту та інших СС-подій, необхідно керуватись ефективністю, безпекою та індивідуальною переносимістю препарату, а також його економічною доступністю й особистими вподобаннями пацієнта, оскільки лікування призначають тривало.

Рекомендації щодо антиромботичної терапії у пацієнтів із некардіоемболічним інсульту / ТІА

1. Застосування АСК рекомендоване пацієнтам із гострим ішемічним інсульту протягом 24-48 год від його розвитку. Після призначення фібринолітичної терапії приймання АСК відстрочують на 24 год, але його може бути розглянуто за наявності супутньої патології, якщо користь переважає ризик (AHA/ASA, 2019).

2. Всім особам з ішемічним інсульту / ТІА рекомендовано використовувати антиагрегантну терапію для профілактики повторного інсульту, якщо немає показань для призначення антикоагулянтної терапії (CSBP, 2017).

3. АСК ($80-325$ мг) або клопидогрель (75 мг) можуть бути варіантами вибору, який залежить від клінічних обставин (CSBP, 2017).

4. Для хворих, у яких стався некардіоемболічний ішемічний інсульт під час приймання АСК, користь від збільшення дози АСК або переходу на альтернативний антиромботичний препарат для вторинної профілактики інсульту встановлено недостатньо (AHA/ASA, 2019).

5. Для пацієнтів із гострим некардіоемболічним ішемічним інсульту, що стався під час застосування антиагрегантів, перехід на варфарин для вторинної профілактики інсульту не рекомендований (AHA/ASA, 2019).

6. Вибір антиагрегантного препарату для вторинної профілактики інсульту в осіб із некардіоемболічним інсульту має бути індивідуалізованим з урахуванням факторів ризику, вартості, переносимості, відносної відомої ефективності препаратів та інших клінічних характеристик (AHA/ASA, 2019).

7. У пацієнтів із малим некардіоемболічним ішемічним інсульту (показник за шкалою NIHSS ≤ 3) або ТІА, які не отримували внутрішньочерепного альтеплазу, лікування комбінацією АСК із клопидогрелем, розпочате в перші 24 год після появи симптомів, і його продовження протягом 21 дня ефективно знижують ризик повторного ішемічного інсульту протягом 90 днів (AHA/ASA, 2019).

Вторинна профілактика інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Незважаючи на прогрес у лікуванні осіб із фібриляцією передсердь (ФП), дана патологія залишається одним з основних чинників інсульту, серцевої недостатності та раптової смерті. ФП – як постійна, так і пароксизмальна, є істотним фактором ризику розвитку інсульту. Частота інсультів у пацієнтів із ФП утричі вища, ніж у хворих із синусовим ритмом.

ФП призводить до розвитку кардіоемболічних інсультів, які безпосередньо не асоційовані з підвищенням АТ і становлять близько 20% всіх ішемічних уражень мозку. Оскільки з віком ФП виникає частіше, відповідно, ризик розвитку інсульту в літніх пацієнтів зростає. За даними реєстру REACH, у $12,5\%$ осіб зі стабільною ІХС спостерігалася ФП, з якою пов'язують розвиток близько половини всіх випадків кардіоемболічного інсульту.

Виявлення ФП

Виявлення ФП є однією з основних стратегій вторинної профілактики інсульту, проте у клінічній практиці це часте й загрозливе порушення ритму часто залишається недіагностованим. За даними двох масштабних метааналізів, при проведенні послідовного моніторингу даних електрокардіографії (ЕКГ) у пацієнтів після перенесеного інсульту ФП було виявлено у 24 та 11% випадків відповідно (Sposato et al., 2015; Kishore et al., 2014). Виявлення «німої» ФП є досить частим явищем у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, коли проводять тривалий (протягом тижнів) моніторинг даних ЕКГ або використовують інформацію з імплантованих реєстраторів (CRYSTAL-AF, 2014).

Особливо актуальне це питання у разі розвитку криптогенного інсульту. Такий підтип інсульту має місце, якщо причину гострої цереброваскулярної події неможливо ідентифікувати після проведення поглиблених досліджень, але вірогідним патогенетичним чинником є емболія з неуточненим джерелом (Hart et al., 2014). ФП також може бути виявлена у пацієнтів з іншою конкурентною причиною інсульту, наприклад АГ або стенозами сонних артерій (Rizos et al. 2016). Таким чином, тривалий моніторинг даних ЕКГ є обґрунтованою рекомендацією для всіх хворих, що перенесли ішемічний інсульт, без верифікованого діагнозу ФП.

З метою визначення тактики антитромботичної терапії в пацієнтів із ФП рекомендовано оцінити ризик розвитку інсульту за клінічною шкалою CHA₂DS₂-VASc, що враховує вік, стать, наявність АГ, цукрового діабету, серцевої недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі та захворювання судин. На сьогодні це основний інструмент для визначення імовірності інсульту в осіб із ФП, який відіграє ключову роль у виборі тактики антитромботичної терапії для первинної профілактики, але не має стратегічного значення для вторинної профілактики інсульту, оскільки високий ризик характерний для усіх пацієнтів із ФП та перенесеним інсультом або ТІА.

Варфарин

У межах метааналізу п'яти досліджень оцінювали ефективність застосування антагоніста вітаміну К (АВК) варфарину, переважно для первинної профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП. Було показано, що зниження відносного ризику на тлі терапії АВК становило 64%, що відповідає щорічному зниженню абсолютного ризику всіх інсультів на 2,7% (Hart et al., 2007). Якщо брати до уваги лише ішемічні інсульти, застосування АВК із коригованим дозуванням було асоційоване зі зниженням відносного ризику на 67%.

У восьми незалежних рандомізованих контрольованих дослідженнях, які загалом охоплювали 4876 пацієнтів, вивчали ефект терапії АСК щодо зменшення імовірності тромбоемболічних ускладнень серед осіб із ФП порівняно з плацебо. Прийняття АСК корелювало з тенденцією до зниження ризику інсульту на 19%; при первинній профілактиці абсолютне зменшення даного показника становило 0,8% на рік, при вторинній – 2,5%. Пряме порівняння ефективності АВК та АСК було проведене у дев'яти дослідженнях. Результати показали, що АВК має статистично значущі переваги перед АСК, зумовлюючи зменшення імовірності інсульту на 39%.

У бірінгемському дослідженні з вивчення терапії ФП у пацієнтів похилого віку було продемонстровано, що застосування АВК із досягненням цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2-3 мало переваги перед прийняттям АСК у дозі 75 мг/добу. Так, спостерігалося зниження частоти первинної кінцевої точки на 52%, яка включала фатальний або інвалідизувальний інсульт (ішемічний чи геморагічний), внутрішньочерепний крововилив або клінічно значущу артеріальну емболію. При цьому ризик серйозних геморагічних ускладнень не різнився у групах варфарину та АСК (Mant et al., 2007).

Антикоагулянтна терапія АВК ефективна у випадку, якщо МНВ перебуває в цільовому діапазоні 2,0-3,0. Якщо значення МНВ перевищує 4,0, значно зростає ризик геморагічних подій, зокрема внутрішньочерепних кровотеч. Отже, використання АВК обмежене вузьким терапевтичним діапазоном, необхідністю частого монітування МНВ та корекції дози препарату. Проте за умови тривалої «перебування» в межах терапевтичного діапазону варфарин є ефективним засобом профілактики інсульту в пацієнтів із ФП (Apostolakis et al. 2014).

Прямі пероральні антикоагулянти

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень на сьогодні пріоритет надають так званим прямим пероральним антикоагулянтам, що не залежать від вітаміну К (ПОАК): прямою інгібітору тромбіну (дабігатран) та інгібітором Ха-фактора (ривароксабан, апіксабан). Ефективність та безпека цих препаратів було доведено в масштабних рандомізованих клінічних дослідженнях.

У дослідженні RE-LY (2009) встановлено, що дабігатран у двох дозах (110 чи 150 мг двічі на день) не поступається варфарину щодо зниження ризику інсульту або системної емболії, а дабігатран по 150 мг перевершує ефект варфарину щодо зниження частоти

первинної кінцевої точки. Порівняно з варфарином імовірність серйозних кровотеч, зокрема таких, що загрожують життю, внутрішньочерепних та шлунково-кишкових, була меншою лише у групі хворих, що приймали 110 мг, тоді як доза 150 мг асоціювалася з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч.

У дослідженні ROCKET AF (2011) ривароксабан у дозі 20 мг (або 15 мг/добу для пацієнтів із порушенням функції нирок середньої тяжкості) продемонстрував переваги порівняно з варфарином. Інсульт або системна емболія виникали рідше у хворих, які отримували ривароксабан: 1,7 vs 2,2% на рік. У групі ривароксабану було менше випадків внутрішньочерепних крововиливів, натомість ризик тяжких шлунково-кишкових кровотеч був вищим.

У випробуванні ARISTOTLE (2011) апіксабан був ефективнішим за варфарин у запобіганні комбінованій кінцевій точці – інсульту або системній емболії, проте не було зареєстровано різниці для ішемічного інсульту. Лікування апіксабаном асоціювалося зі значним зниженням ризику геморагічного інсульту порівняно з варфарином. Також зареєстровано значне зменшення імовірності летальних випадків від будь-якої причини та фатального інсульту, пов'язаного з апіксабаном. Ризик внутрішньочерепних та інших серйозних кровотеч виявився значно нижчим у групі апіксабану. Загалом було встановлено, що апіксабан перевершує варфарин у профілактиці інсульту або системної емболії, викликає меншу кількість кровотеч та приводить до нижчої смертності.

Метааналіз даних цих досліджень продемонстрував, що порівняно з варфарином ПОАК зменшують імовірність смерті на 10%, відносний ризик інсульту та системних емболій – на 19%, великих кровотеч – на 14%, внутрішньочерепних крововиливів – на 52% (Ruff et al., 2014).

Антиагрегантна терапія

Застосування антиагрегантів не рекомендоване для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП. У дослідженні ACTIVE W у хворих на ФП подвійна антиагрегантна терапія (АСК + клопидогрель) була менш ефективною, ніж варфарин для профілактики інсульту, системної емболії та ІМ при зівставній частоті великих кровотеч.

Відновлення чи ініціація антикоагулянтної терапії після ішемічного інсульту або ТІА

Вторинна профілактика інсульту / системної емболії в пацієнтів після гострого ішемічного інсульту або ТІА включає застосування ранньої профілактики повторного ішемічного інсульту через два тижні після події та довготривалої профілактики.

Ішемічні інсульти, пов'язані з ФП, часто є фатальними або інвалідизувальними, а також асоційовані з підвищеним ризиком повторної події в ранні строки (48 год – 2 тижні) або геморагічної трансформації ішемічного вогнища, особливо в перші дні кардіоемболічних уражень. Рання антикоагулянтна терапія після гострого ішемічного інсульту може спричинити паренхіматозний крововилив із потенційно серйозними клінічними наслідками (Pasciaroni, 2008; Seiffge, 2019). Результати раннього рецидиву та церебральної кровотечі у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та ФП свідчать про те, що оптимальним періодом для початку або відновлення лікування антикоагулянтами є 4-14 днів після інсульту (Seiffge, 2016; Pasciaroni, 2017; Arifino, 2016). Для визначення часу ініціації ОАК враховують розмір інфаркту та клінічну тяжкість інсульту (Steffel, 2018).

Оскільки ґрунтовних доказів рандомізованих клінічних досліджень для визначення оптимальних термінів початку/відновлення антикоагуляції після гострого ішемічного інсульту недостатньо, застосування ОАК у ранньому післяінсультному періоді нині базується на консенсусі експертів (Klijn, 2019). Наразі тривають кілька рандомізованих клінічних випробувань (ELAN, OPTIMAS, TIMING, START) щодо вивчення переваг та ризиків ранніх або пізніх термінів застосування ПОАК у пацієнтів з ішемічним інсультом, пов'язаним із ФП.

У вторинній профілактиці інсульту терапія ПОАК порівняно з АВК асоційована з вищою ефективністю та кращою безпекою щодо внутрішньомозкових кровотеч (Ntaios, 2017). Належне дотримання режиму та дозування ПОАК є важливою умовою ефективної вторинної профілактики інсульту. Необґрунтоване зниження дози цих препаратів корелює з підвищенням ризику тромбоемболічних подій без помітного зменшення великих кровотеч (Piepoli, 2016).

Рекомендації щодо вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП

1. Пацієнтам із підозрою на ішемічний інсульт / ТІА рекомендоване проведення ЕКГ у 12 відведень для оцінки серцевого ритму та виявлення ФП або ознак структурних уражень серця (як-то ІМ, гіпертрофія лівого шлуночка тощо) (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019).

2. Хворим, які обстежуються на предмет гострого емболічного ішемічного інсульту / ТІА, рекомендований моніторинг ЕКГ протягом перших 24 год та надалі – принаймні впродовж 72 год (CSBP, 2017; ESC/ESTS, 2020).

3. Для пацієнтів, які обстежуються із приводу гострого емболічного ішемічного інсульту / ТІА з невизначеним джерелом емболії, в кого початковий короточасний моніторинг ЕКГ не виявляє ФП, але існує підозра на кардіоемболічну етіологію, доцільним є тривалий моніторинг ЕКГ протягом щонайменше двох тижнів (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019).

4. Особи з ішемічним інсультом / ТІА та неклапанною ФП повинні отримувати ОАК (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019; ESC/ESTS, 2020).

5. Пацієнтам із ФП та ішемічним інсультом дуже рання (<48 год) терапія нефракціонованим, низькомолекулярним гепарином або АВК не рекомендована (ESC/ESTS, 2020).

6. У пацієнтів із ФП та ішемічним інсультом / ТІА необхідно застосовувати довготривалу вторинну профілактику ОАК за відсутності протипоказань, при цьому перевагу слід віддавати ПОАК перед АВК (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019; ESC/ESTS, 2020).

7. Для хворих, які вже отримують варфарин з ефективним контролем МНВ (у діапазоні 2,0-3,0, із часом у терапевтичному вікні >70%), продовження приймання варфарину є раціональним варіантом вторинної профілактики інсульту (CSBP, 2017).

8. Пацієнтам із ФП та високим ризиком ішемічного інсульту початок (відновлення) використання ОАК (перевага ПОАК над АВК) після постравматичного або гострого спонтанного внутрішньомозкового крововиливу (як-от субарахноїдальний крововилив, внутрішньомозкова геморагія) рекомендовано розглянути разом зі спеціалістом-неврологом з інсульту, зваживши всі ризики та переваги (ESC/ESTS, 2020).

9. У осіб із гострим ішемічним інсультом / ТІА та ФП, які не можуть отримувати пероральну антикоагулянтну терапію, доцільно застосовувати лише АСК до початку або відновлення ОАК (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019).

10. Пацієнтам із механічним клапаном серця варфарин рекомендований для профілактики інсульту з ретельним контролем МНВ у межах цільового діапазону. ПОАК є протипоказаними (CSBP, 2017; ESC/ESTS, 2020).

11. У хворих, для яких тривала антикоагулянтна терапія протипоказана, може бути розглянуто процедуру закриття вухка лівого передсердя, але користь такого методу однозначно не встановлено (CSBP, 2017; ESC/ESTS, 2020).

12. Рутинне використання комбінації антиагрегантної з пероральною антикоагулянтною терапією не рекомендоване у пацієнтів із ФП через підвищений ризик кровотечі, якщо немає спеціальних додаткових медичних показань (CSBP, 2017; АНА/ААА, 2019; ESC/ESTS, 2020).

13. Монотерапія антиагрегантами не рекомендована особам із ФП з метою тривалої вторинної профілактики інсульту (АНА/ААА, 2019; ESC/ESTS, 2020).

14. У хворих із тяжкою активною кровотечею рекомендовано припинити приймання ОАК, поки не буде припинено активну кровотечу, виявлено причину та усунуто фактори ризику її розвитку (АНА/ААА, 2019; ESC/ESTS, 2020).

Література

1. Рекомендації Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії щодо лікування АГ (ESC/ESH, 2018).
2. Глобальні практичні рекомендації з АГ Міжнародного товариства гіпертензії (ISH, 2020).
3. Рекомендації Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства атеросклерозу з лікування дисліпидемій (ESC/IAS, 2019).
4. Канадські рекомендації з найкращої практики / вторинної профілактики інсульту (CSBP SP, 2017).
5. Оновлені рекомендації щодо раннього лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом Американської асоціації серця / Американської асоціації інсульту (АНА/ААА, 2019); попередні – рекомендації щодо раннього лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом 2018 р.
6. Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування фібриляції передсердь, розроблені у співпраці з Європейською асоціацією кардіо-торакальної хірургії (ESC/ESTS, 2020).

Діагностика коми та інших розладів свідомості

Лікування пацієнтів із набутим пошкодженням мозку та гострими або тривалими розладами свідомості (РС) на сьогодні є складною задачею, а доказова база діагностичних рішень щодо коми та інших РС – обмеженою. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій, створених групою експертів із питань коми та хронічних РС Європейської академії неврології (EAN), щодо найсучасніших методів діагностики РС. Зокрема, було узагальнено дані, отримані за методами огляду хворого в ліжку, функціональної нейровізуалізації та електроенцефалографії (ЕЕГ).

Визначення свідомості у пацієнтів, що не реагують, за допомогою клінічного обстеження є важким завданням. Оскільки хворі повинні бути у стані неспання, виявляти усвідомлені мотиви до мобілізації рухової функції, яка має бути збережена до ступеня, що можна чітко виміряти. До того ж усі ці вимоги слід виконувати під час обстеження [1–4].

Ще більше ускладнює процес те, що походження багатьох клінічних ознак у пацієнтів із РС не зовсім зрозуміле, а їхнє значення стосовно оцінки наявності свідомості у хворого є ще менш чітким [2, 5, 6]. Окрім того, наявність свідомості може посилюватися і слабшати як у короткостроковій (секунди – години), так і тривалій (дні) перспективі. Наприклад, хоча візуальне відслідковування передбачає стан мінімальної свідомості (СМС), він інколи хаотично виникає протягом дня і може бути спричинений лише деякими помітними подразниками (як-то власне обличчя пацієнта, відбите у дзеркалі) або конкретними ситуаціями (наприклад, посилення збудження у присутності родичів) [3, 4, 7–14]. Незалежно від цього стан свідомості часто поліпшується протягом місяців, а іноді навіть років після травми мозку [3, 15–18].

Таким чином, не дивно, що до 40% осіб із РС, з якими немає комунікації, можуть бути помилково класифіковані як такі, що перебувають у вегетативному стані / стані синдрому неспання без сприйнятливості (VS/UWS) [5, 6, 19, 20]. Це сприяє значній етичній та практичній ускладненню для пацієнтів і доглядальників, що стосуються прогнозу, лікування, розподілу ресурсів та рішення про від'єднання хворого від апарата життєзабезпечення [21–30].

Обмежені знання щодо РС посилюють цю дилему. Неврологам добре відомий класичний синдром «замкненої всередині людини» (псевдокома), за якого частково збережені рухи очей дозволяють комунікувати з когнітивно інтактними, але паралізованими пацієнтами [31]. Однак набагато менш відомий факт, що інші хворі можуть бути нездатними взаємодіяти із зовнішнім світом через повний руховий параліч або порушення мови, хоча й перебувають у свідомості.

Вперше цей стан прихованої свідомості був задокументований 2006 р. у знаковій роботі А. М. Owen et al. [32]. Автори показали, що жертва дорожньо-транспортної пригоди молодого віку, яка відповідала клінічним критеріям VS/UWS, могла виконувати команди, лише модулюючи метаболічну активність свого мозку, виміряну за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) [32].

Саме тому протягом останніх двох десятиліть були розроблені парадигми виявлення свідомості за допомогою позитивно-емісійної томографії (ПЕТ), фМРТ та електроенцефалографії (ЕЕГ) для доповнення клінічної оцінки РС (останній огляд див. за посиланнями [1, 33, 34]). Вони включають:

- активні парадигми, згідно з якими пацієнтів просять виконувати різні когнітивні завдання [20, 35–39];
- пасивні парадигми, що спираються на оцінку функціональної зв'язності у відповідь на зовнішні подразники [40];
- оцінку спонтанної мозкової діяльності під час відпочинку [20, 41–45].

Певні дослідження в межах активної парадигми показали, що хоча особи з тяжкою травмою мозку можуть не виявляти жодних ознак свідомості за результатами обстеження біля ліжка, деякі з них усвідомлено модулюють свою мозкову діяльність за командою, навіть зрідка відповідаючи на запитання «так/ні» та виконуючи завдання на відтворення психічних образів [36]. Дійсно, близько 15% пацієнтів, що згідно з поведінковими ознаками перебувають у стані VS/UWS, здатні реагувати на команди, змінюючи свою мозкову активність при застосуванні парадигми активної свідомості на основі даних ЕЕГ та/або фМРТ. Це дозволяє припускати наявність у них прихованих когнітивних можливостей [1].

Хоча залишається багато проблем, зокрема щодо діагностичних визначень РС та чутливості й специфічності парадигми свідомості, ці дані відкрили шлях для кращого розуміння РС [1, 46]. Відповідно, з'явилися нові концепції, які кидають виклик усталеній неврологічній практиці, зокрема щодо когнітивної рухової дисоціації (реагування на команди під час проведення фМРТ і ЕЕГ незважаючи на відсутність реакції при обстеженні біля ліжка пацієнта) та рухової дисоціації ділянок кори головного мозку, які відповідають за активність вищого порядку (свідчення фМРТ та ЕЕГ про асоціацію активності кори у відповідь на пасивні стимули в осіб із клінічно низькою реакцією або без неї) [47, 48].

Таким чином, мультимодальна оцінка за допомогою ПЕТ, фМРТ та ЕЕГ разом зі стандартизованими клінічними

шкалами поведінки забезпечують надійніший аналіз стану свідомості та функцій кори головного мозку вищого порядку, ніж звичайне обстеження біля ліжка пацієнта. Проте ці знання поки що широко не застосовуються у клінічній практиці. Тому вичерпні рекомендації щодо діагностики коми та інших РС, основані на найкращих доступних наукових та клінічних даних, є вельми корисними для клініцистів.

Метою

Мета створення настанови – розробити рекомендації, що ґрунтуються на наявних доказах стосовно діагностики та класифікації коми й інших РС. Зокрема, експертна група висвітлила інструменти клінічного обстеження біля ліжка пацієнта та лабораторні дослідження методами функціональної нейровізуалізації (ПЕТ, фМРТ) і ЕЕГ, включно із транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС) та реєстрацію викликаних потенціалів.

Визначення

Термін «розлади свідомості» охоплює стан пацієнтів у комі, VS/UWS та СМС. Кому може бути визначено як стан глибокої несвідомості, від якого пацієнта неможливо збудити. Принципово важливо, що очі закриті й відсутній нормальний цикл сну/неспання. Зазвичай це триває лише кілька днів або тижнів після гострої черепно-мозкової травми [49].

Термін «вегетативний стан / стан синдрому неспання без сприйнятливості» (VS/UWS) позначає стан неспання без (клінічних ознак) свідомості [19]. Такі пацієнти можуть відкривати очі, але виявляють лише рефлекторну (тобто мимовільну) поведінку, і тому вважається, що вони не усвідомлюють себе та оточення.

На відміну від цього, у пацієнтів зі станом мінімальної свідомості (СМС) виявляються однозначні ознаки нерфлекторної кортикально-опосередкованої поведінки, що виникає несподівано, але відтворюється у відповідь на подразники оточення [7, 50]. Хоча деякі пацієнти із СМС здатні певною мірою виконувати команди, функціональний зв'язок із ними неможливий. Диференціація між VS/UWS та СМС є, ймовірно, поступовою (тривалою), а не бінарною («все або нічого»), і стан деяких пацієнтів із VS/UWS, що вижили, може відновитися до СМС або кращого навіть через роки після травми мозку [3, 15–18, 51].

Наразі визано неоднорідність СМС, та, отже, стан пацієнтів може бути класифікований відповідно до ступеня поведінкової реакції при СМС на «СМС плюс» (якщо вони здатні виконувати команди, вимовляти зрозумілі слова та/або демонструвати довільне спілкування) чи «СМС мінус» (якщо вони виявляють лише довільні ознаки свідомості, такі як реакція на локалізацію болю або візуальне слідування, але відсутня поведінка, що наводить на думку про розуміння мови) [52]. Хворі, в яких відновлюється функціональне спілкування або використання функціональних об'єктів, вважаються такими, що «вийшли із СМС» [7].

Порушення свідомості необхідно диференціювати від умов, що імітують несприйнятливості, але за яких свідомість є інтактною. Як зазначалося вище, при синдромі «замкненої всередині людини» пацієнт усвідомлює мову і, незважаючи на анартрію та тетраплегію, здатний спілкуватися за допомогою частково збережених рухів очима [31].

Важливо, що хворі, які не виконують команди під час обстеження біля ліжка, але здатні реагувати на них змінами мозкової активності при застосуванні парадигми активної свідомості на основі фМРТ та ЕЕГ, вважаються такими, що перебувають у стані когнітивної моторної дисоціації [47]. Останній також відомий як неповедінковий СМС, функціональний синдром «замкненої всередині людини» або «прихованої свідомості» [16, 20, 53–55].

Методологія

Мета співпраці членів робочої групи EAN із питань коми та хронічних розладів свідомості з 10 європейських країн полягала у виявленні клінічних та наукових досліджень із використанням підходу PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome – пацієнт, втручання, об'єкт порівняння, результат втручання) відповідно до певних питань [57]. Вони були згруповані за трьома темами:

- клінічне обстеження;
- функціональна нейровізуалізація;
- методи ЕЕГ, включно із застосуванням викликаних потенціалів та транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС).

Через відсутність золотого стандарту клінічна оцінка наявності ознак свідомості біля ліжка пацієнта за допомогою

стандартизованих інструментів, зокрема переглянутої шкали відновлення після коми (CRS-R), розглядалася як еталонна методика [1, 58]. У науковій базі даних PubMed, згідно зі стандартними методами, був проведений пошук відповідної літератури, опублікованої за період з 1 січня 2002 по 31 грудня 2018 рр.

Початком обрали січень 2002 р., оскільки саме тоді в медичну літературу ввели термін «стан мінімальної свідомості» [7]. Пошук був обмежений публікаціями англійською мовою та результатами, отриманими для дорослих пацієнтів із гострим/хронічним і травматичним/нетравматичним пошкодженням мозку. Дані обробляли та інтерпретували за допомогою системи розробки й оцінки рекомендацій (GRADE) [59]. Якість доказів оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку; рекомендації були класифіковані як сильні або слабкі [59].

Результати

Рекомендації щодо клінічного обстеження

Рекомендація 1. Незважаючи на брак результатів якісних досліджень, для оцінки ознак довільних рухів очей вкрай важливо пасивно відкривати їх пацієнтам без мимовільного або викликаного стимуляцією відкривання очей (*дуже низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Як покаже досвід членів робочої групи, ігнорування цієї простої поради є однією із причин, через яку може бути пропущений синдром «замкненої всередині людини». Перш ніж оцінювати ознаки свідомості, хворого слід правильним чином розбудити. Обстежувач має пам'ятати, що важливо відстежувати як вертикальні, так і горизонтальні рухи очей, оскільки в осіб із класичним синдромом «замкненої всередині людини» зберігаються лише вертикальні [31, 66]. Якщо пацієнт не виявляє рухів очей за командою, потрібно спостерігати за візуальним відстеженням (за допомогою дзеркала; див. Рекомендація 2).

Відкривання повік дозволяє діагностувати синдром «замкненої всередині людини», СМС та пацієнтів у свідомості із порушеннями рухів повік (наприклад, птозом) [67]. Супротив пасивному відкриванню очей може бути ознакою збереженої свідомості [68].

Рекомендація 2. Беручи до уваги те, що дзеркало є зручним приліжковим інструментом, рекомендовано завжди використовувати його у пацієнтів із РС для діагностики візуального відстеження (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Під час оцінки візуального відстеження необхідно виключити кортикальну сліпоту, пошкодження зорових нервових структур та центральний або периферичний окомовий параліч [69]. Регулярне повторне оцінювання є важливим, оскільки рівні свідомості інколи швидко змінюються [3]. Якщо дзеркало не викликає відповіді, слід бути використані інші подразники, зокрема фотографії пацієнта чи родичів або особисті предмети.

Рекомендація 3. Незважаючи на брак відповідних результатів досліджень, мимовільна рухова поведінка та автоматичні рухові реакції, як-от висмикування трубки, подряпування носа, хапання простиралла, зустрічання ніг та «локалізувальна поведінка», можуть спостерігатися та документуватися в медичних картках пацієнтів, оскільки відображають вищий рівень залишкової свідомості (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*) [70].

Дійсно, деякі спонтанні прояви поведінки пропонуються вважати такими, що вказують на кортикально опосередковані здатності, такі як автоматичні рухові реакції (оцінка за CRS-R) або психомоторне збудження [58, 71]. Спостереження за спонтанною руховою поведінкою, що може бути навмисною або ненавмисною, здатне допомогти діагностувати «приховану свідомість», наприклад за допомогою таких аналітичних підходів, як переглянутий інструмент оцінки рухової поведінки, або суб'єктивних, що основані на колективному досвіді доглядальників (наприклад, «відчуття РС») [28, 70, 72]. Експерт повинен пам'ятати про такі обтяжувальні фактори, як параліч черепних нервів, центральні й периферичні причини квадриплегії, тяжка спастичність, гіпокінезія, брадичкінезія та гіпертонус/гіпотонус [69].

Рекомендація 4. Оскільки CRS-R є у вільному доступі, доцільно використовувати CRS-R для класифікації рівня свідомості (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*). Це стосується як вихідних із підгострих РС у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) за умов припинення (або зведення до мінімуму) седатив, так і хронічних пацієнтів у реабілітаційних установах та закладах тривалого догляду.

Робоча група визнає, що застосування CRS-R може спричиняти логістичні проблеми, потребує багато часу (15–60 хв) і наявності досвідченого персоналу. За умов обмеження в часі для контролю стану пацієнта як альтернативу використовують й інші методи, однак слід пам'ятати про їхню знижену чутливість до виявлення СМС (див. Рекомендація 6). Дослідник повинен повідомити про показники за підкалами CRS-R або застосувати для діагностики модифікований показник, оскільки застосування загального бала обмежує диференціювання VS/UWS від СМС [76, 77].

Слід враховувати такі модифікувальні фактори, як рухові, зорові, слухові та/або когнітивні порушення (мови, пам'яті, гнучкості мислення, уваги), інтубація, седатія та оточення (наявність/відсутність родичів) [13, 14, 69, 78]. Дані одного дослідження дозволяють припустити, що присутність членів сім'ї може збільшити шанси виявити зорові реакції [13].

Рекомендація 5. Класифікацію рівнів свідомості ніколи не слід здійснювати на основі ізольованих оцінок (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Рекомендація 6. Робоча група рекомендує використовувати шкалу детальної оцінки стану ареаактивних пацієнтів (FOUR) для оцінки рівня свідомості в осіб із РС у ВІТ замість шкали ком Глазго (GCS) (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*).

FOUR менш чутлива, ніж CRS-R, проте є зручнішою для частого оцінювання клініцистами та медсестрами у ВІТ за умов, коли час нерідко обмежений, а пацієнти інтубовані [61, 63]. На відміну від GCS, FOUR включає оцінку рухів очей, що зменшує ймовірність неправильної діагностики синдрому «замкненої всередині людини» та СМС і дозволяє точніше розрізняти пацієнтів у комі й тих, що виходять з цього стану [61-63, 67].

Рекомендація 7. Пропонується розглядати можливість застосовувати переглянуту шкалу коми й ноцицепції (NCS-R) для регулярного моніторингу ознак дискомфорту (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Лікарі та медперсонал повинні проводити скринінг на наявність ознак дискомфорту як під час маніпуляцій / шоденого догляду, так і коли хворий перебуває у стані спокою [84, 88]. Однак слід мати на увазі, що використання NCS-R значною мірою залежить від рухових можливостей, збереженої сенсорної функції та того, чи інтубований пацієнт [86].

Рекомендація 8. Недоцільно застосовувати метод оцінки сплутаності свідомості у пацієнтів, які перебувають у ВІТ (SAM-ICU) (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Вважається, що для осіб із тяжким пошкодженням мозку, що класифікований як делірій, кориснішим буде детальне неврологічне обстеження із застосуванням CRS-R. Важливо пам'ятати про можливість спрощення (наприклад, категоризацію всіх хворих як таких, що перебувають у стані свідомості, делірію чи коми).

Дослідження із застосуванням функціональної нейровізуалізації

Рекомендації 1-3 співвідносяться із застосуванням ПЕТ та фМРТ у стані спокою, рекомендації 4-6 стосуються пасивних та активних парадигм фМРТ. Для остаточного аналізу було включено 44 публікації [20, 36, 40-42, 48, 54, 93-128].

Рекомендація 1. ПЕТ із застосуванням фтордезоксиглюкози у стані спокою може розглядатися як частина мультимодальної оцінки стану пацієнтів у непритомному стані (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*). Сучасні дані свідчать, що ПЕТ у стані спокою має високу чутливість та специфічність для диференціації між VS/UWS та СМС [20, 41, 54, 93, 94]. Необхідно забезпечити високі технічні стандарти, виключити модифікувальні фактори (наприклад, цукровий діабет, епілепсія) та забезпечити достатню активізацію хворого під час ін'єкції індикатора.

Рекомендація 2. Якщо показано стандартну клінічну (структурну) МРТ, пропонується додати послідовне проведення фМРТ у стані спокою як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Виконання фМРТ у стані спокою також може надати цінну інформацію щодо пацієнтів під дією седативних препаратів, але артефакти седатії та руху можуть впливати на результати [129].

Рекомендація 3. Як зазначено у Рекомендації 2, слід додавати послідовне проведення фМРТ у стані спокою до мультимодальної оцінки, коли показано проведення стандартної (структурної) МРТ. Однак мережа пасивного режиму роботи мозку – це лише одна з кількох мереж для проведення фМРТ у стані спокою, які можуть бути використані для доповнення поведінкової оцінки в осіб із РС (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Інші мережі, які слід брати до уваги, включають слухову, видільну, виконавчу та лобово-тім'яну.

Рекомендація 4. Враховуючи незначний ефект та гетерогенність підходів, пропонується використовувати лише методи фМРТ пасивного режиму роботи мозку в протоколах досліджень (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Рекомендація 5. Пропонується розглядати методи фМРТ в активному режимі роботи мозку як частину мультимодальної оцінки стану пацієнтів, які не реагують на команди, що віддають під час огляду біля ліжка (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи проведення фМРТ у режимі активної роботи мозку дозволяють ідентифікувати конкретну і важливу групу пацієнтів, які можуть виконувати команди незважаючи на те, що зовсім не реагують на них при обстеженні біля ліжка (когнітивно-рухова дисоціація). Слід пам'ятати, що седативний ефект та когнітивні порушення, такі як розлади мови, можуть спотворити результати, і, що важливо, відсутність реагування на команди не є доказом відсутності свідомості.

З цього випливає, що фМРТ у режимі активної роботи мозку має високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення «прихованої свідомості».

Рекомендація 6. Пропонується використовувати виразні подразники для обстеження пацієнтів із РС за допомогою фМРТ (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи на основі ЕЕГ, включно із ТМС-ЕЕГ та застосуванням викликаних потенціалів

Рекомендації 1-3 стосуються стандартної ЕЕГ (стан спокою), 4-6 – підходів до оцінки свідомості, зокрема ЕЕГ високої шільності, ТМС-ЕЕГ та застосування викликаних потенціалів. До остаточного аналізу було включено 30 публікацій [37-39, 41, 43, 54, 119, 127, 130-151].

Рекомендація 1. Візуальний аналіз результатів клінічної стандартної ЕЕГ, імовірно, дозволяє з високою специфічністю, але низькою чутливістю виявляти осіб зі збереженою свідомістю (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*) [119, 130].

Стандартна ЕЕГ доповнює поведінкову та нейровізуальну оцінку РС. Дуже важливо виключити безсудомний епілептичний статус. Слід зробити акцент на аналізі фонової активності ЕЕГ та реакції ЕЕГ на зовнішні подразники. Реактивний задній α -ритм під час неспання, найімовірніше, включає VS/UWS і асоційований зі сприятливим наслідком [152]. Результат у вигляді ізольовані до достатнього технічного стандарту ЕЕГ у неседованого пацієнта несумісний зі збереженою свідомістю.

Рекомендація 2. Невізуальний (тобто числовий) аналіз стандартної ЕЕГ поки недоцільно застосовувати для диференціації між VS/UWS та СМС (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Однак нещодавнє дослідження з використанням методів комп'ютерного осмислення показало, що подібне представлення діагнозу може бути здійснене за умови зменшення кількості датчиків ЕЕГ від високої (256 електродів) до низької шільності (16 електродів) [45].

Рекомендація 3. Пропонується використовувати ЕЕГ під час сну для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низька рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Наявність фази повільного сну (без швидких рухів очей – поп-REM, 3-ї стадії; відносний ризик [BP] 5,90; 95% довірчий інтервал [ДІ] 2,32-15,01) або фази швидкого сну (BP 4,34; 95% ДІ 2,11-8,90), можливо, сприяє більш точній диференціації між VS/UWS та СМС, ніж «сонні веретена» (BP 1,78; 95% ДІ 1,33-2,39). Аналіз даних ЕЕГ сну за допомогою методів комп'ютерного осмислення може забезпечити додаткову діагностичну точність [154].

Рекомендація 4. Можливо розглянути застосування кількісного аналізу ЕЕГ високої шільності для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

ЕЕГ високої шільності, імовірно, відіграватиме у майбутньому важливішу роль для диференціації між VS/UWS та СМС. Комп'ютерне осмислення і подібні алгоритми аналізу видаються перспективними [155, 156]. Застосування активної парадигми з ЕЕГ високої шільності (та, зокрема, низької) дозволяють визначити конкретну групу пацієнтів, які можуть реагувати на команди, хоча при обстеженні біля ліжка реакція відсутня (тобто за когнітивно-рухової дисоціації) [38, 48].

Парадигми ЕЕГ високої шільності мають високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення прихованої свідомості. Однак статистичний аналіз є складним завданням, а докази валідності – визначальними [157, 158]. Для майбутніх досліджень ЕЕГ високої шільності рекомендовано вдосконалити парадигми свідомості та методи аналізу, включно з оптимізацією статистичного аналізу, а не збільшення кількості електродів ЕЕГ.

Рекомендація 5. Когнітивні викликані потенціали для диференціації між VS/UWS та СМС можна розглядати як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Викликані потенціали Р300, імовірно, дозволяють краще розрізнити VS/UWS та СМС, ніж негативна неузгодженість. Чутливість до всіх когнітивних викликаних потенціалів є низькою навіть у здорових суб'єктів [37, 39, 136-145, 158, 159]. На додаток до візуального аналізу, оцінка цих потенціалів повинна включати статистичний аналіз, а можливо, й комп'ютерне осмислення та подібні алгоритми.

Рекомендація 6. Пропонується розглядати застосування ТМС-ЕЕГ для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Сучасні дані свідчать, що ТМС-ЕЕГ має високу чутливість і специфічність для диференціації між VS/UWS і СМС та, імовірно, відіграватиме важливішу роль у майбутньому [54, 147-151].

Обговорення

Докази на підтвердження класифікації коми та тривалого РС є поки що досить обмеженими, але їхня кількість зростає. Важливо зазначити, що недорогі та прості у застосуванні методи обстеження біля ліжка пацієнта можуть чинити негайний клінічний вплив. Деякі з них були висвітлені, включно з важливістю відстеження довільних рухів очей за допомогою

дзеркала (за потреби після пасивного відкриття очей екзамінатором). Слід покладатися на багаторазові, а не поодинокі клінічні оцінки (переважно за допомогою CRS-R), надавати перевагу шкалі FOUR перед GCS за гострих станів, застосовувати візуальний аналіз стандартної ЕЕГ, зокрема пошук швидких та повільних хвиль сну.

Є безліч інших клінічних маркерів обстеження біля ліжка, які не були розглянуті через брак достатньої кількості даних, але які видаються перспективними [12, 28, 68, 70, 162-167]:

- дослідження спиритиву відкривання очей;
- реагування на команди після автоматизованої папілометрії;
- кількісна оцінка візуального відстеження;
- стандартизований рейтинг спонтанної рухової поведінки;
- можливість перальоного подання;
- свідчення щодо циркадних ритмів;
- використання вегетативних реакцій, таких як посилене слиновиділення з помітними подразниками, модуляція серцевого циклу;
- свідчення про спостереження, зроблені молодшим медперсоналом.

На відміну від методів клінічного обстеження біля ліжка пацієнта, парадигми оцінки свідомості, що включають ЕЕГ високої шільності, ПЕТ та фМРТ, є складними з точки зору логіки й потребують значної технологічної та обчислювальної експертизи. Однак вони дозволяють уточнити оцінку свідомості та кортикальної функції вищого порядку. Тому мультимодальне оцінювання на основі методів ЕЕГ (зокрема ТМС-ЕЕГ) і нейровізуалізації корисне для виявлення «прихованої свідомості» за її наявності та уникнення помилкового діагностування у хворих без реакцій на команди чи інших ознак свідомості при обстеженні біля ліжка. Проте майже всі дані надходять з обсерваційних одноцентрових досліджень із добре відомими помилками оцінювання, зумовленими суб'єктивними факторами, як-от слабка потужність, випадковості вибірки та участь пацієнтів у кількох дослідженнях.

Тому необхідна співпраця між центрами, і ключовим питанням є зовнішнє підтвердження парадигм свідомості, отриманих з одноцентрових досліджень із застосуванням фМРТ, ПЕТ та ЕЕГ [42, 44, 45]. За відсутності золотого стандарту класифікації свідомості точні оцінки чутливості та специфічності активних, пасивних і спокійних парадигм на основі ЕЕГ та нейровізуалізації неможливі. Це невід'ємна проблема дослідження свідомості. Наприклад, пацієнта, який клінічно не реагує, але здатний виконувати команди під час проведення фМРТ, слід вважати таким, що є у свідомості, а не «помилково позитивним». Серійні оцінки можуть збільшити діагностичну значимість та виявлення ознак свідомості за використанням фМРТ/ПЕТ та ЕЕГ у хворих, в яких спочатку не було таких ознак [138, 146, 149].

Нещодавні рекомендації Американської академії неврології (AAN) 2018 р. щодо РС були зосереджені на діагностиці, природному анамнезі, прогнозі та лікуванні тривалого РС (тобто принаймні 28 днів після травми головного мозку) [168]. У настанові наголошено на необхідності ретельних і багаторазових мультимодальних оцінок для підтвердження збереженої свідомості у пацієнтів із РС. Окрім того, до них включені рекомендації щодо коми та гострого РС (тобто <28 днів після травми головного мозку), а за свідченням багатонаціональної робочої групи (яка представляє 10 європейських країн), діагностичні процедури та наукові стандарти в різних країнах суттєво відрізняються [169]. Однак слід мати на увазі, що наукова література з питань РС завжди базується на результатах дуже обмеженої кількості клінічних груп, тому перевернення даних пацієнтів, залучених до різних досліджень, часто не вдається уникнути.

Безумовно, необхідні додаткові, незалежні та методологічно надійні багаточентрові дослідження. Автори сподіваються, що дані рекомендації можуть послужити відправною точкою для вдосконалення та обміну діагностичними методологіями і практичним досвідом серед європейських країн. Варто зазначити, що важливо заохочувати мережеву співпрацю для підтримки та поширення застосування трудомістких технологій (наприклад, централізованого аналізу даних ЕЕГ, фМРТ та ПЕТ) як для клінічних, так і дослідницьких цілей.

Висновки

Насамкінець автори зазначають, що стандартизовані клінічні шкали оцінювання, такі як CRS-R і FOUR, що включають ретельну перевірку довільних рухів очей, методи на основі ЕЕГ та функціональну нейровізуалізацію (фМРТ, ПЕТ), повинні бути інтегровані до комплексного еталонного стандарту. Це означає, що у кожного конкретного пацієнта потрібно визначити рівень свідомості, що є найвищим при виявленні будь-якого із трьох підходів – клінічного, ЕЕГ, нейровізуалізації.

Підготував Роман Долінський

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.ean.org

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

