



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Спецвипуск «Інсульт»
Додаток до № 1 (52), 2020 р.
15 000 примірників*

Первинна профілактика
серцево-судинних
захворювань: клінічні
рекомендації 2019 року

Читайте на сторінці 11

Протокол відкритого
багатоцентрового
дослідження «випадок –
контроль» щодо безпеки
та ефективності
використання едаравону
(Ксаврон®) у гострому
періоді ішемічного інсульту
в умовах реальної клінічної
практики

С.П. Московко та співавт.

Читайте на сторінці 15

Хірургічні методи лікування
інсультів: коли та як саме
їх застосовувати?

В.І. Смоланка

Читайте на сторінці 17

Профілактика інсульту
при фібриляції передсердь:
майстер-клас щодо ведення
пацієнта

Читайте на сторінці 19

Оновлені канадські
рекомендації з найкращої
практики при інсульті:
емоційні та когнітивні
порушення, стомлюваність
у післяінсультному періоді

Читайте на сторінці 26

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант¹

ЕНЕРГІЯ
ЖИТТЯ

- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції²
- Для терапії діабетичної полінейропатії²
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)²



Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (AKTOVEGIN®).
Склад: діюча речовина: Розчин для ін'єкцій – 1 мл препарату містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; Таблетки – 1 таблетка містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Розчин для ін'єкцій. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, опігурия, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактичних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілатоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задуди; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchtmayer F., Pleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Золофт®

оригінальний сертралін

Використовуйте переваги Золофту
у лікуванні тривожно-депресивних розладів:

1. Добре переноситься пацієнтами, у тому числі і з кардіальною патологією¹
2. Ефективність Золофту в умовах клінічної практики перевищує ефективність за даними клінічних досліджень²
3. Легкий режим дозування – один раз на добу



Література: 1. Glassman A., O'Connor C., Califf R., Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. JAMA, August 14, 2002–Vol 288, № 6: 701-709.

2. Lydiard R., Perera P., Batzar E., et al. From the Bench to the trench: A comparison of Sertraline treatment of Major Depression in Clinical research Patient Sample. Clin Psychiatry 1:5, October 1999. p. 154-162.

Золофт® (сертралін) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування: Великі депресивні епізоди, запобігання рецидиву великих депресивних епізодів, панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії, обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей 6–17 років, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Спосіб застосування та дози:** Сертралін приймати 1 раз на добу (вранці або ввечері). Таблетки сертраліну можна приймати незалежно від вживання їжі. Лікування депресії та ОКР слід розпочинати з дози 50 мг/добу; панічних розладів, ПТСР та соціального тривожного розладу – з 25 мг/добу, через 1 тиждень підвищуючи до 50 мг 1 раз на добу. Підлітки віком 13–17 років з ОКР: початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу. Діти віком 6–12 років: початкова доза становить 25 мг 1 раз на добу. Через 1 тиждень дозу можна збільшити до 50 мг 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Протипоказане одночасне застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) незворотної дії у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому з проявами таких симптомів як збудження, тремор та гіпертермія. Розпочинати терапію сертраліном не можна щонайменше протягом 14 днів після припинення курсу лікування інгібітором МАО незворотної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібітором МАО незворотної дії. Протипоказане одночасне застосування сертраліну та пімозиду. **Побічна дія:** Найчастішими проявами побічної дії були: фарингіт, зниження апетиту, посилення апетиту, безсоння, депресія, деперсоналізація, нічні жахи, відчуття тривожності, збудження, нервозність, зниження лібідо, бруксизм, запаморочення, сонливість, головний біль, парестезії, тремор, гіпертонус, дисгевзія, порушення уваги, порушення зору, дзвін у вухах, відчуття серцебиття, припливи, позіхання, діарея, нудота, сухість у роті, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, висипання, гіпергідроз, порушення еякуляції, підвищена втомлюваність (більш детально – див. інструкцію). **Особливості застосування:** Одночасне застосування сертраліну та інших засобів, що посилюють ефект серотонінергічної нейротрансмісії, таких як амфетаміни, триптофан, фенфлурамін, 5-НТ-агоністи чи рослинні препарати, препарати звіробію (*Hypericum perforatum*), слід проводити з обережністю, і такої комбінованої терапії слід (у разі можливості) уникати. Повідомлялося про розвиток синдромів, що можуть бути небезпечними для життя, таких як серотоніновий синдром чи зловиясний нейрорептичний синдром (більш детально – див. інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Протипоказане застосування сертраліну разом з інгібіторами МАО незворотної дії, селективними МАО інгібіторами зворотної дії, неселективними інгібіторами МАО зворотної дії, пімозидом. Не рекомендується одночасне застосування з засобами, які пригнічують ЦНС, алкоголем, іншими серотонінергічними лікарськими засобами (більш детально – див. інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Сертралін є потужним та специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну (5-HT) in vitro, яке в організмі тварин призводить до потенціювання ефектів 5-HT. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № UA/7475/01/01 від 13.12.2017 р., зі змінами від 22.02.2019 р.



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

Ефективна і безпечна терапія постінсультної депресії

Захворюваність на постінсультну депресію як найважливіший предиктор поганого відновлення повсякденної активності та зниження якості життя пацієнтів у світі залишається надвисокою. Депресія може мати множинні й тяжкі наслідки для лікування та реабілітації хворих після інсульту. До вашої уваги представлено огляд статті R. Feng et al., опублікованої в журналі Medicine (Baltimore) (2018; 97 (49): e13453), де викладено результати метааналізу даних щодо ефективності антидепресанту сертраліну для лікування депресії у пацієнтів, які перенесли інсульт.

У світі рівень захворюваності на постінсультну депресію є дуже високим (Hackett, Pickles, 2015; Ayerbe et al., 2013; Arseniou et al., 2011). Згідно з даними метааналізу R.A. De et al. (2014), який включав 61 когортне дослідження за участю 25 488 пацієнтів, депресія розвивалася у 31% випадків упродовж п'яти років після інсульту.

Постінсультна депресія значно погіршує когнітивні функції та повсякденну активність таких хворих, утруднює їхнє видужання і збільшує тягар для доглядальників (Ayerbe et al., 2013). Етіологічні механізми зазначених депресивних розладів (наприклад, психологічні, соціальні та біологічні чинники) допоки залишаються нез'ясованими (Hackett et al., 2005).

Сертралін як препарат групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) виявився ефективним для лікування постінсультної депресії. Попри те, що у дослідженні V. Murray et al. (2005) лікування сертраліном не було асоційоване зі статистично значущим поліпшенням при епізодах як великої, так і малої депресії, в інших роботах спостерігалися позитивні ефекти препарату (Spalletta, Caltagirone, 2003; Guo et al., 2009).

Як зазначають автори R. Feng et al., використанню СІЗЗС для лікування постінсультної депресії було присвячено декілька систематичних оглядів, але їхні результати неможливо об'єднати через значну неоднорідність застосованих методів (Bhogal et al., 2010; Xu et al., 2016; Robinson, Jorge, 2016; Yi et al., 2010;

Salter et al., 2013). Дані дослідження S.K. Bhogal et al. (2010) свідчать про те, що СІЗЗС можуть зменшувати ознаки постінсультної депресії. Дотепер не отримано належних доказів для підтвердження ефективності сертраліну при лікуванні постінсультної депресії. Автори наголошують на тому, що їм не вдалося знайти відповідні публікації з даними про зменшення неврологічного дефіциту та повсякденної активності внаслідок застосування згаданого препарату.

Метою представленого метааналізу, до якого увійшли результати всіх рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і випробувань із самоконтролем, стала оцінка ефективності сертраліну в лікуванні постінсультної депресії.

Матеріали та методи дослідження
Джерела даних і стратегія пошуку

Вчені проаналізували матеріали з Американської національної бібліотеки медичної літератури Medline. Були використані бази даних PubMed, Embase, Scopus, ClinicalTrials.gov, Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань, CNKI, Wan fang та VIP.

Критерії відбору та оцінювання результатів

До наведеного аналізу увійшли дані РКД та випробування із самоконтролем, у яких пацієнти на початковому рівні мали клінічний діагноз інсульту, учасники контрольних груп отримували стандартну терапію або плацебо,

а експериментальних — сертралін у будь-яких дозуваннях та формах.

До первинних результатів метааналізу були включені: показники визначення ступеня депресії, переважно за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAMD); аналіз захворюваності на постінсультну депресію.

До вторинних результатів увійшли:

- 1. Повсякденна активність, яку оцінювали за:
 - індексом Бартела (БІ) (Mahoney, Barthel, 1965);
 - шкалою функціональної незалежності (FIM) (Mcpherson et al., 1996);
 - шкалою самопочуття Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (Heun et al., 2010);
 - коротким 36-позиційним опитувальником з оцінювання стану здоров'я (SF-36) (Ware et al., 1993).
- 2. Неврологічний дефіцит, який визначали за:
 - скандинавською шкалою інсульту (SSS) (Aberg et al., 1985);
 - шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) (Brott et al., 1989).
- 3. Несприятливі ефекти, які встановлювали за:
 - стандартною міжнародною шкалою оцінювання несприятливих ефектів (TESS);
 - шкалою оцінки побічних ефектів від Комітету із клінічних досліджень (UKU);
 - частотою побічних ефектів.

Отримання даних та аналіз якості

На першому етапі аналізу визначали авторів, рік публікації,

географічну локалізацію дослідження, джерела фінансування, дизайн (про- чи ретроспективне, рандомізоване або спостережне, наявність і тип контролю, сліпе чи відкрите), популяцію, розмір вибірки, тривалість подальшого спостереження, застосовані антидепресанти (дозування, тривалість, час приймання) та результати.

На другому етапі незалежно вивчали якість випробувань: рандомізацію; засліплення, приховування розподілу; опис учасників; узгодженість показників на вихідному рівні; надійність оцінювання даних.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення RevMan 5.3 (Копенгаген: Північний кокранівський центр, 2014). Безперервні змінні описували зваженими різницями середніх (ЗРС) із 95% довірчими інтервалами (ДІ), а відносний ризик (ВР) використовували для опису категоріальних даних із 95% ДІ. Як порогове значення для статистичної значущості брали $p < 0,05$. Статистичну неоднорідність досліджень оцінювали за індексом гетерогенності (ІГ) (Higgins, Green, 2011). Зокрема, за показників $ІГ > 50\%$ або $p < 0,10$ використовували модель із випадковими ефектами для обчислення об'єднаних оцінок, а в інших — модель із фіксованим ефектом.

Підгрупи розподілили за такими принципами:

- учасники з/без депресії на момент включення;
- середній вік > 70 або < 70 років;
- співвідношення статей (чоловіки/жінки > 1 та чоловіки/жінки < 1);
- тип контролю (РКД порівняно з дослідженнями із самоконтролем).

Продовження на стор. 7

Таблиця. Порівняння бальних оцінок депресії наприкінці лікування									
Дослідження або підгрупа	Експериментальна група			Контрольна група			Середня різниця		
	Середнє значення	SD	Загалом	Середнє значення	SD	Загалом	Зважена, %	ІЗ, МВЕ, 95% ДІ	
Cao, 2003	13,8	1,7	50	23,6	2,6	52	18,8	-9,80 (від -10,65 до 8,95)	
Guo, 2009	14,82	8,05	40	17,61	8	40	13,1	-2,79 (від -6,31 до 0,73)	
Murray, 2005	11,5	10,5	41	12,6	8,9	35	11,2	-1,10 (від -5,46 до 3,26)	
Murray, 2005	8,4	7,3	21	11,1	8,1	26	11,1	-2,70 (від -7,11 до 1,71)	
Spalletta, 2003	13,2	7,1	20	21,7	5,8	20	11,9	-8,50 (від -12,52 до 4,48)	
Tain, 2016	6,3	3,5	35	13,7	3,7	35	17,4	-7,40 (від -9,09 до 5,71)	
Xie, 2005	30,9	7,1	65	39,7	5,3	65	16,4	-8,80 (від -10,95 до 6,65)	
Загалом (95% ДІ)			272			273	100,0	-6,38 (від -8,63 до 4,14)	
Гетерогенність: $Tau^2 = 6,78$; $\chi^2 = 38,34$; $df = 6$ ($p < 0,00001$); $F = 84\%$. Перевірка загального ефекту: $Z = 5,57$ ($p < 0,00001$); переваги (групи терапії сертраліном і контролю). Примітки: SD – стандартне відхилення; ІЗ – інтервально змінна; МВЕ – модель випадкових ефектів; Tau^2 – показник дисперсії між дослідженнями; χ^2 – критерій узгодженості; F – F-критерій Фішера; Z – Z-критерій Фішера.									-20 -10 0 10 20 Експериментальна група Контрольна група

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

М.М. Прокопів¹, Л.М. Трепет², Г.С. Трепет¹, О.Ю. Єльська².¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; ² Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Надання невідкладної медичної допомоги хворим на мозковий інсульт: клінічна ефективність тромболітичної терапії та біофлавоноїду кверцетину при гострому ішемічному інсульті

Через високу частоту й значущі показники інвалідизації та смертності проблема мозкового інсульту (МІ) є однією з найактуальніших в ангіоневрології. Щорічно у США реєструється >800 тис. МІ, у країнах об'єднаної Європи – 1,75 млн [37]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, МІ щороку вражає ~20 млн осіб у світі, з яких 5 млн помирають, а близько третини потребують сторонньої допомоги через інвалідизацію [22].

Поширеність МІ зростає переважно у країнах, що розвиваються [31]. Станом на 2030 р. прогнозується збільшення кількості випадків МІ та пов'язаної з ними летальності до 23 і 7,8 млн відповідно. Це значною мірою зумовлено старінням населення та зростанням поширеності в популяції таких васкулярних факторів ризику МІ, як атеросклероз судин, артеріальна гіпертензія (АГ), гіподинамія, ожиріння, куріння тощо. В Україні реєструється близько 100 тис. МІ на рік, серед яких 40 тис. є летальними. У структурі МІ переважають ішемічні порушення мозкового кровообігу. За даними міжнародних мультицентрових досліджень, співвідношення частоти ішемічних (ІМІ) та геморагічних МІ у європейських країнах становить 7:1, а в Україні – 4:1, що вказує на високу смертність (переважно від геморагічного МІ).

За даними Київського міського наукового інформаційно-аналітичного центру медичної статистики, 2018 р. у неврологічних стаціонарах міста було проліковано 7592 пацієнти з інсультами. Серед них ішемічних інсультів було 6728 випадків (88,6%), геморагічних – 831 (10,9%) та неуточнених – 33 (0,4%). У Києві збільшується кількість повторних інсультів, тоді як первинних – зменшується. Так, у 2018 р. частка первинних інсультів складала 3373 випадки, тобто 44,4% від загального числа порівняно з 4753 (65,5%) у 2017 р. Також у 2018 р. захворюваність на інсульт на 10 тис. населення становила 14,39, де відхилення від показника до минулого року було -29,26%. У 2016 р. летальність унаслідок ІМІ в Києві складала 15,7%, геморагічного інсульту – 39,74% [18]. Останніми роками частота фатальних наслідків після ІМІ знижується (у 2017 р. – 15,53%, 2018 р. – 14,74%), а після геморагічного МІ залишається високою (у 2014 р. – 41,52%, 2015 р. – 37,56%, 2017 р. – 41,58%, 2018 р. – 40,85%) [15].

Наведені дані свідчать про актуальність проблеми МІ і важливість поліпшення якості медичної допомоги хворим на гострі цереброваскулярні захворювання у м. Києві.

Невідкладна медична допомога хворим на гострий ішемічний інсульт

Сучасна стратегія лікування гострого ішемічного МІ (ГІМІ) передбачає два основні підходи, які діють синергічно:

- відновлення адекватної перфузії ішемізованої тканини головного мозку (ГМ) у межах терапевтичного вікна [28];
- захист нейронів від ушкоджувальної дії ішемічного каскаду (медикаментозна нейропротекція ішемічної напівтіні) [26].

Для відновлення функціонування нейронів у ділянці пенумбри найуспішнішим є відновлення мозкової перфузії за допомогою системного тромболілізу. Це, однак, не розв'язує проблему до кінця. Проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ) із використанням рекомбінантного тканинного плазміногену обмежене 4,5-годинним терапевтичним вікном, необхідністю надійної верифікації тромботичного характеру МІ, жорсткими протипоказаннями до застосування. Тож системний тромболізис отримує невелика кількість хворих на ГІМІ (18-20% осіб із МІ у спеціалізованих інсультних центрах) [38].

Пошук ефективних нейропротекторів для терапії ГІМІ триває. До препаратів нового покоління з помірно гальмівним впливом на активність катаболічних ферментів, тобто засобів із мембранопротекторними і антиоксидантними властивостями належить **біофлавоноїд кверцетин**.

Мішені впливу препарату на ІМІ різні [3, 8, 10, 34]:

- гальмування активності та експресії катаболічних прооксидантних і протеолітичних ферментів, інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти й синтезу лейкотрієнів;

- регуляція (пригнічення/стимуляція) активності ферментів фосфоліпази С, протейнінази С;

- запобігання біотрансформації фосфатидилінозиту, часткове відновлення його рівня;

- вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів, гальмування продукції вільних радикалів кисню, підвищення системи антиоксидантного захисту нейронів.

Застосування кверцетину зумовлює стабілізацію клітинних біомембран, антиоксидантний і протизапальний ефект. Препарат сповільнює апоптозну дію: поліпшує мікроциркуляцію, запобігає тромбоутворенню.

Відкрите рандомізоване клінічне дослідження за участю 186 пацієнтів показало, що використання внутрішньовенної (в/в) форми кверцетину порівняно зі стандартною терапією сприяло достовірному відновленню втрачених неврологічних функцій за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) уже на 6-й день ($p<0,05$) із наступним регресом неврологічного дефіциту на 11-ту і 21-шу добу спостереження. Відновлення функціональної спроможності – 0-2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна для оцінки ступеня інвалідизації (мШР) – зареєстроване у 82,9% осіб, які отримували кверцетин (77,8% у групі контролю). Аналіз функціональної незалежності за індексом Бартела (ІБ) для характеристики соціальної дезадаптації пацієнта показав, що на 90-ту добу в групі кверцетину виявили більш значуще зростання частки хворих, що не потребували сторонньої допомоги у повсякденному житті, ніж за стандартної терапії (43,9 і 27,8% відповідно) [3, 14, 16].

Метою роботи була оцінка безпеки та ефективності системного тромболілізу, а також клінічного ефекту біофлавоноїду кверцетину (препарату Корвітин) у лікуванні ГІМІ, темпів відновлення втрачених неврологічних функцій, якості життя пацієнтів і наслідків МІ в коротко-, довгостроковий та віддалений (10 років) періоди проспективного спостереження.

Матеріали й методи дослідження

Аналітичний огляд системи надання невідкладної медичної допомоги пацієнтам із ГІМІ проведений із використанням рекомендацій Європейської організації з вивчення інсульту (ESO, 2008), Американської асоціації інсульту (ASA, 2010), а також на підставі Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на ІМІ (2012), Наказів про організацію медичної допомоги дорослому населенню Департаменту охорони здоров'я КМДА (2018, 2019).

Усі клініко-неврологічні та нейровізуалізаційні обстеження 102 хворих на ГІМІ проведені у відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Залежно від застосованої терапії пацієнти були рандомізовані на дві групи:

- I – 25 пацієнтів (15 чол. і 10 жін.) віком 42-80 років (середній вік – $61,7 \pm 1,8$ року), які отримували в/в рекомбінантний людський активатор плазміногену тканинного типу (альтеплаза) – препарат Актилізе;

- II – 41 хворий (21 чол. і 20 жін.) віком 44-63 роки (середній вік – $55,1 \pm 5,3$ року), якому призначали в/в водорозчинну форму кверцетину додатково до стандартної терапії.

До контрольної групи увійшли 36 пацієнтів (19 чол. і 17 жін.) віком 40-64 роки (середній вік – $54,2 \pm 5,5$ року), які отримували лише стандартну терапію.

Критерії включення до I групи: вік до 80 років; діагноз ГІМІ, верифікований за даними комп'ютерної (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ); тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS – 5-20 балів; рандомізація в межах

$\leq 4,5$ год після появи перших симптомів МІ. Окрім того, враховували відомі протипоказання та інформовану згоду пацієнтів/родичів на виконання ТЛТ.

Критерії включення до II та контрольної груп: ІМІ середньої тяжкості та тяжкий; об'єм неврологічного дефіциту за NIHSS – 9-16 балів; рандомізація в межах 5-11 год після перших проявів МІ.

У хворих I групи оцінку неврологічного дефіциту за NIHSS виконували при рандомізації, під час проведення ТЛТ, а потім кожну годину протягом першої доби. У пацієнтів контролювали артеріальний тиск (АТ), а надалі аналізували неврологічний дефіцит за NIHSS на 2, 6, 14 та 21-шу добу (після закінчення лікування). Довгострокові наслідки вивчали через три місяці після проведеної ТЛТ.

У пацієнтів II та контрольної груп неврологічний дефіцит за NIHSS також оцінювали при рандомізації, на 6, 11 та 21-шу добу (після закінчення лікування). Довгострокові наслідки аналізували на 90-ту добу та через один рік, віддалені – після 10 років проспективного спостереження.

Обстеження всіх хворих включало оцінку суб'єктивних даних, неврологічного статусу за NIHSS та мШР, ІБ, а також комбінацій показників NIHSS і мШР та ІБ. Функціональний стан магістральних екстра- та інтракраніальних артерій досліджували за стандартними методиками транскраніальної доплерографії і триплексного доплерівського сканування (Ultima «Радомір» (L=5-10/40Е; p=2-3/20Е). Локалізацію та розмір інфарктного вогнища верифікували методом КТ/МРТ за напруги поля 1,5 Тл у стандартних T1-, T2-режимах до рандомізації та в динаміці за потреби. В усіх пацієнтів проводили моніторинг АТ, кардіологічне обстеження з використанням 12-канальної електрокардіографії.

Пацієнтам I групи виконували системну ТЛТ альтеплазою в рекомендованій дозі (0,9 мг/кг маси тіла) з дотриманням усіх вимог: 10% дози вводили болюсно, решту – за допомогою інфузомату. Хворі II групи отримували водорозчинну форму кверцетину по 7-10,5 г на курс лікування протягом 10 днів за розробленою схемою у поєднанні зі стандартною терапією [3]. Пацієнтам групи контролю призначали лише стандартне лікування, яке включало: ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 325 мг перорально в перші дні, а потім по 100 мг/добу, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокатори, 0,9% ізотонічний розчин хлориду натрію. В амбулаторний період пацієнти отримували препарати АСК, статини, гіпотензивні засоби у підтримувальних дозах. Ефективність лікування оцінювали за рівнем відновлення втрачених неврологічних функцій відповідно до NIHSS та динамікою інвалідизації за мШР у балах: сприятливий результат – 0-2, несприятливий – 3-5, смерть – 6. Ступінь функціональної незалежності вважали мінімальним при оцінці ≥ 95 , помірним – 94-75, виразним – 74-50 балів.

Віддаленими (через 10 років) наслідками лікування вважали гострі церебральні й серцеві події, як-от повторний МІ, інфаркт міокарда, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), фатальні наслідки. У хворих, що вижили, оцінювали: суб'єктивні скарги, самопочуття; супутні захворювання, неврологічний дефіцит, ступінь інвалідизації та функціональної спроможності (за мШР та ІБ); функціональні обов'язки на роботі (у працюючих) або в домашніх умовах; можливість самостійної ходьби або з використанням допоміжних засобів (палички, ходунки), ведення домашнього господарства. У випадках смерті з'ясовували причини.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили із застосуванням непараметричних тестів і програм Microsoft Office Excel 2007, SPSS Statistics 170 та Stata 10. Порівняння динаміки неврологічного дефіциту виконували за допомогою критерію Вілкоксона: статистично значущою вважали різницю при $p<0,05$.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Результати дослідження та обговорення Неврологічний і функціональний аналіз ефективності системного тромболітизму та оцінка наслідків ТЛТ

У відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва проведено системний тромболізис 25 хворим із ГІМІ (І група), оцінено неврологічні/функціональні результати лікування, а саме їхні коротко- та довгострокові наслідки. Тяжкість неврологічного дефіциту в обстежених пацієнтів за NIHSS варіювала від 5 до 20 балів: у трьох діагностували легкий ступінь тяжкості, в 11 – середній, ще в 11 – тяжкий МІ. У 8 із 11 осіб із тяжким МІ оцінка за NIHSS становила 18–20 балів. Вихідний рівень неврологічного дефіциту за NIHSS у середньому склав $16,3 \pm 2,0$ бала (тяжкий МІ). У 24 хворих верифікували півкульний ІМІ і лише в одного ішемічне вогнище локалізувалося у ділянці варолієвого мосту.

Із васкулярних факторів ризику розвитку МІ в усіх 25 хворих реєстрували АГ (лише 12 приймали гіпотензивні засоби), у 22 (80%) – гіперліпідемію та ішемічну хворобу серця, у 6 (24%) – миготливу аритмію, у 5 (20%) – цукровий діабет, у 6 (24%) – ТІА в анамнезі, у 3 (12%) – надлишкову масу тіла, у 6 (24%) – тютюнокуріння. За патогенетичним підтипом у переважної більшості (n=19) виявляли атеротромботичний і у шести – кардіоемболічний підтип ІМІ.

Пацієнтів госпіталізували в перші 1,5–3,5 год після розвитку МІ у межах загальноприйнятого терапевтичного вікна ($\leq 4,5$ год); середнє значення показника «симптом – двері» – 120 хв, «двері – голка» – 30 хв (рекомендований показник – 60 хв) [33]. Усім терміново проводили КТ мозку та лабораторні дослідження. Всі хворі відповідали критеріям ТЛТ, яку здійснювали в умовах палати інтенсивної терапії відділення цереброваскулярної патології. На додачу, був виконаний моніторинг неврологічного та соматичного статусу; контрольну КТ проводили через 24 год. Після тромболітизму впродовж стаціонарного лікування пацієнти отримували АСК чи варфарин / вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти; гіпотензивні засоби, β -адреноблокатори, осмотичні діуретики, сульфат магнію, гіпоглікемічні препарати, статини. Також було проведено ранню медичну реабілітацію, що передбачала лікування положенням, дихальні вправи, лікувальну гімнастику, ранню мобілізацію та сприяння активності щодо самообслуговування, реабілітацію мовних порушень, психоемоційну підтримку, масаж.

Втрачені неврологічні функції краще відновилися у трьох осіб із легким МІ, ніж у пацієнтів з МІ середньої тяжкості. Досить швидко регресували скарги на затерпання в кінцівках, покращилася функція мовлення. Позитивне функціональне поліпшення настало також у двох випадках МІ середньої тяжкості.

На 2-гу добу спостереження загальний неврологічний дефіцит за NIHSS зменшився на 4,3 бала (в середньому становив $12,0 \pm 3,1$ бала; $p < 0,5$). Три пацієнти лишалися в тяжкому стані. В одному випадку було проведено гемікраніотомію, при виписуванні об'єм неврологічного дефіциту регресував з 20 до 17 балів за NIHSS. Ще два перебували у тяжкому стані (неврологічний дефіцит – 20 балів за NIHSS) через реперфузійне ушкодження ішемізованої тканини ГМ.

На 6-ту добу: після ТЛТ середній клінічний бал неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих досліджуваної групи зменшився на 5,9 бала (в середньому $10,4 \pm 3,3$ бала; $p < 0,2$). В одного пацієнта з легким МІ повністю відновилися неврологічні функції. Темп регресу неврологічного дефіциту зростав в осіб із МІ середньої тяжкості, дещо пасивніше – тяжким МІ.

На 7-й день: два пацієнти з тяжким кардіоемболічним підтипом ІМІ (17 балів за NIHSS) раптово померли через ТЕЛА, хоча із 2-го дня після ТЛТ отримували антикоагулянтну терапію.

На 14-й день: у п'яти пацієнтів (3 – з легким МІ, 2 – середньої тяжкості) повністю відновилися неврологічні функції. В інших дев'яти осіб з МІ середньої тяжкості також спостерігали позитивну динаміку. У хворих на тяжкий МІ функції відновлювалися повільніше (4–5 балів за мШР; за NIHSS у середньому $7,2 \pm 1,9$, достовірно знизився на 9,1; $p < 0,01$).

На 21-шу добу: повне функціональне відновлення (0–2 бали за мШР, ≥ 95 – за ІБ) досягнуте у 8 (32%) пацієнтів, помірно (≤ 2 балів за мШР, ≥ 80 – за ІБ) – у 10 (40%), ще у 5 (20%) обстежених залишалася інвалідизація, вони потребували щоденної сторонньої допомоги (4–5 балів за мШР, 30–50 – за ІБ); у 2 (8%) випадках настала рання смерть. Ліпші результати спостерігали після системного тромболітизму в межах 2–3,5 год від початку розвитку перших симптомів МІ. Неврологічні функції відновлювалися активніше в пацієнтів з атеротромботичним підтипом МІ.

На 90-ту добу проспективного спостереження: повне неврологічне/функціональне відновлення у 13 (52,0%) пацієнтів, помірно відновлення функцій – у 6 (24%),

тяжка інвалідизація, залежність від сторонньої допомоги у повсякденному житті у 4 (16%) хворих (4 бали за мШР, < 50 – ІБ). Випадків смерті у віддалений період (після 2 тижнів) не було.

Таким чином, дані аналізу неврологічних/функціональних наслідків ГІМІ свідчать про те, що ТЛТ розширює можливості медикаментозної терапії пацієнтів з ІМІ.

Оцінка ефективності застосування кверцетину в лікуванні ГІМІ та аналіз коротко-, довгострокових і віддалених наслідків

Із 41 хворого ІІ групи 20 призначали 7 г, 21 – 10 г кверцетину на курс лікування (надалі їх аналізували в одній клінічній групі кверцетину). Між хворими, які отримували кверцетин і стандартну терапію, не було статистично значущої різниці за основними демографічними параметрами і васкулярними факторами ризику розвитку МІ.

У 31 (75,6%) хворого діагностували півкульний ІМІ: у 15 (36,6%) вогнище ураження локалізувалося в басейні лівої середньої мозкової артерії (СМА), у 9 (21,9%) – правої СМА, у 7 (17,1%) – в обох півкулях ГМ, у 10 (24,4%) – в судинах вертебробазиллярного басейну. Серед обстежених групи контролю у 27 (75,0%) вогнище ішемії локалізувалося в басейні СМА: лівої – у 13 (36,1%), правої – у 10 (27,8%), в обох півкулях ГМ – у 4 (11,4%), в судинах задньої циркуляції – у 9 (25%). В обох групах переважали хворі з атеротромботичним підтипом ІМІ: ІІ група – 33 (80,5%), контрольна – 19 (80,6%); значно рідше виявляли кардіоемболічний патогенетичний підтип МІ у 8 (19,5%) і 7 (19,4%) обстежених відповідно. Вихідний рівень неврологічного дефіциту за NIHSS у пацієнтів ІІ групи в середньому становив $10,1 \pm 0,14$ бала, у групі контролю – $10,6 \pm 2,0$ бала, що відповідало МІ середньої тяжкості.

Аналіз динаміки середнього показника неврологічного дефіциту за NIHSS на тлі лікування показав значуще (згідно з критерієм Вілкоксона) зменшення середньої суми балів за NIHSS на 6-ту добу в обох групах: у ІІ – до $5,4 \pm 1,74$ бала, у групі контролю – до $7,4 \pm 2,28$ бала ($p < 0,05$). Така тенденція зберігалася на 11-ту добу й досягала максимуму на 21-шу добу. Значуща різниця темпів відновлення неврологічних функцій між цими групами зберігалася. Порівняння регресу неврологічного дефіциту виявило не лише швидше відновлення втрачених функцій у хворих ІІ групи, але й достовірну різницю в об'ємі неврологічного дефіциту за NIHSS між групами з 6-ї по 21-шу добу спостереження. Неврологічний/функціональний результат на 21-шу добу був кращим у хворих ІІ групи ($3,7 \pm 1,75$ бала), ніж контрольної ($4,2 \pm 2,1$ бала).

Проспективне спостереження за хворими на 90-ту добу та через рік не виявило суттєвої різниці у темпах відновлення втрачених неврологічних функцій та середній кількості балів за NIHSS між хворими ІІ і контрольної групи ($p < 0,05$).

До лікування у досліджуваних групах переважали хворі з функціональною неспроможністю (3–5 балів за мШР; середній показник у ІІ групі склав $4,0 \pm 0,65$, контрольній – $3,8 \pm 0,70$). Лікування сприяло значущому зменшенню балів за мШР в обох групах, однак в осіб із фоновою функціональною неспроможністю (4–5 балів за мШР) більш значущим відновлення функцій було на тлі терапії з використанням кверцетину.

Функціональні можливості хворих, оцінені за ІБ, до лікування відповідали дезадаптації середнього ступеня: ІІ група – $53,6 \pm 15,6$ (діапазон – 30–40), контрольна – $55,6 \pm 17,8$ (діапазон – 35–75). На 90-ту добу і через рік у ІІ групі спостерігали значніше зростання частки пацієнтів, які не потребували сторонньої допомоги (≥ 95 балів за ІБ).

Проведений клінічний і статистичний аналіз результатів свідчить про меншу виразність неврологічних порушень і підвищення рівня функціональних можливостей пацієнтів ІІ групи (кверцетину) порівняно із тими, хто отримував стандартну терапію (контролю) на 21-шу добу і особливо – на 90-ту добу та через рік проспективного спостереження. Порівняння ефективності різних методів лікування з огляду на оцінку за NIHSS, мШР, ІБ (глобальний тест) показало, що терапія з використанням кверцетину сприяла поліпшенню відновлення функцій через 90 діб – у 26,8% пацієнтів порівняно з 19,4% групи контролю ($p < 0,05$); відношення шансів (ВШ) $1,3801$; 95% довірчий інтервал (ДІ) $1,10$ – $1,52$.

Оцінка за NIHSS і мШР показала достовірно вищу ефективність лікування у ІІ групі порівняно з контрольною: на 21-шу добу – у 78,2 і 56,1% обстежених, на 90-ту добу – у 84,9 і 75,4%, через рік – у 87,6 і 83,6% відповідно ($p < 0,05$).

Отже, терапія ГІМІ з використанням в/в водорозчинної форми кверцетину протягом перших 12 год після розвитку симптомів збільшує вірогідність відновлення втрачених неврологічних функцій у гострому періоді захворювання, через три місяці й один рік проспективного спостереження.

Повний однорічний протокол обстеження завершили 75 (97,4%) із 77 пацієнтів: в одному випадку (ІІ група) зареєстровано ранню смерть (перші два тижні), ще в одному (група контролю) – на 60-ту добу спостереження.

Через 10 років спостереження було отримано інформацію про 49 пацієнтів (65,3%): 35 (85,4%) ІІ групи і 14 (38,9%) контрольної; серед них живих було 26 і 4, померли – 9 і 10 відповідно. Якщо припустити, що невиявлені пацієнти були живі, то частка фатальних наслідків становила б 21,95% у ІІ групі і 27,8% – у контрольній. Якщо припустити, що всі невиявлені пацієнти померли, то летальність становила б 34,1 і 88,9% відповідно. Отже, в обох випадках показники фатальних наслідків кращі для групи кверцетину. Щодо померлих (9 у ІІ групі і 10 – контрольній, переважно особи чоловічої статі, середній вік – $63,4 \pm 7,4$ і $63,6 \pm 8,3$ року відповідно), протягом періоду спостереження шляхом інтерв'ю у рідних з'ясували причини смерті: розвиток повторного МІ (по шість випадків), інсульт-інфарктна подія (n=1) і ТЕЛА (n=1) у групі традиційної терапії; інші захворювання: пухлина ГМ (n=1) і перелом шийки стегна (n=1) у хворих ІІ групи.

Окрім того, був оцінений клініко-неврологічний і функціональний статус живих пацієнтів у віддалений період. Вихідний рівень неврологічного дефіциту (NIHSS) у 26 пацієнтів ІІ групи в середньому становив $2,1 \pm 1,79$ бала (діапазон – 0–7 балів), контрольної – $3,0 \pm 1,86$ бала (діапазон – 0–7 балів), що відповідало МІ легкого ступеня тяжкості.

Середній бал за мШР на період обстеження у ІІ групі становив $1,5 \pm 1,4$ бала (діапазон – 0–4 бали), у контрольній – $2,2 \pm 1,5$ бала (діапазон – 0–4 бали). До того ж у досліджуваних групах були пацієнти з показниками 0–2 бали за мШР: у ІІ – 22, ще четверо мали 3–4 бали, у контрольній – по два випадки з 0–2 і 3–4 балами.

Результати показали, що застосування в/в форми кверцетину впродовж перших 12 год після розвитку симптомів у пацієнтів із ГІМІ середньої тяжкості й тяжким достовірно збільшує вірогідність повного відновлення втрачених неврологічних функцій як протягом коротко-, так і довгострокового й віддаленого періодів проспективного спостереження.

На наш погляд, такі обнадійливі результати лікування хворих на ГІМІ водорозчинним кверцетином (препаратом Корвітин) досягнуті завдяки широкому спектру його терапевтичної дії на різні патофізіологічні механізми ішемізованого ураження тканини ГМ: стабілізації функції клітинних біомембран; антиоксидантній і протизапальній дії; поліпшенню мікроциркуляції, запобіганню внутрішньосудинному тромбоутворенню завдяки помірній антикоагуляції; забезпеченню нейронального захисту і сповільненню апоптозної дії.

Висновки

Аналіз ефективності тромболітичної терапії пацієнтів із ГІМІ препаратом Актилізе (альтеплаза) показав, що втрачені неврологічні функції активніше відновлювалися протягом перших годин після в/в інфузії та перших двох тижнів спостереження; об'єм неврологічного дефіциту у хворих достовірно знизився. Додатковий аналіз неврологічних/функціональних результатів показав, що терапевтичний ефект після ТЛТ виявився кращим в осіб із МІ легкої та середньої тяжкості; у пацієнтів із неврологічним дефіцитом за NIHSS (17–20 балів) відновлення функцій було незначним, до того ж у двох хворих реперфузія зумовила реперфузійне пошкодження ішемізованої тканини ГМ із фатальним наслідком (рання смерть). Проте на 90-й день проспективного спостереження у 52% хворих мало місце повне, а у 24% – помірно відновлення втрачених неврологічних функцій; у 16% лишалася інвалідизація (4 бали за мШР).

Застосування водорозчинної форми кверцетину (препарату Корвітин) у лікуванні середньотяжкого і тяжкого ГІМІ вже на 6-ту добу спостереження зумовлювало статистично значущу динаміку середнього клінічного бала за NIHSS порівняно із групою стандартної терапії ($5,2 \pm 1,7$ і $7,4 \pm 2,28$ бала відповідно). Тенденція до зменшення неврологічного дефіциту сягала максимальних значень на 21-шу добу стаціонарного лікування; значуща різниця у темпі відновлення неврологічних функцій між групою кверцетину й контролю зберігалася.

На додаток, аналіз довгострокових наслідків лікування ГІМІ на 90-ту добу показав, що терапія з використанням кверцетину сприяла отриманню вищого показника повного відновлення неврологічних функцій у 26,8% пацієнтів порівняно з 19,4% групи стандартної терапії ($p < 0,05$). Віддалений прогноз (через 10 років) був також кращим у хворих, що лікувалися кверцетином.

Таким чином, отримані дані, які ґрунтуються на попередніх і сучасних клінічних спостереженнях, свідчать про ймовірну доцільність застосування препарату кверцетин (Корвітин) у пацієнтів, яким проводитимуть системний тромболізис. Це може значно нівелювати наслідки реперфузійного ушкодження ішемізованої тканини ГМ та поліпшити колатеральний кровообіг.

Список літератури знаходиться в редакції



Ефективна і безпечна терапія постінсультної депресії

Закінчення. Початок на стор. 3

Результати дослідження Вибір та характеристика досліджень

Після проведеного пошуку до підсумкового дослідження було включено 11 публікацій (Murray et al., 2005; Spalletta, Caltagirone, 2003; Guo et al., 2009; Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999; Cao et al., 2003; Tian, 2016; Zifko et al., 2002; Xie et al., 2005; Gao et al., 2014; Almeida et al., 2006). Із них у дев'яти статтях висвітлено дані РКД, у двох — випробування із самоконтролем. До розглянутого метааналізу увійшли дані 1258 учасників: 971 — РКД, 287 — дослідження із самоконтролем. Відповідно до отриманих результатів, чотири з них налічували 36 робіт (Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999; Almeida et al., 2006).

За ступенем епізодів депресії (великого і малого) та тривалістю спостереження (24 і 52 тижні), два дослідження включали по два випробування відповідно (Murray, Arbin, 2005; Almeida et al., 2006). Категорії побічних ефектів були розподілені на 33 види, зокрема 28 — поширених, а п'ять — серйозних негативних явищ, що виникли на тлі лікування.

Первинні результати

Оцінка депресії наприкінці лікування. Було проаналізовано дані шести досліджень, одне з яких — із самоконтролем. Об'єднаний ефект продемонстрував значущу перевагу груп терапії сертраліном перед контрольними (ЗРС -6,38; 95% ДІ від -8,63 до -4,14; $p < 0,001$; ІГ 84%). У таблиці на С. 3 наведене порівняння бальних оцінок депресії наприкінці лікування.

Порівняння підгруп за середнім віком. Для пацієнтів із середнім віком > 70 років статистично значущого ефекту сертраліну не встановлено (ЗРС -4,48; 95% ДІ від -9,78 до 0,83; $p = 0,10$; ІГ 85%). Втім, для хворих із середнім віком < 70 років поліпшення показників при терапії сертраліном було суттєвим порівняно з контрольними групами (ЗРС 7,42; 95% ДІ від 10,01 до -4,84; $p < 0,001$; ІГ 84%). Неоднорідності між групами не виявлено (ІГ 0%).

Порівняння підгруп за співвідношенням статей. На вихідному рівні переваги мали хворі на терапії сертраліном зі співвідношенням чоловіки/жінки > 1 (ЗРС 7,42; 95% ДІ від -10,01 до -4,84; $p < 0,00001$; ІГ 84%). Різниця щодо показників у випробуваннях, де співвідношення чоловіки/жінки становило < 1 , була статистично незначущою (ЗРС 4,48; 95% ДІ від -9,78 до -0,83; $p = 0,10$; ІГ 85%). Неоднорідності між групами не виявлено (ІГ 0%).

Порівняння підгруп за типом контролю. Значущі статистичні відмінності встановлено між експериментальними та контрольними когортами пацієнтів

у РКД (ЗРС 6,05; 95% ДІ від -8,54 до -3,55; $p < 0,00001$; ІГ 87%). У підгрупі досліджень із самоконтролем було лише одне випробування (Spalletta et al., 2003). Неоднорідність між досліджуваними підгрупами виявилася низькою (ІГ 3,3%).

Вторинні результати

Повсякденна активність пацієнтів наприкінці лікування. Об'єднаний аналіз даних семи досліджень підтвердив вагоме поліпшення показника у групах терапії сертраліном; неоднорідність була високою (ЗРС 11,48; 95% ДІ 4,18-18,78; $p = 0,002$; ІГ 97%).

Порівняння підгруп щодо наявності/відсутності депресії при включенні у дослідження. ЗРС становила 14,27 для пацієнтів із депресією на момент початку спостереження (95% ДІ 4,67-23,88; $p = 0,004$; ІГ 97%). Неоднорідність між досліджуваними підгрупами виявилася низькою (ІГ 37,8%).

Порівняння підгруп за середнім віком. Статистично значущої різниці для учасників із середнім віком > 70 років не встановлено (ЗМС 4,74; 95% ДІ від -4,06 до 13,53; $p = 0,29$; ІГ 89%). Для хворих із середнім віком < 70 років виявлено суттєві відмінності на користь тих, хто отримував сертралін (ЗМС 14,59; 95% ДІ 4,50-24,68; $p = 0,005$; ІГ 97%). Неоднорідності між підгрупами не знайдено (ІГ 52%).

Порівняння підгруп за співвідношенням статей. Статистично значущої різниці для підгруп зі співвідношенням чоловіки/жінки < 1 не спостерігали (ЗРС 19,67; 95% ДІ від -1,50 до 40,84; $p = 0,07$; ІГ 99%). Для підгруп зі співвідношенням чоловіки/жінки > 1 виявлено ефективність сертраліну порівняно з контролем (ЗРС 7,31; 95% ДІ 3,35-11,27; $p = 0,0003$; ІГ 74%). Між підгрупами неоднорідність була низькою (ІГ 21%).

Підгрупи за типом контролю. Значущі статистичні відмінності зафіксовано в РКД (ЗРС 7,64; 95% ДІ 4,85-10,43; $p < 0,00001$; ІГ 72%). У випробуваннях із самоконтролем було лише два дослідження (ЗРС 28,87; 95% ДІ 20,69-37,04; $p < 0,00001$; ІГ 23%). Між підгрупами встановлено високу неоднорідність (ІГ 95,7%).

Оцінка неврологічного дефіциту та несприятливі явища наприкінці лікування

Автори проаналізували дані чотирьох досліджень (Guo et al., 2009; Burns et al., 1999; Tian, 2016; Gao et al., 2014). ЗРС становила -3,44 (95% ДІ від -6,66 до -0,21; $p = 0,04$). У групах терапії сертраліном спостерігали поліпшення порівняно з контролем; неоднорідність між групами була значущою (ІГ 82%).

У більшості досліджень зареєстровано побічні ефекти. Статистично значущої різниці у 38 роботах між групами терапії сертраліном

та контролю не виявлено (ВР 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06; $p = 0,33$). Між випробуваннями встановлено помірну неоднорідність (ІГ 45%).

Поширені побічні явища. Аналіз об'єднаних даних 40 досліджень не продемонстрував статистично значущої різниці між групами терапії сертраліном і контролю (ВР 1,07; 95% ДІ 0,94-1,22; $p = 0,31$; ІГ 27%). Поширені несприятливі ефекти включали шлунково-кишкові симптоми, головний біль, запаморочення та підвищення рівня активності печінкових ферментів (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази).

Серйозні небажані явища, потенційно пов'язані з терапією. Автори проаналізували дані двох робіт, до яких увійшли п'ять випробувань (Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999). Менший ризик безстатистичної неоднорідності виявлено для груп терапії сертраліном (ВР 0,37; 95% ДІ 0,25-0,55; $p < 0,00001$; ІГ 0%). Небажані явища включали тяжкі серцево-судинні події, повторний інсульт, госпіталізацію та смерть.

Аналіз чутливості

Результати аналізу чутливості об'єднаних даних були надійними, за винятком оцінювання бальних показників депресії та дефіциту повсякденної активності. Після виключення даних нерандомізованих і неподвійних сліпих досліджень отримано такі результати:

- бальна оцінка депресії в кінцевій точці значуще змінилася порівняно з вихідним рівнем (ЗРС 2,28; 95% ДІ 4,16-0,04; $p = 0,05$; ІГ 0%);
- захворюваність на постінсультну депресію суттєво змінилася (ВР 0,57; 95% ДІ 0,37-0,88; $p = 0,01$; ІГ 31%);
- об'єднаний аналіз показників повсякденної активності змінився незначуще (ЗРС 2,80; 95% ДІ від -2,66 до 8,26; $p = 0,32$; ІГ 57%);
- показник ЗРС для неврологічного дефіциту становив -4,47 (95% ДІ від -7,91 до -1,02; $p = 0,01$; ІГ 0%);
- ВР для побічних ефектів при лікуванні постінсультної депресії — 0,90 (95% ДІ 0,79-1,02; $p = 0,09$; ІГ 40%);
- статистичної різниці щодо частоти загальних побічних ефектів між вихідним рівнем та кінцевою точкою не встановлено (ВР 1,02; 95% ДІ 0,89-1,16; $p = 0,79$; ІГ 14%).

Обговорення

Під час метааналізу було вивчено дані 11 досліджень, які включали 41 випробування за участю 1258 осіб. Терапія сертраліном виявилася ефективною: результати наприкінці лікування поліпшилися порівняно з вихідними значеннями, а саме бальні показники оцінювання депресії, частота захворюваності на постінсультну депресію, оцінка неврологічного дефіциту та повсякденної активності. Лікування сертраліном було безпечним і мало захисну дію у пацієнтів

з інсультом. Наприкінці спостереження виявлено значущу неоднорідність показників оцінювання депресії та неврологічного дефіциту, а також щоденної активності.

Дані метааналізу підтвердили сприятливий вплив сертраліну щодо зменшення симптомів постінсультної депресії, особливо в пацієнтів чоловічої статі (середній вік становив < 70 років). Низька якість включених випробувань та обмежена кількість учасників могли позначитися на обґрунтованості отриманих результатів, тому для підтвердження ефективності сертраліну при лікуванні постінсультної депресії потрібні багатоцентрові РКД вищої якості.

Вчені наголошують, що сертралін чинив захисну дію та виявився безпечним для досліджуваних пацієнтів. Препарат добре переносився і сприяв зниженню частоти серйозних побічних явищ, що підтверджує його протективний ефект. Терапія сертраліном ефективно поліпшувала повсякденну активність хворих і зменшувала ознаки неврологічного дефіциту.

Науковці вказують на певні обмеження стосовно проведеного аналізу. Так, наприклад, через гетерогенність даних аналізованих досліджень вони не змогли визначити оптимальне дозування сертраліну і тривалість курсу терапії. Було проведено масштабний пошук отриманих результатів у широкому спектрі онлайн баз даних. Для забезпечення їхньої надійності вивчали чутливість випробування та здійснювали порівняльний аналіз різних груп пацієнтів; тобто дослідники оцінювали лише ефективність сертраліну, що сприяло зниженню методологічної неоднорідності.

Отримані дані щодо впливу терапії сертраліном на зниження частоти несприятливих явищ, як зазначають автори, допоможуть клініцистам і пацієнтам зробити кращий вибір стосовно лікування постінсультної депресії.

Висновки

Таким чином, отримані дані метааналізу свідчать про те, що роль сертраліну при лікуванні постінсультної депресії у попередніх дослідженнях була недооціненою. Наведені результати підтвердили, що сертралін є безпечним та ефективним лікарським засобом для лікування постінсультної депресії. Певні обмеження під час проведення аналізу вказують на необхідність проведення мультицентрових масштабних РКД для подальшого підтвердження ефективності сертраліну.

Підготувала **Наталія Купко**

Стаття друкується за підтримки компанії
Pfizer Export B.V.

PP-ZOL-UKR-0008

**ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹**

ГІНГГО БІЛОБА



**ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹**

БАРВІНОК МАЛЙ



ОМЕЛА БІЛА



**СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}**



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

UA-VINF-PIM-092019-002

1. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с.

2. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011г. N 388 — с. 21-24.

 **acino**
Switzerland

З М І С Т

Ефективна і безпечна терапія постінсультної депресії	3
Надання невідкладної медичної допомоги хворим на мозковий інсульт: клінічна ефективність тромболітичної терапії та біофлавоноїду кверцетину при гострому ішемічному інсульті М.М. Прокопів, Л.М. Трепет, Г.С. Трепет, О.Ю. Єльська	5
Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року	11
Інсульт: шляхи подолання проблеми світового масштабу	12
Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок – контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики С.П. Московко, О.В. Кириченко, Г.С. Руденко та ін.	15
Хірургічні методи лікування інсультів: коли та як саме їх застосовувати? В.І. Смоланка	17
Профілактика інсульту при фібриляції передсердь: майстер-клас щодо ведення пацієнта	19
Настанови щодо застосування подвійної антитромбоцитарної терапії за гострої транзиторної ішемічної атаки та малого ішемічного інсульту	21
Оновлені настанови щодо ведення пацієнтів у гострому періоді інсульту	24
Оновлені канадські рекомендації з найкращої практики при інсульті: емоційні та когнітивні порушення, стомлюваність у післяінсультному періоді	26
Постінсультна депресія: епідеміологія, діагностика, фактори ризику та терапія	28
Сприятливі наслідки профілактичної статинотерапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь після кардіоемболічного інсульту	31
Нітрендипін – препарат для ефективної антигіпертензивної терапії та профілактики когнітивних розладів	32
Профілактика та лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів після перенесеного інсульту	33
Фактори, що впливають на ефективність постінсультної рухової реабілітації	35
Рекомендації щодо терапії постінсультної епілепсії	36
Современное состояние вопроса распространённости умерённых когнитивных нарушений и деменции Р.Т. Цой, С.Т. Туруспекова, Н.К. Клипицкая	38
Новая шкала для прогнозирования вероятности ранней смерти при инсульте	40
Открытое овальное окно как возможный этиологический фактор криптогенного инсульта и мигрени Е.Б. Адильбеков, З.Б. Ахметжанова, С.Г. Медуханова и др.	41
Анализ эффективности применения механической тромбэктомии у пациентов с ишемическим инсультом	43
Лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом: рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту	45
Діагностичні шкали	47



VIII міжнародна науково-практична конференція

Психіатрія ХХІ століття: глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях



22–24/04/2020
КИЇВ, УКРАЇНА

www.projects-inn.com/psyconference2020/



ТЕРАПІЯ, СФОКУСОВАНА НА СПІВЧУТТІ (CFT): розуміння її ролі в нашому житті та у лікуванні психічних розладів



Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у воркшопі 24 квітня 2020 року (Київ, Україна),
який відбудеться у рамках

VIII Міжнародної науково-практичної конференції

**«ПСИХІАТРІЯ ХХІ СТОЛІТТЯ:
глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях»**

Терапію, сфокусовану на співчутті (CFT), ефективно застосовують як засіб комплексної терапії широкого спектра психічних розладів. CFT базується на виробленні в пацієнта співчутливого мислення, що полягає в можливості чуйно ставитися до себе та інших, а також отримувати співчуття від оточуючих. Головною метою CFT є допомога клієнтам у зміні перспективи сприйняття важких думок і почуттів з обвинувачення і засудження на співчутливе розуміння та відповідні дії. Під співчуттям розуміють чуйне ставлення до чийось страждань і переживань, усвідомлення їх причин, а також і поведінку, спрямовану на їх полегшення.

Зібрані дані свідчать про ефективність CFT у разі використання її у пацієнтів із депресією, тривожними розладами, посттравматичним стресовим розладом, розладами харчової поведінки та ін.

Матеріали воркшопу є науково обґрунтованими і підготовлені на підставі даних наукових досліджень у сфері співчуття та застосування сформованих навичок при лікуванні психічних розладів, зокрема розладів харчової поведінки.

Воркшоп є практичним за змістом заходом з активним залученням учасників до процесу навчання та обговорення.

Тренер Gerard J. Butcher MSc — доцент кафедри психіатрії, Трініті-коледж (Дублін, Республіка Ірландія), супервізор навчальних програм із когнітивної поведінкової терапії рівня *Foundation, Higher Diploma and Masters*, когнітивно-поведінковий терапевт. Є викладачем освітньої програми *Higher Diploma* із психотерапії в Університетському коледжі Дубліна, а також розробником і викладачем курсу підготовки фахівців у сфері розладів харчової поведінки в Університеті Ольстера (Джорданстаун, Північна Ірландія). Gerard J. Butcher MSc — автор науково-дослідних публікацій, присвячених обсесивно-компульсивному розладу та розладу харчової поведінки, а також навчальних праць у галузі розладів харчової поведінки, сексуальної дисфункції та психотерапії, член Наглядового комітету Європейської ради з розладів харчової поведінки (ECED) та організатор національних і міжнародних конференцій із розладів харчової поведінки.

Місце проведення: м. Київ, вул. Верхній Вал, 30, PRACTICA, психологічна платформа

Мова: англійська з послідовним перекладом на українську

Вартість: 1800 грн

Кількість місць обмежена

Усі учасники отримують сертифікат

Заявки для участі у воркшопі надсилайте до 01.04.2020 на електронну адресу eatdisua@gmail.com

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. Бабака**, 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»
- Ф.С. Глумчєр**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- 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. Корпачєв**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- 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. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, 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. Феєценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- 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. Ромоданова 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 «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

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

Газету віддруковано у типографії ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку: лютий 2020 р.
Замовлення № 050220
Наклад **15 000** прим.

Свідцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

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

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 (P) публікуються на правах
реклами.

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому
відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України
на 2020 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина»,
а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс — 37633
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати — 380,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
UA 253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Генерала Шаповала, 2

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

Оприручує платєжу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
Код ЄДРПОУ [38419785] Пр [UA 253510050000026007628853200]
Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»	 місяців (2020 р.)	
(передплатний індекс — 37633)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

Оприручує платєжу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
Код ЄДРПОУ [38419785] Пр [UA 253510050000026007628853200]
Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»	 місяців (2020 р.)	
(передплатний індекс — 37633)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

КАСИР

КАСИР

ПОВІДОМЛЕННЯ

КВИТАНЦЯ

Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року

Торік у березні Американський коледж кардіологів (ACC) та Американська асоціація серця (AHA) опублікували рекомендації з первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пропонуємо до вашої уваги тезовий огляд зазначеного керівництва.

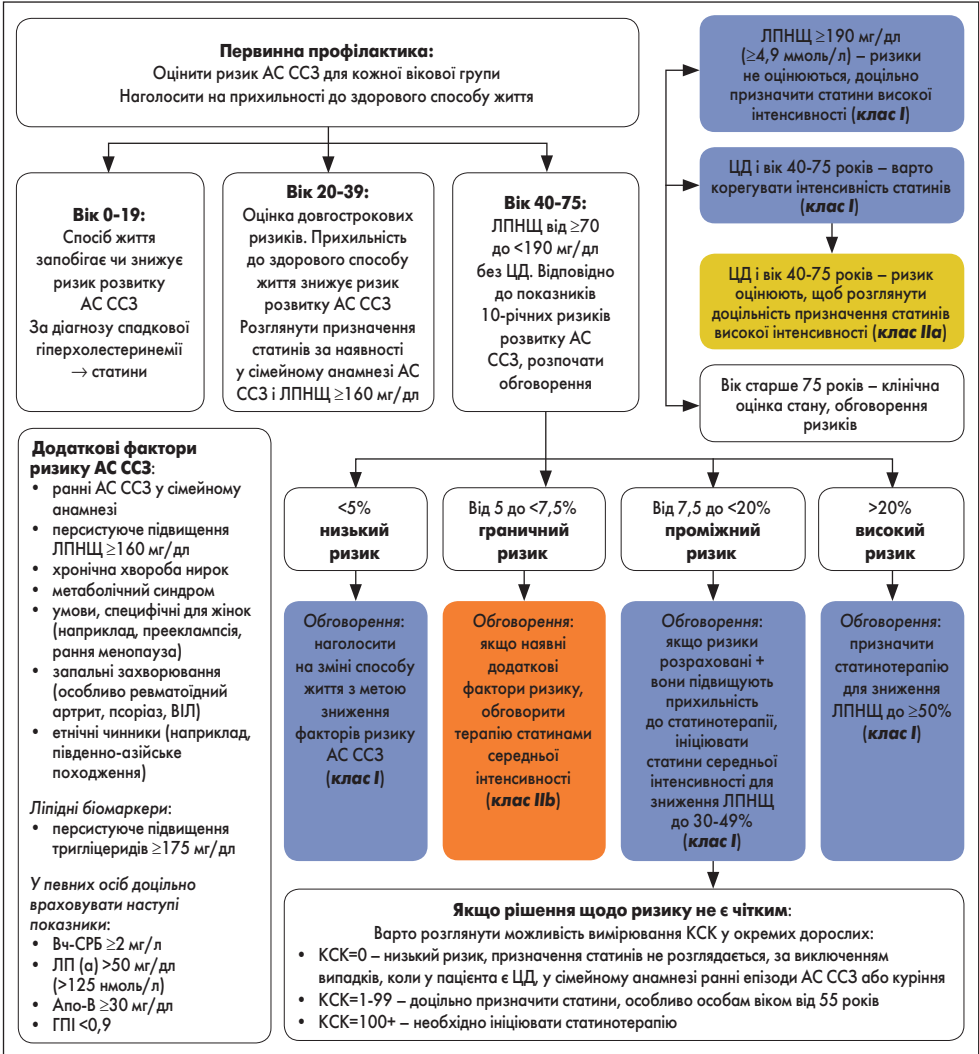


Рисунок. Рекомендації щодо первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019)

Примітки: ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ГПІ – гомілково-плечовий індекс; вЧ-СРБ – високочутливий С-реактивний білок.

Табл. 1. Рекомендації для дорослих із високим вмістом холестерину в крові		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
I	A	У хворих із проміжним ризиком терапія статинами знижує ймовірність розвитку АС ССЗ; якщо при обговоренні ризику прийняте рішення застосовувати терапію статинами, слід рекомендувати препарати середньої інтенсивності
I	A	У пацієнтів із проміжним ризиком рівень ЛПНЩ повинен бути знижений на $\geq 30\%$; для оптимального зменшення вірогідності АС ССЗ, особливо в осіб із високим ризиком, даний показник має бути знижений на $\geq 50\%$
I	A	У хворих віком 40-75 років, що страждають на ЦД, незалежно від оцінюваного 10-річного ризику АС ССЗ, показано терапію статинами середньої інтенсивності
I	B-R	Пацієнтам віком 20-75 років із рівнем ЛПНЩ 190 г/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л) рекомендоване призначення максимально переносимого лікування статинами
IIa	B-R	У хворих на ЦД, які мають кілька факторів ризику АС ССЗ, доцільно призначити терапію статинами високої інтенсивності з метою зниження рівня ЛПНЩ на $\geq 50\%$
IIa	B-R	У пацієнтів із проміжним ризиком наявність факторів підвищення ризику вказує на доцільність початку або посилення терапії статинами
IIa	B-RN	Для осіб із проміжним ризиком або деяких пацієнтів із граничним оцінюють показник КСК із метою прийняття рішення про лікування: - якщо він дорівнює нулю, доцільно відмовитись від терапії статинами та проаналізувати рівень ризику через 5-10 років, за умови відсутності факторів підвищення ризику (наприклад, ЦД, сімейний анамнез передчасного АС ССЗ, куріння) - якщо він складає 1-99, доцільно починати лікування статинами у пацієнтів ≥ 55 років - якщо він становить ≥ 100, доцільно розпочати терапію статинами
IIb	B-R	У пацієнтів із граничним ризиком за наявності факторів ризику АС ССЗ може бути доцільним початок терапії статинами середньої інтенсивності

Табл. 2. Рекомендації щодо призначення АСК у низьких дозах		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
IIb	A	Низькі дози АСК (75-100 мг/добу перорально) можна розглядати для первинної профілактики АС ССЗ серед окремих дорослих віком від 40 до 70 років зі значною вірогідністю розвитку АС ССЗ, але без підвищеного ризику кровотечі
III	B-R	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ серед дорослих віком від 70 років
III	C-LD	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати для первинної профілактики АС ССЗ дорослим будь-якого віку, які мають підвищений ризик кровотечі

Дані клінічні настанови базуються на результатах найважливіших досліджень щодо атеросклеротичних ССЗ (АС ССЗ). Основну увагу приділено первинній профілактиці у дорослих для зниження ризику розвитку АС ССЗ, як-то гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда (ІМ), стабільна або нестабільна стенокардія, інсульт / транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій, а також серцевої недостатності (СН) та фібриляції передсердь (ФП).

Розрахунок ризиків АС ССЗ

На сьогоднішні доступні методики у вигляді таблиць для розрахунку ризику АС ССЗ, які базуються на популяційних даних і клінічних дослідженнях та використовуються для визначення потреби й інтенсивності профілактичної терапії відносно абсолютного ризику (як правило, на 10 років).

У рекомендаціях ACC/AHA (2019) запропоновано метод оцінки 10-річного ризику АС ССЗ у безсимптомних дорослих віком 40-79 років, що включає, зокрема, расові й статеві ознаки (ASCVD Estimator Plus Plus). Відтак, 10-річний ризик АС ССЗ у осіб цієї вікової категорії слід класифікувати на низький ($< 5\%$), граничний (від 5 до $< 7,5\%$), проміжний (від 7,5 до $< 20\%$) та високий ($\geq 20\%$). Серед інших інструментів відповідно до расових/етнічних груп – загальний показник ризику ССЗ Фремінгема, шкала ризику Рейнольдса, шкала для оцінки ризику смерті від ССЗ протягом 10 років (SCORE) та інструменти QRISK/JBS3.

У дорослих із граничним та проміжним ризиком при оцінюванні чи плануванні стратегії профілактичних заходів слід також враховувати додаткові індивідуальні клінічні фактори, що можуть підвищувати 10-річний ризик розвитку АС ССЗ.

Так, до факторів, за яких доцільно почати або посилити терапію статинами, слід віднести:

- сімейний анамнез передчасного АС ССЗ (чоловіки < 55 років, жінки < 65 років);
- рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ≥ 160 мг/дл;
- хронічні захворювання нирок: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²;
- метаболічний синдром;
- преєклампсія та передчасна менопауза (< 40 років);
- запальні захворювання, включно із ревматоїдним артритом, системною червоною вовчанкою, псоріазом, ВІЛ;
- деякі біомаркери – тригліцериди натще ≥ 175 мг/дл, ЛП (а) ≥ 50 мг/дл, високочутливий С-реактивний білок ≥ 2 мг/л, аполіпопротеїн В (Апо-В) > 130 мг/дл, кістково-брахіальний індекс $< 0,9$.

Після розгляду перелічених критеріїв, якщо все ще є невизначеність щодо достовірності оцінки ризику для осіб граничної або проміжної категорії, слід надавати пріоритет оцінюванню довгострокових ризиків та пропаганді здорового способу життя за деякими виключеннями. Рекомендації з первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019) з урахуванням віку та оцінки ймовірних факторів ризику представлені на рисунку.

Високий рівень ліпідів

Первинна профілактика АС ССЗ потребує уваги до можливого підвищення рівня ліпідів упродовж всього життя. Для молодих людей (віком від 20 до 39 років) слід надавати пріоритет оцінюванню довгострокових ризиків та пропаганді здорового способу життя за деякими виключеннями. Рекомендації з первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019) з урахуванням віку та оцінки ймовірних факторів ризику представлені на рисунку.

Рекомендації щодо лікування статинами

Пацієнтам віком від 20 до 75 років із високим рівнем ЛПНЩ (≥ 190 мг/дл) необхідно призначати статини високої інтенсивності без аналізування ризику. Особам 40-75 років із ЦД 2-го типу рекомендовані статини середньої інтенсивності та оцінка додаткових факторів ризику для розв'язання питання щодо необхідності приймання

статинів високої інтенсивності. У популяції > 75 років важливо провадити клінічну оцінку та обговорення ризиків. Пацієнтам віком 40-75 років із рівнем ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл та < 190 мг/дл без ЦД рекомендовано статинотерапію. Інтенсивність визначає фахівець на основі оцінки ризику з огляду на додаткові фактори ризику розвитку АС ССЗ:

- ризик від 5 до $< 7,5\%$ (граничний): модифікація способу життя; якщо є фактори, що підвищують ризик, доцільно застосовувати статини середньої інтенсивності та, в окремих випадках, виконувати аналіз кальцію у коронарних артеріях;
- ризик $\geq 7,5-20\%$ (проміжний): рекомендовані статини середньої інтенсивності; за наявності факторів, що підвищують ризик, доцільно використовувати статини високої інтенсивності;
- ризик $\geq 20\%$ (високий): рекомендовані статини високої інтенсивності для зниження концентрації ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

Рекомендації для дорослих пацієнтів із високим вмістом холестерину в крові наведені у табл. 1. Зниження рівня ЛПНЩ суттєво зменшує вірогідність розвитку АС ССЗ. Тому через 6-8 тижнів статинотерапії слід оцінити її результати, а саме відповідь на дозу та толерантність. Якщо зниження вмісту ЛПНЩ адекватне (на $\geq 30\%$ зі статинами середньої інтенсивності та на 50% – високої), необхідні регулярний інтервальний моніторинг факторів ризику та дотримання лікування статинами для визначення прихильності та досягнення очікуваного ефекту (близько одного року).

Артеріальна гіпертензія

У США АГ спричиняє більше смертей від АС ССЗ, ніж будь-який інший модифікувальний фактор ризику. Поширеність АГ І ст. (систолічний АТ [САТ] ≥ 130 або діастолічний АТ [ДАТ] ≥ 80 мм рт. ст.) серед дорослих у цій країні становить 46% та різко зростає з віком. Значний ризик появи АС ССЗ асоційований із підвищенням САТ у широкому віковому спектрі – від 30 до > 80 років. У дорослих із граничним АТ (120-129/ < 80 мм рт. ст.) рекомендовано зниження ваги, обмеження споживання солі, алкоголю, дієта, збагачена калієм, фізична активність. У пацієнтів із АГ І ст. (АТ 130-139/80-89 мм рт. ст.) та 10-річним ризиком АС ССЗ $< 10\%$ доцільно застосовувати нефармакологічну терапію. Тим, хто має 10-річний ризик АС ССЗ $\geq 10\%$, слід призначати ліки, що знижують АТ, для досягнення цільових рівнів АТ $< 130/80$ мм рт. ст., зокрема в осіб із хронічною хворобою нирок та ЦД. Також таких показників варто прагнути у хворих на АГ ІІ ст. (АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.) при використанні препаратів для зниження АТ та немедикаментозних методів лікування.

Застосування АСК

Протягом десятиліть для профілактики АС ССЗ широко застосовували низькі дози АСК (75-100 мг/добу), оскільки препарат зменшує ризик розвитку атеротромбозу, проте може спричинити кровотечу, особливо у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). АСК добре зарекомендував себе для вторинної профілактики АС ССЗ і широко застосовується з цією метою.

Настанови із призначення низьких доз АСК для первинної профілактики АС ССЗ (табл. 2):

- доцільно призначати особам віком 40-70 років із високим ризиком розвитку АС ССЗ, які не мають підвищеної схильності до кровотеч;
- не слід використовувати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ дорослим > 70 років;
- не слід застосовувати в первинній профілактиці АС ССЗ серед дорослих осіб у будь-якому віці, які мають підвищений ризик кровотечі.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.onlinejacc.org

Інсульт: шляхи подолання проблеми світового масштабу

Починаючи із 2006 р., 29 жовтня у всьому світі відзначають день боротьби з інсультом. Метою заходів є заклик до активних дій, спрямованих на зниження частоти цієї судинної катастрофи. Ще у 2004 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала інсульт глобальною епідемією. Наприкінці жовтня 2019 р. Всесвітня організація боротьби з інсультом (WSO) оголосила про запуск амбітної глобальної стратегічної програми, метою якої є скорочення частоти випадків інсульту вдвічі.

Інсульт — стан, за якого внаслідок порушення кровопостачання в головному мозку відбувається пошкодження або загибель нервових клітин з одночасним ураженням тканини мозку і розладом його функцій. Причиною цієї судинної катастрофи є закупорка артерії або вилив крові через розрив стінки судини (відповідно, ішемічний або геморагічний інсульт). Серед факторів, які можуть спровокувати інсульт, — підвищений артеріальний тиск (АТ), рівень холестерину, цукровий діабет, ожиріння, гіподинамія, куріння та надмірне вживання алкоголю.

Інсульт є однією з головних причин смерті та інвалідизації у світі. За даними ВООЗ, через інсульт щороку помирають 6,7 млн осіб, причому якщо раніше він траплявся переважно у пацієнтів віком від 55-60 років, то нині близько третини випадків припадають на осіб працездатного віку (30-40 років). Загалом інсульт

стрімко «молодшає» — епізод цієї судинної катастрофи зафіксований навіть у дворічної дитини.

Незважаючи на заходи, спрямовані на зниження частоти серцево-судинних захворювань і смертності від інсульту, тягар хвороби залишається високим. Про це, зокрема, свідчать статистичні дані за 2019 р., опубліковані в журналі *Circulation*, які надали Американська асоціація серця (АНА), Національний центр дослідження серця, легенів і крові США (NHLBI) та інші організації, що є головним джерелом для моніторингу поширеності інсульту й інших серцево-судинних патологій, а також оцінки витрат, пов'язаних з їхнім лікуванням:

- інсульт є третьою за частотою причиною смерті у США;
- більш ніж 140 тис. американців щорічно помирають від інсульту;

Таблиця. Фактори ризику інсульту та способи їхньому запобіганню			
Фактор ризику		Спосіб запобігання	Примітки
Артеріальна гіпертензія		Контролювати АТ	Половина всіх випадків інсульту пов'язані з артеріальною гіпертензією. Контроль АТ за допомогою зміни способу життя чи медикаментозної терапії знизить ризик інсульту
Гіподинамія		Бути фізично активними	Більш ніж третина всіх випадків інсульту трапляється в осіб із недостатньою фізичною активністю. Помірні фізичні вправи протягом 20-30 хвилин п'ять разів на тиждень знизять ризик інсульту
Неправильне харчування		Вживати здорову їжу	Слід дотримуватися збалансованого харчування. Майже чверть усіх випадків інсульту пов'язані з неправильним харчуванням. Вживання дієти з високим вмістом свіжих фруктів та овочів і зменшення споживання продуктів, що зазнали інтенсивної обробки, знизять ризик інсульту
Гіперхолестеринемія		Знизити рівень холестерину	Більш ніж 1 із 4 випадків інсульту пов'язані з високим рівнем «поганого» холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Вживання низьконасичених жирів, уникання продуктів інтенсивної обробки та фізичні вправи допоможуть знизити ризик. Якщо зміни способу життя недостатньо для підтримання нормального рівня холестерину, необхідна відповідна фармакотерапія
Ожиріння		Підтримувати нормальну масу тіла	Майже 1 з 5 випадків інсульту пов'язаний із надмірною вагою або ожирінням. Підтримка нормального індексу маси тіла або співвідношення окружностей талії та стегон допоможе знизити ризик інсульту
Тютюнокуріння		Не курити та уникати пасивного куріння	Майже 1 з 10 випадків інсульту пов'язаний із курінням. Відмова від цієї шкідливої звички знизить ризик інсульту, зокрема, людей з оточення. Отримання допомоги збільшує шанси на успішну відмову від куріння
Зловживання алкоголем		Зменшити вживання алкоголю	Понад 1 млн випадків інсульту у світі щороку пов'язані з надмірним споживанням алкоголю. Варто дотримуватися обмеження в 1-2 алкогольні одиниці на день. Для прикладу: 1 АО дорівнює 250 мл пива (4%); 80 мл вина (12,5%); 25 мл міцних напоїв (40%)
Фібриляція передсердь		Вчасно виявляти та лікувати фібриляцію передсердь	Наявність фібриляції передсердь у п'ять разів підвищує ризик інсульту. Якщо вік більше за 50 років, слід обговорити з лікарем потребу в скринінгу фібриляції передсердь; за її наявності медикаментозне лікування знизить ризик інсульту
Неконтрольований цукровий діабет		Контролювати рівень глюкози крові	Наявність цукрового діабету підвищує ризик інсульту. Необхідно дотримуватися здорового режиму харчування та бути фізично активними. Доцільно обговорити з лікарем можливості зниження ризику інсульту
Пригнічений психічний стан		Уникати стресів і депресії	Майже 1 з 6 випадків інсульту пов'язаний із психічним самопочуттям. Усунення стресу, депресії, гніву та тривоги важливі для зниження ризику інсульту

Примітка: Адаптовано за матеріалами програми WSO «Don't Be The One» (www.world-stroke.org).

- загальна поширеність інсульту серед жителів США віком від 20 років становить приблизно 2,5%;
- щороку в США інсульт трапляється майже у 800 тис. осіб, причому близько 200 тис. зазнають повторного епізоду;
- за прогнозами, до 2030 р. частота інсульту серед осіб віком ≥ 18 років у США підвищиться на 3,4 млн, що становитиме 3,9% дорослого населення (це свідчить про зростання поширеності на 20,5% порівняно з 2012 р.);
- зі старінням населення США прогнозується зростання поширеності інсульту, особливо серед жінок літнього віку;
- за даними АНА, у середньому що 40 секунд у когось в США стається інсульт, а що 4 хвилини хтось від нього помирає.

В Україні проблема інсульту, як, зокрема, інших серцево-судинних захворювань, є надзвичайно гострою — вони призводять до 67% усіх смертей. За цим показником, на жаль, наша країна лишається одним із європейських лідерів. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що інсульт щороку діагностують у більш ніж 140 тис. наших співвітчизників (понад третину з них становлять особи працездатного віку); 30-40% пацієнтів помирають за перші 30 днів і до 50% — упродовж року від початку хвороби; 20-40% осіб, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності).

Природно, що у всьому світі величезного значення у розв'язанні проблеми судинних катастроф набувають профілактичні заходи, які можуть запобігти виникненню інсульту, та методи реабілітації тих осіб, в яких він вже розвинувся.

«Інсульт може трапитися у будь-кого, у будь-який час і в будь-якому місці. Сьогодні інсульт є провідною причиною інвалідності у світі та другою за частотою причиною смерті, але майже всім випадкам інсульту можна запобігти», — цими словами відкривається сторінка сайту WSO, присвячена всесвітній кампанії, метою якої є боротьба з інсультом та його профілактика. «Don't Be The One» («Не залишайся самотнім») — під таким гаслом 29 жовтня 2019 р. розпочато цей масштабний захід.

Програма кампанії, розроблена міжнародною мережею провідних клініцистів та дослідників, ґрунтується на надійних доказах ефективності заходів профілактики інсульту та серцево-судинних захворювань. Вона надає дорожню карту для урядів та систем охорони здоров'я, в якій вказано, що основні зусилля щодо запобігання цій судинній катастрофі слід зосередити на популяціях із низьким та середнім ризиком.

Програма передбачає:

- спрощення доступу до профілактичного лікування інсульту;
- підготовку відповідного медичного персоналу;
- поліпшення обізнаності громадськості, зокрема за рахунок розвитку мобільних технологій, що допомагають визначати фактори ризику розвитку інсульту та змінювати відповідним чином спосіб життя людей.

Дослідження, мета якого — довести ефективність стратегії WSO та доцільність її впровадження в інших країнах, заплановано розпочати у Бразилії за сприяння Міністерства охорони здоров'я цієї країни та лікарні Moínhos de Vento у м. Порту-Алегрі.

За словами президента WSO, професора **Майкла Брайніна (Michael Brainin)**, останній аналіз даних демонструє, що кожен четвертий має ризик розвитку інсульту протягом життя, хоча лише 10 років тому він загрожував одному з шести. До того ж інсульт є руйнівним захворюванням і основною причиною втрати працездатності та смерті в усьому світі. Пан Брайнін наголосив, що важливо діяти терміново і зосереджувати свої зусилля там, де можна досягти найбільшої ефективності в запобіганні інсульту.

Також професор зауважив, що необхідно діяти на всіх рівнях, зокрема вимагати від урядів

Інсульт атакує

незалежно від віку, статі та етнічної належності

Що **2 СЕКУНДИ** у світі трапляється інсульт, а що **10 СЕКУНД** хтось від нього помирає

31% жертв інсульту мають вік <65 років

Жінки частіше помирають від інсульту

Наймолодшому пацієнтові з інсультом було всього **2 роки**

Що таке інсульт?

Інсульт – це захворювання з ураженням артерій, які постачають кров'ю головний мозок

ТИПИ ІНСУЛЬТУ

1	Ішемічний інсульт	2	Геморагічний інсульт
	Виникає, коли артерії блокуються тромбами або атеросклеротичними бляшками		Виникає, коли кров із судини в головному мозку просочується у тканини мозку
Лікує невролог		Лікує нейрохірург	

СЛІД НАВЧАТИ ПАЦІЄНТІВ ШВИДКОМУ РОЗПІЗНАВАННЮ ОЗНАК ІНСУЛЬТУ

ОБЛИЧЧЯ	РУКИ	МОВА	ЧАС
При інсульті обличчя може бути перекошеним	Пацієнт з інсультом не може підняти обидві руки на однакову висоту	При інсульті мова може бути незрозумілою	За наявності будь-якої з цих ознак слід терміново доставити пацієнта до медзакладу

Адаптовано за матеріалами АНА та журналу Lancet

Рисунок. Загальні відомості про інсульт

відповідної політики щодо подолання таких факторів інсульту, як нездорова їжа, вживання алкоголю та тютюну, а також забезпечення доступності проведення скринінгу і профілактичних процедур. На додачу, слід доносити до населення інформацію, яка допоможе зрозуміти масштаби ризику і спонукатиме до заходів запобігання інсульту.

Метою заходів, проведених у Всесвітній день боротьби з інсультом 29 жовтня 2019 р., стало підвищення поінформованості громадськості про інсульт за допомогою розгорнутої кампанії в соціальних мережах. Зокрема, на сайті WSO (www.world-stroke.org) розміщено безліч матеріалів, які допоможуть клініцистам інформувати пацієнтів щодо факторів ризику розвитку інсульту та способів їхньому запобіганню, розпізнавання симптомів інсульту та необхідних дій у ситуації, коли кожна хвилина є критичною для збереження життя й працездатності людини (таблиця, рисунок). Зокрема, там можна знайти роз'яснення щодо користування «ризикометром інсульту» – мобільним додатком, за допомогою якого будь-хто може обчислити власний ризик інсульту та отримати конкретні поради для його зниження.

Надзвичайно важливо, щоб кожен був поінформований щодо симптомів інсульту. Розпізнати, чи він стався, можна за допомогою простих прийомів. Слід попросити пацієнта:

- усміхнутися – при інсульті усмішка може бути «кивою» (несиметричною, бо один кутик губ залишається опущеним);
- заговорити – при інсульті вимова буває нечіткою, або ж мова взагалі незрозуміла;
- підняти одночасно обидві руки – якщо пацієнт може підняти лише одну руку або піднімає руки на неоднакову висоту, це також свідчить на користь інсульту;
- при інсульті часто виникає слабкість чи оніміння у правій або лівій частині тулуба та кінцівок;
- у деяких випадках інсульт може проявитися лише інтенсивним головним болем.

За таких симптомів, особливо якщо їм передувало підвищення АТ, необхідно якомога швидше доставити пацієнта до медичного закладу та почати надавати йому кваліфіковану медичну допомогу. У межах проведення Всесвітнього дня боротьби з інсультом в Україні 2019 р. на одній зі станцій столичного метрополітену було проведено своєрідний майстер-клас у формі медичного перформансу: актори в образах найвідоміших українських письменників наочно демонстрували, який вигляд та особливості поведінки притаманні людині, коли в неї стався інсульт. Окрім того, було надано поради щодо способів запобігання інсульту.

Статистика смертності від серцево-судинних захворювань в Україні невтішна – за цим показником

ми посідаємо перше місце в Європі й друге у світі. Понад 400 тис. життів українців щороку забирають інфаркти, інсульти, ішемічна хвороба серця тощо. Серед них частка смертей від інсульту – понад чверть. У більшості випадків інсульт трапляється в осіб віком від 45 до 60 років, приблизно з однаковою частотою у чоловіків і жінок. Але останніми роками різні дослідження фіксують зростання випадків ішемічного інсульту і в молодих людей – від 2,5 до 13% усіх діагнозів порушення мозкового кровообігу.

Інсulti забирають життя, а серед тих, хто виживає, 75% страждають на частковий параліч, порушення мови, ковтання, зору. Усе це, окрім страждань хворих та їхніх близьких, зумовлює чималий економічний тягар як для країни загалом, так і для кожної родини, яку не оминило це лихо. Адже пацієнтові, який переніс інсульт, необхідні високотаріфне лікування та курс реабілітації. А реабілітаційних центрів, де хворих дійсно ставлять на ноги після інсульту, заново навчаючи вставати, ходити, розмовляти, в Україні, на жаль, дуже мало. Крім проведення тромболітичної терапії (вартість якої в середньому становить 30 тис. грн), пацієнтові необхідні щоденні заняття з фізіотерапевтом, ерготерапевтом, логопедом; також практично всі потребують допомоги психотерапевта (нерідко психологічна допомога необхідна і близьким постраждалого). Вартість такого курсу лікування значно вища за фінансові можливості пересічної української родини.

Головним фактором ризику розвитку інсульту вважається неконтрольована артеріальна гіпертензія. На жаль, безліч наших співгромадян не перевіряють рівень свого АТ. А статистика невтішна: на цю недугу в Україні страждають 11,5 млн осіб. У межах Всесвітнього дня боротьби з інсультом цього року в торговельних центрах України широко проводили такі заходи, як вимірювання АТ та консультації щодо профілактики інсульту. В усіх бажаючих перевіряли АТ і роз'яснювали, що постійний контроль цього показника та чітке дотримання рекомендацій лікаря, зокрема регулярне приймання призначених антигіпертензивних препаратів, дозволить не тільки зберегти здоров'я, але й запобігти надмірним витратам. Адже набагато дешевше купувати препарат «від тиску» (тим більше що в Україні запроваджено програму «Доступні ліки» для чималого переліку засобів), ніж витратити десятки тисяч гривень на курс терапії та реабілітації після інсульту.

Нині інсульт став пріоритетним напрямом у програмі медичних гарантій Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Із квітня 2020 р. за умови відповідності послуги вимогам НСЗУ щодо лікування гострого

мозкового інсульту вона оплачуватиметься з податків громадян за підвищеним тарифом – 19500 грн.

Про це, зокрема, йшлося на прес-конференції «Обговорення державної стратегії лікування інсультів», яка відбулася наприкінці минулого року. Член-кореспондент НАМН України, лікар-нейрохірург, президент ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом», д. мед. н., професор **Микола Поліщук** у своїй доповіді зазначив, що проблема інсультів є нагальною для України, оскільки вони лідирують серед причин смертей наших співвітчизників. За його словами, питання лікування гострого мозкового інсульту потребує особливої уваги: «Інсультні хворі в нашій державі лікуються у загальних неврологічних відділеннях. Однак світовий досвід показує, що значно зменшити смертність та інвалідизацію через інсульти можна лише тоді, коли рятуватимуть таких пацієнтів у спеціалізованих інсультних відділеннях і центрах. Наша асоціація провела моніторинг щодо 500 відділень українських лікарень, які приймають осіб з інсультами. Виявилося, що 300 з них не мають належних методів для нейровізуалізації та лікування таких хворих. Невчасно поставлений діагноз призводить до загибелі пацієнта після перенесеного інсульту».

Заступниця голови НСЗУ **Оксана Мовчан** зазначила, що лікарні, в які госпіталізують пацієнтів з інсультами, мають бути оснащені відповідним медичним обладнанням для встановлення правильного діагнозу, й додала: «Програма медичних гарантій із 2020 р. запроваджує у повному обсязі. До гарантованого пакету увійдуть послуги на всіх рівнях медичної допомоги. Лікування гострого мозкового інсульту є одним із чотирьох пріоритетів, якому приділятиметься особлива увага».

Інсульт являє собою всесвітню проблему, забравши щороку мільйони життів. Надзвичайно важливо доносити до широких верств населення інформацію про те, що переважна більшість випадків інсульту спричинена неправильним способом життя. Ефективна профілактика інсульту, яка полягає насамперед у ретельному контролі АТ, виявленні та адекватному лікуванні фібриляції передсердь і цукрового діабету, дотриманні здорового способу життя, нормальній фізичній активності, правильному харчуванні, виключенні куріння та обмеженні вживання алкоголю, уникненні стресів і негативних емоцій, є стратегією, що дозволить зберегти життя та здоров'я співвітчизників, а також зменшити економічний тягар цього тяжкого захворювання.

Підготувала **Наталія Купко**

Мама
заговорить?

Бабуся
підє
на качелі?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА



СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **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 перекидне 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 пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці 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.



С.П. Московко, О.В. Кириченко, Г.С. Руденко, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики

Співавторами дослідження є:

Третет Ганна Сергіївна, асистент кафедри, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва; Валько Руслан Андрійович, лікар-невролог, Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва; Онопріско Олексій Павлович, завідувач відділення, лікар-невролог вищої кваліфікаційної категорії, к. мед. н., Заслужений лікар України, головний експерт невропатології Броварського району, Броварська центральна районна лікарня; Воронова Тетяна Олегівна, лікар-невролог, Бобровицька центральна районна лікарня; Нікулін Володимир Станіславович, завідувач відділення, Миколаївська міська лікарня № 1; Хубетова Ірина Вільєвна, завідувачка відділення, к. мед. н., Одеська обласна клінічна лікарня; Липковська Інна Борисівна, лікар-невролог, Одеська міська клінічна лікарня № 1; Лебединець Володимир Васильович, Заслужений лікар України, лікар вищої категорії, завідувач відділу патології головного мозку, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1; Новицький Олександр Миколайович, завідувач неврологічного відділення, Кременська багатoproфільна лікарня Кременської районної ради; Власюк Надія Анатоліївна, завідувачка неврологічного відділення, Бердичівська центральна міська лікарня; Скринчук Юрій Леонідович, завідувач неврологічного відділення, Кам'янець-Подільська міська лікарня № 1; Шульга Ольга Дмитрівна, к. мед. н., обласний невролог, завідувачка неврологічного відділення, Волинська обласна клінічна лікарня (м. Луцьк); Рясна Оксана Пилипівна, завідувачка неврологічного відділення, Смілянська міська лікарня; Яковлева Наталія Володимирівна, завідувачка неврологічного відділення, лікар-невролог, Черкаська міська клінічна лікарня № 3; Заболотна Наталія Вікторівна, лікар-невролог, Міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги (м. Кропивницький); Черняк Ігор Йосипович, завідувач неврологічного відділення, Рівненська центральна районна лікарня; Височанська Тетяна Григорівна, завідувачка неврологічного відділення, Заслужений лікар України, Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенко; Качук Ольга Олександрівна, лікар-невролог, Одеська міська клінічна лікарня № 10; Пищик Ірина Йосипівна, лікар-невролог, Ужгородська районна клінічна лікарня; Височанський Олександр Вікторович, лікар-невролог, Коробчук Надія Володимирівна, лікар-невролог, Карпенко Наталія Василівна, лікар-невролог, Костенко Тетяна Володимирівна, лікар-невролог, Матіюк Станіслав Іванович, лікар-невролог, Мацитура Лія Володимирівна, лікар-невролог, Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги; Нассїбулін Рашид Равільович, завідувач відділення реанімації та інтенсивної терапії, КНП БМР «Бердянське територіальне медичне об'єднання».

Передумови та обґрунтування

Ефективне лікування ішемічного інсульту на сьогодні має суттєві обмеження — передусім час втручання. Доведений ефект реканалізації затромбованої судини, особливо в період «золотої години», за допомогою системного внутрішньовенного тромболізу або механічної тромбекстракції вірогідний лише за умов дотримання вимог, що можливо для обмеженого відсотка реальних пацієнтів (від 15 до 30% на момент сучасної організації надання допомоги в найкращих клініках світу) [1]. Попри все, такий підхід на міжнародному рівні визнаний практично «золотим стандартом», до якого треба прагнути, скорочуючи час до надання допомоги на всіх стадіях процесу — від виявлення пацієнта і догоспітального етапу до термінової нейровізуалізації та невідкладного внутрішньовенного введення тромболітичного агента чи пункції пахової артерії для ендovasкулярного втручання [1].

Але навіть із появою високоефективних технологій реперфузійної терапії при ішемічному інсульті залишається низка проблем, які зменшують вірогідність досягнення максимального результату і потребують комбінованого підходу до лікування. Це зумовлено біологією інсульту та каскадом патофізіологічних реакцій, що стрімко розвиваються у речовині мозку внаслідок його ішемії [2]. Якщо в ядрі інфаркту за короткі часові проміжки стаються переважно необоротні процеси некрозу тканини, то у значно більший за об'ємом зоні «пенумбри» каскад реакцій «розтягується» у часі, що надає можливість використовувати його для реперфузії та відновлення енергетичного забезпечення тканини («вікно терапевтичних можливостей»).

До визнаних цілей втручання відносяться такі процеси, як поширення перинфарктної деполаризації нейронів, ацидоз, викликаний накопиченням молочної кислоти, глутаматна збудлива та пов'язана з нею кальцієва токсичність, стрес ендоплазматичного ретикулуму і зниження синтезу протеїнів, пошкодження функції мітохондрій тощо [2]. Особлива роль належить утворенню та викиду великої кількості вільних радикалів, що мають високий пошкоджувальний потенціал відносно мембран і органел клітин. Реакція з оксидом азоту призводить до формування агресивного пероксинітриду. Вторинними наслідками сплеску активних радикалів є вивільнення біологічно активних

вільних жирних кислот (зокрема арахідонової кислоти), ініціація запального процесу, порушення гематоенцефалічного бар'єра і стимуляція набряку мозку, деградація ДНК тощо [2, 4].

Опублікований у 2019 р. звіт Консорціуму STAIR X (10-й круглий стіл представників академічної науки та фармацевтичної індустрії) наголошує на нагальній необхідності розробки та широких випробувань підходів, спрямованих на мозкову цитопротекцію, блокаду або уповільнення процесів пошкоджувального каскаду в ішемізованій тканині мозку, зоні пенумбри [3]. Консорціум рекомендує перейти від використання терміну «нейропротекція» до поняття «цитопротекція» зважаючи на різну реактивність клітин мозку (нейрони, глія, ендотелій судин, біла речовина та комплексна, інтегральна структура — нейросудинна одиниця) щодо ішемії.

Консорціум також вважає, що додаткова терапія, синергічна процедурам реперфузії, може суттєво вплинути на наслідки. Її застосування виправдане на всіх етапах ведення хворого — від «заморозки» зони пенумбри в очікуванні моменту реканалізації до блокади реакцій реперфузії, які інколи мають значний негативний і драматичний ефект, та мінімізації відстрочених наслідків мозкової катастрофи — набряку мозку, вторинного запалення, прогресування апоптозу та ін. У різних сценаріях ішемічного інсульту (оклюзія великих судин, лакунарні інфаркти внаслідок захворювання малих судин) різні препарати зі специфічними ефектами можуть бути вельми корисними, а їхня дія далеко не обмежена прямими втручаннями у ті чи інші елементи каскаду. Опосередковано ефект може проявитись у поліпшенні колатерального кровотоку, запобіганні відстроченого пошкодження ендотелію, зменшенні запалення та його наслідків, стимуляції процесів репарації тканини. Важливо, що учасники круглого столу одностайно дотримуються думки не тільки про розробку та випробування нових субстанцій, але й перегляд, на основі нових досліджень, ставлення до «старих» препаратів та підходів, які вже частково довели свій потенціал, але наявні дані досить протирічні та наразі не можуть бути прийняті як доказові [10]. На нашу думку, до таких перспективних напрямів терапії ішемічного інсульту відносяться засоби впливу на шкідливі активні перекисні радикали, негативну роль яких доведено та загально визнано всіма дослідниками.

Слід особливо наголосити, що, попри намагання медичної спільноти забезпечити якомога більшу кількість пацієнтів «золотим стандартом» допомогою (процедури вчасної реканалізації судин), переважна частина хворих, за тих чи інших обставин, не може отримати такого лікування (до того ж відомо, що при системному тромболізі реканалізація досягається лише у 30% випадків!). Однак процеси в мозку, зоні пенумбри навколо ядра інфаркту, відбуваються такі ж, як згадані вище, і вплив на них є доцільним та нагальним із метою покращити результати і зменшити кінцевий неврологічний дефіцит, ступінь інвалідизації.

Приблизно рік тому на вітчизняному фармакологічному ринку з'явився препарат класу сквенджерів (приблизно квіків) активних радикалів, перекисних сполук різного ґатунку, які лавиноподібно виникають у зоні ішемізованої тканини мозку та тягнуть за собою низку наслідків: розширення зони пенумбри, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, набряк мозку, промоцію запалення за рахунок міграції клітин крові у вогнище, порушення функції ендотелію тощо. Це препарат Ксаврон виробництва «Юрія-Фарм», діючою речовиною якого є едаравон — субстанція, розроблена та втілена у практику в Японії, що увійшла у національні керівництва й рекомендації з інсульту Японії та низки азійських країн із 2009 р. (реєстраційне дослідження під керівництвом професора Eiichi Otomo, 2003 р.) [5].

Із 2017 р. препарат отримав схвалення FDA за показанням «лікування хвороби моторного нейрона (боковий аміотрофічний склероз)» і проходить процедури реєстрації у країнах Євросоюзу за двома показаннями — ішемічний інсульт та БАС. Клінічне використання едаравону має доволі потужну доказову базу. Його ефективність за кінцевими клінічними точками, як-то смертність внаслідок інсульту та покращення виходу при оцінці на 90-й день за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS), доведено у низці рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, зокрема при застосуванні в поєднанні з тромболізом та механічною тромбекстракцією [6–9]. В останньому випадку було проаналізовано дані

більш ніж 11 тис. пацієнтів із механічною тромбектомією при інсульті й показано достовірний позитивний вплив одночасного застосування едаравону на віддалені наслідки та зниження рівня перипроцедурних ускладнень, включно з геморагічними трансформаціями внаслідок реперфузії [9].

З огляду на ті обставини, що едаравон поки що не входить до рекомендованих у національних настановах України препаратів для лікування інсульту, але зареєстрований у Національному фармацевтичному реєстрі та дозволений до застосування, ми припустили доцільність вивчення його безпеки та ефективності в реальній клінічній практиці на основі відкритого багатоцентрового дослідження за принципом «випадок — контроль». На нашу думку, таке випробування у межах узгодженого протоколу, відповідно до загальноприйнятих тактик лікування інсульту (на основі діючих міжнародних рекомендацій) та методів оцінки клінічної ефективності, сприятиме досягненню консенсусу щодо вказаного підходу, а оприлюднення результатів може розв'язати низку питань спекулятивного характеру щодо цитопротекції та комбінованої терапії інсульту. Наш досвід демонструє користь та практичність такого підходу, а обґрунтування результатів на достовірному матеріалі допомагає ділитися здобутим досвідом з колегами в інших лікувальних закладах.

Матеріали й методи дослідження Дизайн дослідження

Назву дослідження обрано як аббревіатуру скороченої мети — Супутня Терапія Інсульту Ксавроном («СТІКС»): визначити, чи супутня терапія Ксавроном у різних сценаріях ведення пацієнтів з ішемічним інсульту у гострому періоді є безпечною та ефективною з точки зору кращого функціонального наслідку, оціненого за mRS через 90 днів від початку симптомів, порівняно з контрольною групою хворих, які отримували звичайне, конвенційне лікування. Дизайн розробляли за методологією «випадок — контроль», тобто порівняння результатів у групі активного лікування з відповідним контролем (за віком, статтю, тяжкістю інсульту на момент госпіталізації та іншими клініко-демографічними показниками).

Популяція пацієнтів

Критерії відбору пацієнтів:

- пацієнти з ішемічним інсульту, переважно півкульної локалізації;
- госпіталізація в межах 24 год від початку симптомів, але перевагу щодо включення до дослідної та контрольної груп надано пацієнтам із термінами госпіталізації 12, 6 та 4,5 год від початку симптомів;
- ішемічний характер інсульту має бути підтверджений методом невідкладної нейровізуалізації (що прийнятий як стандартний у конкретному закладі); перевагу надано пацієнтам, у яких нейровізуалізацію було виконано в межах 1 год від моменту госпіталізації;
- надання допомоги у відділенні, що спеціально облаштоване для лікування пацієнтів з інсульту або на виділених для цього ліжках із наявним моніторингом життєвих функцій та під наглядом спеціаліста з діагностики та терапії інсульту. Характеристика закладів або відділень, що беруть участь у дослідженні:

1. Наявність спеціалізованого відділення або виділених ліжок для лікування інсульту.
2. Наявність тренованого персоналу, який володіє навичками діагностики та ведення хворих на інсульт за шкалою ком Глазго (GCS), шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), mRS.
3. Наявність локального маршруту пацієнта, в якому прописані основні засади та стандарти лікування осіб з ішемічним інсульту, що відповідають діючим клінічним настановам, протоколам, рекомендаціям.
4. Можливість протягом 3–6 місяців зібрати дані щонайменше 30 хворих групи активного лікування та 30 — контрольної групи, порівняльної за клініко-демографічними параметрами. (Ця вимога зумовлена наявними відмінностями у матеріальному забезпеченні, стратегіях лікування в окремих центрах, веденні хворих, різною інтенсивністю ранньої реабілітації тощо, що може накласти відбиток на оцінку та інтерпретацію результатів.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Тому порівняння окремих центрів між собою за результатами допоможе уникнути помилок у їхній інтерпретації або зробити відповідну поправку. При вказаній кількості пацієнтів від кожного центру можливо зробити попередній аналіз отриманих даних по окремих центрах і виявити відмінності, які б могли негативно вплинути на загальний результат щодо оцінки всієї когорти хворих. Мета — здобути максимально однорідний матеріал для наступного аналізу.)

Загальний розмір когорти передбачає до 500 хворих на активній терапії та 500 — контрольної групи. При такому розмірі є нагода отримати результати відповідної статистичної сили, а також провести субаналіз за підгрупами, що відрізняються обставинами лікування, як-от тяжкість інсульту, час початку терапії, застосування тромболітичних засобів чи інших методів реканалізації тощо.

Втручання

Призначення препарату Ксаврон у комплексній терапії ішемічного інсульту є погодженим рішенням лікаря-куратора і має відбуватися відповідно до інструкції для медичного застосування препарату. Доза та частота введення повинні бути стандартними. Зважаючи на різний строк перебування хворих у стаціонарі, тривалість лікування здебільшого залежить від даного фактора. Цей параметр передбачено як окрему варіанту при статистичному аналізі.

Обмежень щодо іншої супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту не передбачається. Однак є сподівання, що, відповідно до існуючих настанов та протоколів, інші види втручань будуть розумно обмежені учасниками дослідження.

Первинні кінцеві точки

Первинними кінцевими точками є відсоток пацієнтів з ускладненнями перебігу інсульту в групах активної терапії та контролю, порівняння яких обчислюється як відношення ризиків і шансів негативних наслідків щодо групи активного лікування (рівень безпеки при застосуванні Ксаврону), та оцінка за mRS на 90-й день захворювання (ефективність). Останнє досягається за допомогою структурованого телефонного інтерв'ю, приклад якого наданий у Додатку.

Вторинні кінцеві точки

Оцінка за mRS наприкінці стаціонарного лікування, відсоток пацієнтів із погіршенням стану свідомості або неврологічного дефіциту впродовж перших 2-5 днів перебування у стаціонарі, рівень смертності у стаціонарі та за період до оцінки функціонального стану на 90-й день, час (термін) до клінічної стабілізації стану пацієнта в гострому періоді, частота геморагічних трансформацій інсульту та виявлення соматичних ускладнень його перебігу. Окремо кінцеві точки оцінюються у підгрупі пацієнтів, які піддавалися реканалізаційним втручанням.

Статистичний аналіз

Первинна гіпотеза перевірятиметься методами параметричної та непараметричної статистики з використанням мультиваріативних моделей для ординальних даних. Достовірність різниці в оцінках приймається на рівні <0,05.

Організація дослідження та фінансування

Участь у дослідженні є добровільною (центрів), за усвідомленої згоди пацієнтів із вимогами та структурою протоколу, метою й основними завданнями. Збирання інформації про окремі випадки лікування інсульту має відповідати прийнятим етичним нормам, із видаленням усіх відомостей, що можуть сприяти ідентифікації пацієнтів, інформація про яких надається.

Дослідження не фінансується сторонньою організацією (як-от фармкомпанія, наукові гранти дослідницької організації тощо).

Координатором дослідження та відповідальним виконавцем є професор С.П. Московко. Він, як і інші виконавці (на добровільній основі), несе відповідальність за достовірність отриманих даних та їхню інтерпретацію, доброчесність оприлюднення матеріалів і результатів дослідження.

Структура форми для внесення даних про результати застосування препарату Ксаврон при гострому ішемічному інсульті:

1. Демографічна частина включає ідентифікатор закладу охорони здоров'я (заповнює куратор проєкту), стать та вік пацієнта, дату госпіталізації.
2. Час і дата, коли востаннє хворого бачили без ознак інсульту.
3. Час (години, хвилини), коли пацієнт був госпіталізований, скільки пройшло часу від моменту виникнення симптомів (годин, хвилин), або невідомо.
4. Рівень свідомості при поступленні до лікарні (оглушення, сопор, кома) та сума балів за шкалою GCS.
5. Локалізація інсульту — права, ліва півкуля або вертебробазиллярний басейн (задній басейн циркуляції).
6. Оцінка за шкалою NIHSS (сума балів) при вступі.
7. Наявність афазії (тип).
8. КТ/МРТ голови: проводили чи ні, часові межі від моменту госпіталізації (впродовж однієї години або пізніше — точний проміжок).

9. Дані про реканалізаційне втручання (не проводили, тільки системний тромболізис, лише ендovasкулярне втручання, внутрішньовенний тромболізис + ендovasкулярне втручання).

10. Якщо виконаний тромболізис, вказати час госпіталізації та введення болюсу, час «від дверей до голки».
11. Початок введення Ксаврону від моменту госпіталізації.
12. Тривалість курсу (днів) та кількість введених доз.
13. Безпека та переносимість:
 - побічні ефекти під час введення препарату (так, ні);
 - передбачені інструкцією (так, ні);
 - виразність реакцій (легкі, помірні, важкі);
 - побічні ефекти призвели до переривання курсу лікування (так, ні); опис реакцій.
14. Динаміка перебігу інсульту: було покращення стану свідомості/неврологічного стану в перші 2-5 діб (так, ні). Як саме (опис).
15. Було погіршення стану свідомості в період перших 2-5 діб (так, ні): ТАК — доба, до рівня GCS (балів), тривалість погіршення (діб). Погіршення дефіциту за NIHSS (так, ні): тривалість (діб), до рівня (балів).
16. Доведено геморагічну трансформацію інсульту (так, ні, невідомо).
17. Ускладнення перебігу (соматичні): так, ні, опис.
18. Клінічна стабілізація пацієнта (на яку добу). Скільки проведено ліжко-днів (кількість).
19. Наслідок лікування: виписаний із поліпшенням, без суттєвих змін, смерть у відділенні.
20. Може пройти на момент виписки 10 м без сторонньої допомоги (так, ні, невідомо).
21. Оцінка за NIHSS при виписці з відділення (балів).
22. Оцінка за mRS при виписці. Індекс Бартел при виписці.
23. Оцінка за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) при виписці (функціональна спроможність, балів).
24. Оцінка за mRS через 90 днів від початку захворювання (телефонний контакт із пацієнтом або родичами, особами, що здійснюють догляд).

Функціональний стан пацієнта на момент виписки або при оцінці на 90-й день за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS)

- 0 — повна відсутність неврологічних симптомів
- 1 — відсутність суттєвих обмежень життєдіяльності попри наявність симптомів
- 2 — легкі обмеження життєдіяльності; може робити не все, що робив до інсульту, але здатний до самообслуговування без сторонньої допомоги
- 3 — помірно обмеження життєдіяльності; потребує деякої сторонньої допомоги у повсякденному житті, але може ходити без сторонньої допомоги
- 4 — помірно тяжкі обмеження життєдіяльності; не може ходити без сторонньої допомоги і задовольнити фізіологічні потреби сам
- 5 — тяжкі обмеження життєдіяльності; «прикутість до ліжка», нетримання сечі та калу, постійно потребує уваги та догляду
- 6 — смерть внаслідок інсульту

Якщо оцінка за mRS невідома, розрахуйте її, використовуючи алгоритм відповідно до форми RES-Q (версія 2.0) для оцінки якості надання допомоги при інсульті міжнародного проєкту ESO-EAST*:

- a) Чи може пацієнт самостійно ходити?
 - ☐ *Hi* — перейдіть до запитання **b**
 - ☐ *Так* — перейдіть до запитання **c**
- b) Якщо пацієнт не може ходити самостійно, чи може він ходити з чияюсь допомогою?
 - ☐ *Так* — **4 бали**
 - ☐ *Hi* — **5 балів**
- c) Якщо пацієнт може ходити самостійно (з/без допоміжних засобів), чи потребує він допомоги для виконання простих повсякденних дій (користування туалетом, купання, одягання, приготування їжі, прибирання, прості фінансові операції)?
 - ☐ *Так* — **3 бали**
 - ☐ *Hi* — перейдіть до запитання **d**
- d) Якщо пацієнт може виконувати прості дії, чи потрібна допомога при більш складній діяльності (керування авто, гра у гольф, фінанси, сплата рахунків, робота)?
 - ☐ *Так* — **2 бали**
 - ☐ *Hi* — перейдіть до запитання **e**
- e) Якщо у пацієнта немає жодних обмежень життєдіяльності, чи є у нього якісь неврологічні симптоми?
 - ☐ *Так* — **1 бал**
 - ☐ *Hi* — **0 балів**

25. Загальне враження клініциста від використання препарату Ксаврон у даному випадку (для групи активної терапії): (+2) — очевидна позитивна дія, (+1) — вірогідно, препарат дещо покращив перебіг, (0) — нейтрально, (-1) — вірогідно, дещо погіршив перебіг випадку, (-2) — спричинив очевидне погіршення.

Література

1. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M. et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. — 2019. — P. 50: e1 — e75; doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
2. Textbook of Stroke Medicine, 3th edition. Ed. By M. Brainin, W.-D. Heiss / Cambridge University Press, 2019. — 463 p.
3. Savitz S.I., Baron J.-C., Fisher M. For the STAIR X Consortium. Stroke treatment Academic Industry Roundtable X: brain citoprotection therapies in the reperfusion era // Stroke. — 2019. — 50. — P. 1026-1031; doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023927.
4. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of concept // Redox Biol. — 2015. — 6. — P. 524-551.
5. The Edaravon Acute Brain Infarction Study Group (Chair: Eiichi Otomo). Effect of a Novel Free Radical Scavenger, Edaravone (MCI-186), on Acute Brain Infarction // Cerebrovascular Dis. — 2003. — 15. — P. 222-229; doi: 10.1159/000069318.
6. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H. et al. Effect of Edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry // Neurol.Med.Chir (Tokio). — 2015. — 55. — P. 241-247.
7. Kikuchi K., Miura N., Moritomo Y., Ito T. et al. Beneficial effects of the free radical scavenger Edaravone (Radicut) in neurologic disease // J of Neurology and Neurophysiology. — 2011. — S1; doi: 10.4172/2155-9562.S1-001.
8. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? // J Clin Biochem Nutr. — 2018. — 62. — 1. — P. 20-38.
9. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical effects of early Edaravone use in acute stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy // Stroke. — 2019. — 50. — 3. — P. 652-658.
10. Antonic A., Dottori M., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. NXY-059, a failed neuroprotectant, offer no protection to stem cell-derived human neurons // J of Stroke and Cerebrovascular Dis. — 2018. — 8. — P. 2158-2165; https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.015.

Додаток

Дискусія

Це дослідження заплановане з метою отримання результатів від застосування нового препарату (Ксаврон) як додаткового лікування при різних терапевтичних сценаріях ішемічного інсульту, що використовуються в умовах реальної клінічної практики.

На додачу, ми сподіваємося, що об'єднання зусиль лікарів різних клінічних закладів допоможе об'єктивно оцінити наслідки та безпеку методу лікування на основі зрозумілого і простого протоколу, який передбачає більше спільних рис у терапевтичній практиці, ніж розбіжностей, що можуть відрізняти різні центри. Також ми передбачаємо, що учасники дослідження однаково дотримуватимуться основних положень поточних рекомендацій щодо лікування інсульту (базових). Натомість вони мають здобути певні навички у колективній роботі, а також власний досвід у застосуванні конкретної методології.

Аналіз поточної літератури свідчить про терапевтичний потенціал едаравону (Ксаврону) в поліпшенні наслідків ішемічного інсульту — як при звичайному веденні хворих, так і в поєднанні з використанням реканалізаційних процедур (системного тромболізису або механічної тромбектомії). Власний досвід застосування препарату в нашій країні поки що дуже обмежений та несистематизований.

По-перше, варто зауважити, що у виконанні такого дослідження є певні переваги — велика когорта учасників із залученням 10 чи більше центрів, ймовірно, сприятиме отриманню статистично достовірних висновків. По-друге, слідування єдиній методології оцінки безпеки та ефективності дає підстави до більшої довіри результату (який би він насамкінець не був). По-третє, дослідження планується як незалежне, і отримані дані підтвердять або не підтвердять сподівання щодо ефективності додаткової терапії з можливою цитопротекторною дією, спекулятивні дискусії навколо якої продовжуються.

Проте існує низка слабких моментів такого дослідження: зусилля різних центрів не регламентовані жорсткими вимогами протоколу (реальна клінічна практика), учасники спеціально не треновані щодо правил та процедур, як це прийнято у багатоцентричних рандомізованих випробуваннях, і вплив численних факторів важко передбачити. Попри все ми сподіваємось на позитивний результат (насамперед можливість виконання такого спільного дослідження!) і поширення досвіду колективної оцінки тих чи інших контрверсійних питань, що виникають у повсякденній практичній роботі.



* Переклад українською мовою фрагмента форми RES-Q (версія 2.0) для оцінки якості надання допомоги при інсульті ініціативи ESO-EAST люб'язно наданий доктором Ю.В. Фломінін.

В.І. Смоланка, д. мед. н., Ужгородський національний університет

Хірургічні методи лікування інсультів: коли та як саме їх застосовувати?

Впродовж останнього десятиліття досягнуто значних успіхів у лікуванні інсультів. Це зумовлено розробкою нової стратегії терапії гострих порушень мозкового кровообігу, насамперед, завдяки активним діям лікарів у перші години після виникнення симптомів захворювання (зокрема концепції «мозок – це час»), втіленню сучасних лікувальних методів та активній кампанії розповсюдження знань про інсульти. Позитивних результатів може бути досягнуто лише при запровадженні системних послідовних дій на догоспітальному етапі, швидкій та якісній діагностиці, стабілізації стану та вчасному початку терапевтичних і, за потреби, хірургічних заходів, ранній активній реабілітації та вторинній профілактиці захворювання.

При поступленні пацієнта з підозрою на інсульт медичному персоналу за стислий час необхідно вирішити, які діагностичні заходи будуть доцільними для встановлення типу та локалізації інсульту, що визначить наступні лікувальні дії. Однією з найважливіших умов успішної терапії інсультів є доступність та своєчасність залучення нейрохірурга (інтервенційного радіолога) для проведення ефективних інвазивних процедур. Сучасні стандарти надання хірургічної допомоги хворим доцільно розглянути окремо для кожного типу інсульту, при цьому слід усвідомлювати необхідність прийняття індивідуальних рішень у конкретній ситуації.

Ішемічний інсульт

Встановлення показань до хірургічного лікування в осіб з ішемічними ураженнями головного мозку, стан яких здатний потенційно покращитися внаслідок проведеного оперативного втручання, можливе після виконання невідкладного клінічного та інструментального обстеження. Скерувати пацієнта на хірургічне лікування клініцист може лише після визначення причини симптоматики, об'єму інфаркту головного мозку і, відповідно, життєздатної тканини, локалізації та причину оклюзії, а також оцінки потенційного ефекту від інвазивної процедури.

Із цією метою після поступлення пацієнта до приймально-го відділення закладу охорони здоров'я потрібно якнайшвидше провести комплекс чутливих та високоспецифічних діагностичних обстежень, що дозволяють виконати візуалізацію головного мозку та його судин: комп'ютерну (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Відповідно, служби повинні працювати цілодобово. Метою нейровізуалізації є визначення локалізації, розмірів та розповсюдження ішемії, а також можливої оклюзії крупних судин мозку. Найчутливішим методом у діагностиці ранніх ішемічних змін є МРТ із дифузно-зваженим режимом [1]. Це, зокрема, стосується інсультів у вертебрально-базиллярному басейні, лакунарних і невеликих вогнищ у корі головного мозку. МРТ також дозволяє виявити невеликі й старі геморагічні вогнища у віддаленому періоді завдяки Т2-зваженим зображенням (градієнтне ехо), але дифузно-зважений режим не завжди інформативний при вже сформованому вогнищі інфаркту мозку [2, 3].

Неінвазивну судинну візуалізацію (КТ-, МР-ангіографія) проводять за потреби у стислі строки для виявлення стенозу або оклюзії артерій із метою наступного проведення механічної тромбектомії, ендартеректомії або ангіопластики. Систематичні огляди доводять, що найбільш чутливим і специфічним неінвазивним методом візуалізації судин каротидного басейну є контрастна МР-ангіографія, дещо менш інформативними є ультразвукова доплерографія та КТ-ангіографія; неконтрастна МР-ангіографія найменш достовірна [4]. Широко доступними процедурами для спеціалізованих клінік мають бути неінвазивні дослідження екстра- та інтракраніальних артерій шляхом кольорового дуплексного сканування.

Хірургічні підходи до лікування ішемічних інсультів можна умовно поділити на декілька груп:

1. Оперативні втручання, направлені на деоклюзію магістральних судин ший або головного мозку, що спричинили ішемію.
2. Хірургічні втручання, направлені на декомпресію головного мозку і, відповідно, зменшення дислокації його структур.

Все більшого розповсюдження набувають ендоваскулярні методи лікування ішемій головного мозку, що включають інтраартеріальний тромболізис, механічну тромектомію за допомогою тромбоекстрактора Mersі або тромбаспіратора Penumbra, стентування або ангіопластику. Пацієнти, що поступили в межах шести годин після перших симптомів інсульту, потенційно можуть підлягати ендоваскулярному втручанню. Саме тому вони мають бути якнайшвидше обстежені з використанням КТ та КТ-ангіографії, включно з екстракраніальними відділами каротидних та вертебральних артерій. Якщо ж таких хворих доставляють через 6-24 години після початку захворювання, додатково слід провести КТ- або МР-перфузію [5].

Нейровізуальні критерії для проведення ендоваскулярного лікування у пацієнтів, що поступили в межах перших шести годин після інсульту [6]:

- ішемічне вогнище малих або середніх розмірів за шкалою оцінки початкових змін на КТ при інсульті (ASPECT) 6 балів і вище;
- оклюзія однієї з судин переднього півкола артеріального кола головного мозку;
- у разі оклюзії базилярної артерії спільне рішення мають прийняти різні фахівці після ретельної оцінки переваг та ризиків процедури.

Нейровізуальні критерії для проведення ендоваскулярного лікування у пацієнтів, що поступили пізніше шести годин після перших симптомів [7]:

- медичні заклади повинні мати можливість (автоматично) вираховувати співвідношення зон інфаркту мозку та напівтіні;
- оклюзія однієї з судин переднього півкола артеріального кола головного мозку;

- клініко-візуалізаційні співвідношення: показник за шкалою оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я (NIHSS) >10 балів та зона інфаркту 0-21 мл (для осіб віком >80 років) чи 0-31 мл (для хворих <80 років), або NIHSS >20 балів та зона інфаркту 31-51 мл у пацієнтів до 80 років.

Основною причиною погіршення стану та смерті пацієнтів зі значними інфарктами великих півкуль (так званими злоякісними інфарктами) є набряк, що супроводжується об'ємним ефектом і дислокацією мозку. Такий інфаркт займає більше половини півкулі та є наслідком оклюзії стовбура (ділянка М1) середньої мозкової артерії. У більшості хворих зі злоякісним інфарктом загрозливий набряк головного мозку розвивається між другим та п'ятим днями після початку захворювання, а також проявляється прогресувальним порушенням стану (зниженням рівня свідомості та збільшенням неврологічного дефіциту). В таких випадках виникають показання до декомпресивної трепанії черепа. Об'єднаний аналіз результатів лікування 93 пацієнтів, включених у дослідження DECIMAL, DESTINY та HAMLET, показав, що порівняно з контрольною групою через рік з-поміж хворих після декомпресивної хірургії була більша частка із середнім балом за модифікованою шкалою Ренкіна ≤4 або ≤3 і відзначався вищий відсоток тих, що вижив [8].

Вельми дискусійною є доцільність ургентної ендартеректомії при гострій оклюзії екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії. Наскільки різноманітні, настільки й спірні питання необхідності (та навіть можливості) втручання у перші години після виникнення захворювання при критичних стенозах екстракраніального відділу каротидної артерії, що є джерелом тромбоемболії. Дослідники дійшли висновку щодо неефективності операції при розвитку значного неврологічного дефіциту та глибокого порушення свідомості. Це, зокрема, підтверджують результати, отримані при ургентних втручаннях на стадії прогресувального інсульту або наростаючих транзиторних ішемічних атак. Хороший ефект ургентної хірургії у разі виникнення останніх при тривалості чітких показань підтверджують групи дослідників із Гарвардського університету та Університету Айови (США) [9].

Практичний досвід дозволяє рекомендувати ургентну тромбendarтеректомію за розвитку прогресувальних транзиторних ішемічних атак та інсульту. Обов'язковими умовами для цього є:

- можливість швидкого, впродовж 2-3 годин, обстеження хворого, з обов'язковим виконанням КТ (МРТ) головного мозку, КТ-/МР-ангіографії та ультразвукового дослідження сонних артерій (дуплексного сканування);
- відсутність очевидних ознак набряку та зони інфаркту мозку на МРТ;
- ясна свідомість хворого.

Спонтанний субарахноїдальний крововилив

Згідно з останніми статистичними даними, частота спонтанних (нетравматичних) субарахноїдальних крововиливів (САК) становить у середньому 9 на 100 тис. населення. Найчастіше САК трапляються у віці від 30 до 60 років (середній вік – 45 років). Показник летальності складає 30% усіх випадків САК, лише третині хворих вдається повернутися до преморбідного стану.

Розпочинаючи лікування САК, лікарі мають розуміти основні механізми, що призводять до виникнення складних, нерідко фатальних для пацієнтів наслідків. Близько 15% хворих помирають безпосередньо через швидке підвищення внутрішньочерепного тиску, що викликає глобальну ішемію мозку та припинення мозкового кровообігу. У частини пацієнтів швидкий розвиток компенсаторних механізмів дозволяє запобігти критичному підвищенню інтракраніального тиску, водночас потребуючи інтенсивної терапії, направленої на його зниження. Іншими найбільш небезпечними ускладненнями САК у перші дні є повторний крововилив та вазоспазм, надалі – гостра гідроцефалія. Вибір адекватної терапії з метою недопущення повторного розриву аневризми, з одного боку, та профілактики вазоспазму – з іншого, досить важкий. Іноді це нагадує «ходіння по лезу бритви», оскільки ці медикаментозні заходи нерідко взаємовиключні.

З огляду на те, що найчастішою причиною виникнення САК (до 90%) є розрив артеріальної аневризми головного мозку, після виконання КТ лікар мусить негайно провести оцінку за шкалою тяжкості стану хворого у гострому періоді субарахноїдального крововиливу Ханта – Хесса або шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS) та прийняти рішення про необхідний об'єм обстеження, насамперед КТ- або МР-ангіографії, з метою пошуку джерела крововиливу. Згідно з рекомендаціями Європейської організації інсульту (ESO), на даний час немає ефективного медикаментозного методу профілактики повторного крововиливу (клас I, рівень доказовості A) [10].

Єдиною ефективною стратегією для уникнення повторного крововиливу є хірургічне втручання, направлене на виключення аневризми із кровоплину шляхом відкритого кліпування



В.І. Смоланка

аневризми або ендоваскулярного методу протягом перших трьох днів після розвитку захворювання. Крім того, оклюзія аневризми «розв'язує руки» для проведення наступних адекватних терапевтичних дій, спрямованих на профілактику вазоспазму. Такий алгоритм включено до всіх рекомендацій із лікування субарахноїдальних крововиливів.

На додачу, важливо визначитися з показаннями до раннього хірургічного втручання. Метааналіз 11 досліджень за участю 1814 рандомізованих пацієнтів показав чітку перевагу ранньої мікрохірургічної оклюзії аневризми (упродовж перших 72 годин після розриву аневризми) в осіб із неврологічним станом I-III ступеня за шкалою WFNS. Подібна тенденція стосується також хворих із гіршим неврологічним станом (ступінь IV за WFNS) [11].

Фактори, що сприяють прийняттю рішення про раннє мікрохірургічне втручання:

- стан пацієнта за шкалами WFNS, Ханта – Хесса I-III ступеня;
- задовільний соматичний стан хворого;
- значна кількість крові у базальних цистернах, що спричиняє виникнення вазоспазму.

Фактори, що сприяють прийняттю рішення про відстрочене втручання:

- стан пацієнта за шкалами WFNS, Ханта – Хесса IV-V ступеня;
- незадовільний соматичний стан хворого;
- виразний набряк мозку.

Найменш сприятливими є результати хірургічного лікування артеріальних аневризм між четвертим та десятим днями після розриву аневризми. Це пов'язано з розвитком вазоспазму в цей період і може погіршувати прогноз захворювання.

Рішення про вибір мікрохірургічного чи ендоваскулярного способу виключення аневризми із кровотоку має приймати група фахівців, що володіють різними методиками лікування. Сприятливими факторами на користь мікрохірургічної операції є більш молодий вік пацієнтів, супутня внутрішньомозкова гематома, певна локалізація аневризми (середня мозкова, перикаліозна артерії), широка шийка аневризми, початок артерії-перфоранта з мішка аневризми). Слід відмітити, що найближчі результати виключення аневризми кращі у разі проведення ендоваскулярних операцій, віддалені ж – при мікрохірургічних втручаннях [12].

Крім того, варто зауважити, що під час перебування хворих у клініці нерідко виникають ситуації, які потребують негайного втручання нейрохірургів. Показання до ургентного хірургічного лікування при субарахноїдальних крововиливах:

1. Внутрішньочерепні гематоми значного розміру, які спричиняють виразний неврологічний дефіцит та прогресивне порушення свідомості, дислокацію мозку.
2. Гострий розвиток гідроцефалії.

У першому випадку необхідно виконати ургентне видалення гематоми, у другому – дренування шлуночків головного мозку, встановлення вентрикулошунтувальної системи або ендоскопічну вентрикулостомію III шлуночка мозку.

Спонтанні внутрішньомозкові крововиливи

Найбільші дискусії пов'язані з підходом до лікування спонтанних внутрішньомозкових (паренхіматозних) крововиливів. У різних клініках нерідко використовують протилежні підходи, здебільшого недостатньо обґрунтовані. У масштабних дослідженнях STICH і STICH II аналізували результати медикаментозного та хірургічного лікування понад 1400 хворих із супратенторіальною проміжною локалізацією крововиливу (гематома майже повністю знаходилася в білій речовині мозку або частково, зокрема, у базальних гангліях [13]. Унаслідок 10-річної роботи було встановлено незначну, статично недостовірну перевагу хірургічних втручань порівняно з медикаментозним методом. Оцінку отриманих даних проводили за індексом Бартел, шкалою Ренкіна та шкалою ком Глазго (GCS). Хворі, що поступали у тяжкому стані згідно із GCS 5-8 балів, мали кращі результати при консервативному лікуванні. Водночас при порівнянні двох груп відзначено покращення на 29% у пацієнтів, яким виконувати хірургічне лікування, з меншим неврологічним дефіцитом, станом відповідно до GCS понад 8 балів та локалізацією зовнішнього краю гематоми в межах 1 см від кори головного мозку.

Найвищий ступінь доказовості результатів (клас I, рівень достовірності B) у рекомендаціях Американської асоціації інсульту (ASA) 2007 р. та ESO отримала доцільність видалення крововиливів у мозочок із формуванням інсульт-гематоми >3 см у діаметрі, стан яких прогресивно погіршується, визначаються ознаки компресії стовбура або гідроцефалії. Стосовно строків хірургії, доцільне якнайшвидше виконання операції (бажано протягом перших 12 годин), хоча дуже раннє видалення гематоми пов'язане з високим ризиком повторного крововиливу [13].

Список літератури знаходиться в редакції

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 атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II 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. **Протипоказання:** гіперчутливість 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 венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи 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. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначений для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗ № 1554 від 05.07.2019 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.



Профілактика інсульту при фібриляції передсердь: майстер-клас щодо ведення пацієнта

У межах науково-освітнього форуму «Академія інсульту – 2019», що відбувся 30 жовтня – 1 листопада 2019 року в Києві, працювала секція профілактики інсульту. Пропонуємо до вашої уваги огляд представлених на секції доповідей, що присвячені детальному розгляду питань стратифікації ризику, вибору оптимальної тактики та порівнянню ефективності сучасних препаратів.

Професійний погляд кардіолога: профілактика інсульту при фібриляції передсердь



Тайсія В'ячеславівна Гетьман, к. мед. н., старший науковий співробітник Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України (м. Київ), поділилася власним поглядом на оптимальну тактику профілактики інсульту в пацієнта з порушенням серцевого ритму. За даними Фремінгемського дослідження (n=5070), ризик ішемічного інсульту в осіб із фібриляцією передсердь (ФП) зростає у п'ять разів (Wolf, 1991). Проведення скринінгу пацієнтів із ФП відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) підпорядковується таким правилам (Kirchhof et al., 2016):

1. Позаплановий скринінг на виявлення ФП рекомендований хворим

віком від 65 років шляхом визначення пульсу або проведення ЕКГ (I, B).

2. У пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою (ТІА) або ішемічним інсультом скринінг на ФП проводять шляхом аналізу даних моніторингу ЕКГ тривалістю принаймні 72 год (I, B).

Доповідка наголосила, що в пацієнтів, у яких були імплантовані пристрої, слід аналізувати запис кардіостимулятора та імплантованого кардіовертера-дефібрилятора для визначення високо-частотних передсердних епізодів (АНРЕ). У хворих із зафіксованими АНРЕ варто забезпечити проведення ЕКГ-моніторингу для реєстрації ФП до ініціації лікування (I, B). Вибір антикоагулянтної терапії має ґрунтуватися на ризику тромбоемболії незалежно від форми ФП: пароксизмальної, персистувальної або постійної (I, B) (January et al., 2019).

Для прогнозування вірогідності розвитку інсульту в пацієнтів із ФП використовують шкалу CHA₂DS₂-VASc (I, A) (табл. 1). Окрім того, для виявлення модифікованих ризиків застосовують

шкали ризику кровотеч (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, Bleeding Score [BS]) (IIa, B).

Як зауважила спікер, відповідно до кількості балів за CHA₂DS₂-VASc, слід прийняти рішення щодо наступної тактики:

1. За наявності 0 балів: антитромбоцитарні засоби та антикоагулянти не починають (III, B).
2. За наявності 1 бала: розглянути призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) (IIa, B) (Kirchhof et al., 2016); на користь ОАК свідчать фактори: вік >65 років, цукровий діабет 2го типу, ФП (не тріпотіння), персистувальна/постійна форма ФП.

Додатковими факторами для модифікації ризику тромбоемболії є (Lüscher, 2019): ожиріння (індекс маси тіла ≥30 балів); протеїнурія (>150 мг/24 год або еквівалент); кліренс креатиніну <45 мл/год; вміст мозкового натрійуретичного пептиду в крові (NTpro BNP) >1400 нг/л (позитивно корелює зі ступенем серцевої недостатності та може виявлятися при лівошлуночкової дисфункції); наявність високочутливого тропоніну Т та І; збільшення об'єму лівого шлуночка (≥73 мл) або його діаметра (≥4,7 см); швидкість вигнання з вуха лівого передсердя <20 см/с; показник за шкалою ABC (вік, біомаркери, клінічний анамнез).

3. За наявності ≥2 балів: призначити ОАК, оцінити протипоказання, скорегувати фактори ризику кровотечі:

- для пацієнтів із чіткими протипоказаннями щодо ОАК розглянути призначення пристрою для оклюзії вуха лівого передсердя;
- призначити прямі пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти (ПОАК) (I, A);
- призначити антагоніст вітаміну К (АВК) – рекомендовано за наявності механічного клапана або виразного мітрального стенозу (I, A).

Т.В. Гетьман зауважила, що при веденні пацієнтів із неклапанною формою ФП доцільно віддавати перевагу призначенню ПОАК (апіксабан, дабігатран, ривароксабан тощо) перед АВК (I, A). Для профілактики інсульту при ФП антитромбоцитарну монотерапію застосовувати не варто (III, A) (Kirchhof et al., 2016). Серед пацієнтів, які отримують варфарин, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) слід визначати щотижня на початку антикоагулянтної терапії та щомісяця, коли гіпокоагуляція (МНВ=23) стабілізується (I, A).

У клінічній практиці адекватного контролю досягти важко, тому приймання

АВК супроводжується підвищеним ризиком інсульту, кровотечею та смертністю (Haas, 2016). Аналіз даних дослідження ARISTOTLE, в якому взяв участь 18 201 пацієнт із ФП, показав, що терапія апіксабаном у дозі 5 мг двічі на день характеризувалася нижчим ризиком інсульту або системної емболії, великих кровотеч та летальності, ніж варфарином (Wallentin et al., 2013).

При виборі конкретного ПОАК слід враховувати, що тривалість періодів напіввиведення (T_{1/2}) у всіх представників цього класу є зівставною, втім режими дозування значно відрізняються (Heidbuchel et al., 2015): двічі на добу – апіксабан (T_{1/2}=12 год), дабігатран (T_{1/2}=12-17 год); 1 раз на добу – едоксабан (T_{1/2}=10-14 год), ривароксабан (T_{1/2}=5-9 год у дорослих, 11-13 год у літніх осіб). Виявлено, що апіксабан характеризується більш постійною концентрацією за умови приймання двічі на добу, внаслідок чого застосування апіксабану в такому режимі приводить до меншого співвідношення піку та падіння концентрації з нижчим коливанням дії препарату протягом 24 год. Стійкий вплив ліків у межах діапазону концентрацій може бути ключовим для підтримання оптимального балансу користі та ризику для апіксабану (Frost, 2013).

Всі представники ПОАК затверджені для використання Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) з огляду на функцію нирок, зокрема, оцінку рівня кліренсу креатиніну, розрахованого за формулою Кокрофта – Голта (January et al., 2019). Так, залежно від даного показника, визначається схема дозування ПОАК (табл. 2).

Тайсія В'ячеславівна також наголосила на необхідності ретельного моніторингу функції печінки при застосуванні інгібіторів фактора Ха. ПОАК не рекомендовані пацієнтам із виразною печінковою дисфункцією (January et al., 2019). Всі ПОАК протипоказані особам із хворобою печінки, що супроводжується коагулопатією або значним ризиком кровотечі, а також при порушенні функції печінки, що відповідає категорії С за класифікацією Чайлда – П'ю (табл. 3) (Steffel et al., 2018).

Також Т.В. Гетьман навела аналіз даних дослідження ARISTOTLE з урахуванням вікового параметра пацієнтів із ФП та підвищеним ризиком інсульту (Halvorsen et al., 2014). Як відомо, хворі були рандомізовані для приймання варфарину чи апіксабану по 5 мг двічі на добу зі зменшенням дози до 2,5 мг два рази на день, або плацебо.

Закінчення на наст. стор.

Табл. 1. Стратифікація ризику в пацієнтів із ФП за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Клінічні фактори ризику інсульту, ТІА та системної емболії	Бали
Хронічна серцева недостатність: ознаки/симптоми серцевої недостатності або об'єктивні докази зниження фракції викиду лівого шлуночка	+1
Артеріальна гіпертензія: принаймні два епізоди підвищення артеріального тиску у стані спокою >140/90 мм рт. ст. або поточна антигіпертензивна терапія	+1
Вік від 75 років	+2
Цукровий діабет: рівень глюкози крові натще >12,5 мг/л (7 ммоль/л) чи лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами та/або інсуліном	+1
Інсульт, ТІА або тромбоемболія в анамнезі	+2
Судинне захворювання: інфаркт міокарда в анамнезі, захворювання периферичних артерій або бляшка в аорті	+1
Вік 65-74 роки	+1
Жіноча стать	+1
Примітка: Адаптовано за P. Kirchhof et al., 2016.	

Табл. 2. Схема дозування ПОАК залежно від кліренсу креатиніну				
Кліренс креатиніну	Апіксабан	Дабігатран	Ривароксабан	Едоксабан
≥90 мл/хв	2×5 мг 2×2,5 мг ²	2×150 мг	20 мг	60 мг ¹
≥50 мл/хв				60 мг ⁴
≥40 мл/хв		2×150 мг ¹ 2×110 мг ^{1, 3}	15 мг	30 мг ¹
≥30 мл/хв				
≥15 мл/хв	2×2,5 мг ¹	Не рекомендовано	15 мг ¹	30 мг
Потреба у діалізі	Не рекомендовано		Не рекомендовано	Не рекомендовано
Примітки: ¹ Потрібно використовувати з обережністю; ² застосування апіксабану в дозі 2×2,5 мг за умови наявності 2 із 3 пунктів: вік ≥80 років, вага ≥60 кг, рівень сироваткового креатиніну ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л); ³ приймання дабігатрану в дозі 2×110 мг за умови високого ризику кровотечі; ⁴ критерії зниження дози едоксабану: вага ≤60 кг, супутня інтенсивна терапія інгібіторами Р-глікопротеїну. Адаптовано за Steffel et al., 2018.				

Табл. 3. Використання ПОАК при ураженні печінки відповідно до категорій за класифікацією Чайлда – П'ю				
Категорія	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
A (5-6 балів)	Без зниження дози	Без зниження дози	Без зниження дози	Без зниження дози
B (7-9 балів)	З обережністю	З особливою обережністю	З особливою обережністю	Не застосовувати
C (10-15 балів)	Не застосовувати	Не застосовувати	Не застосовувати	Не застосовувати
Примітка: Адаптовано за Steffel et al., 2018.				

Початок на попередній стор.

У старших вікових групах частота інсульту, масивних кровотеч, смерті від усіх причин була вищою (p<0,001 для всіх).

Апіксабан виявився ефективнішим, ніж варфарин для запобігання інсульту та зменшення летальності й асоціювався зі зниженням ризику масивних, усіх кровотеч та внутрішньочерепних крововиливів незалежно від віку (p>0,11 для всіх показників). Не спостерігалось значущого впливу дози апіксабану на основні результати лікування.

Відповідно до субаналізу в межах дослідження AVERROES, виявлене суттєвіше зниження ВР інсульту в пацієнтів ≥75 років (порівнянне з таким у віці <75 років) на тлі використання апіксабану при зіставленні з терапією ацетилсаліциловою кислотою (АСК) (Hunfeld et al., 2016). Додатково виявлено, що застосування антикоагулянтів знижує частоту дементного синдрому (Friberg et al., 2018).

На завершення доповіді спікер виклала основні принципи профілактики повторного інсульту:

1. Для пацієнтів із ФП після інсульту слід розглядати призначення АСК для профілактики повторного епізоду до початку або відновлення приймання ОАК (Іа, В) (табл. 4).

2. Системний тромболіз із використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену не рекомендований, якщо МНВ >1,7 (або у хворих, що приймали дабігатран, якщо активований частковий тромбoplastиновий час [АЧТЧ] за межами нормального діапазону) (ІІІ, С).

3. Слід віддавати перевагу ПОАК перед АВК чи АСК в осіб із ФП після попереднього інсульту (І, В).

4. Після ТІА або інсульту комбіновану терапію ОАК і антитромбоцитарними засобами призначати не варто (ІІІ, В).

5. Після внутрішньочерепної кровотечі застосування ОАК пацієнтами з ФП може бути відновлене через 4-8 тижнів, якщо причина кровотечі / відповідний фактор ризику усунутий або взятий під контроль (ІІb, В) (Kirchhof et al., 2016).

Ефективність та безпека антикоагулянтів при вторинній профілактиці інсульту



Завідувач інсультного центру універсальної клініки «Оберіг», к. мед. н., лікар-невролог **Юрій Володимирович Фломін** привернув увагу присутніх до актуальності профілактики інсульту в Україні. Згідно з даними Всесвітньої книги фактів (The World Factbook), Україна посідає 5-те місце у світі за частотою летальних наслідків інсульту, що становила 14,40 на 1 тис. населення 2017 року. У 2016 р. ризик інсульту в осіб віком від 25 років у світі в середньому становив 25% (25,1% у жінок, 24,7% у чоловіків); у Центральній і Східній Європі – 32%, в Латвії – 41,7% (N Engl J Med, 2018).

Виявлено, що ФП є незалежним фактором ризику рецидиву інсульту протягом широкого вікового діапазону. Так, з 829 пацієнтів, які перенесли перший інсульт, у 163 (20%) відбувся рецидив: у 27% осіб із ФП, які не приймали антикоагулянти; у 18% хворих на ФП на тлі медикаментозної профілактики; у 17% пацієнтів без порушення ритму серцевої діяльності. Коефіцієнт небезпеки для повторного інсульту серед осіб із ФП, які не лікувались антикоагулянтами, становив 2,1 (95% довірчий

інтервал (ДІ) 1,4-2,9; p<0,001), тоді як коефіцієнт небезпеки для повторного тяжкого інсульту – 2,4 (95% ДІ: 1,6-3,6; p<0,001) (Penado et al., 2003).

Доповідач навів чіткі рекомендації Американської асоціації кардіологів, Американської колегії кардіологів і Товариства серцевого ритму США (АНА/ACC/HRS, 2019) відносно показань до призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК):

- призначення ПОАК рекомендоване при показниках за шкалою CHA₂DS₂-VASc: ≥2 балів у чоловіків, ≥3 балів у жінок;
- призначення ПОАК доречне при показниках за шкалою CHA₂DS₂-VASc: 1 бал у чоловіків та 2 бали у жінок;
- ПОАК ефективніші за варфарин;
- призначати АСК не рекомендовано;
- апіксабан є доречним при термінальній хронічній хворобі нирок.

Доповідач навів дані метааналізу, в якому проаналізовано вплив чотирьох ПОАК у пацієнтів із ФП. ПОАК мали сприятливий профіль ризику та користі порівняно з варфарином. Результатом терапії цими препаратами було значуще (на 19%) зменшення ризику інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, смертності (на 10%), масивних кровотеч, однак при цьому збільшувався такий шлунково-кишкових кровотеч. Підтверджено відносну ефективність та безпеку ПОАК для широкого кола пацієнтів (Ruff et al., 2014).

У дослідженні Y. Xian et al. (2017) за участю 94 474 пацієнтів із ФП, які перенесли гострий ішемічний інсульт, була показана тенденція превалювання неадекватної терапевтичної антикоагуляції, що передувала інсульту: 7,6% застосовували варфарин у профілактичній дозі та 8,8% – ПОАК, 83,6% не отримували антикоагулянтної терапії (з них 13,5% під час інсульту мали субтерапевтичну антикоагуляцію на тлі приймання варфарину [МНВ<2], 39,9% використовували тільки антитромбоцитарну терапію, 30,3% не отримували антитромбоцитарного лікування). Терапевтична антикоагуляція була пов'язана з меншим ризиком помірною й тяжкою інсульту та нижчою внутрішньолікарняною летальністю. Інсульти середнього ступеня тяжкості й тяжкі рідше траплялися в пацієнтів, які застосовували варфарин у профілактичній дозі (15,8%) та ПОАК (17,5%), ніж серед тих, які не отримували антикоагулянтної терапії (27,1%), або отримували лише антитромбоцитарну терапію (24,8%) чи варфарин у субтерапевтичній дозі (25,8%).

Показники внутрішньолікарняної летальності також були нижчими для тих, хто приймав варфарин у терапевтичній дозі (6,4%) та ПОАК (6,3%) порівняно з тими, хто не отримував антикоагулянтної терапії (9,3%) або використовував лише антитромбоцитарне лікування (8,1%) чи варфарин у субтерапевтичній дозі (8,8%).

Ефективність антикоагулянтів (у порядку зростання ризику судинної катастрофи), за результатами досліджень, можна представити у такому вигляді: 150 мг дабігатрану 2 р/добу (Connolly et al., 2009, 2010, 2014) → 5/2,5 мг апіксабану 2 р/добу (Granger et al., 2011) → 60/30 мг/добу едоксабану (Giugliano et al., 2013) → 20/15 мг/добу ривароксабану (Patel et al., 2011) → 110 мг дабігатрану 2 р/добу (Connolly et al., 2009, 2010, 2014) → 30/15 мг/добу едоксабану (Giugliano et al., 2013).

Порівняння ефективності апіксабану та варфарину, за словами Ю.В. Фломіна, дозволяє дійти висновку, що перевага апіксабану в зменшенні ризику інсульту та системної емболії становить 8%, ризику геморагічного інсульту – 55%, летальної кровотечі – 50%, внутрішньочерепного крововиливу – 58% та смерті від будь-якої причини – 11%. Дабігатран та апіксабан є дієвішими, ніж варфарин, а ефективність ривароксабану щодо профілактики інсульту при ФП така ж, як у варфарину (Lowenstern et al., 2018).

Вплив АСК та апіксабану вивчали у субаналізі результатів дослідження AVERROES, в якому взяли участь 5599 пацієнтів, з яких 784 (14%) перенесли транзиторну ішемічну атаку (ТІА) або інсульт та у 92% випадків мали ≥3 балів за шкалою прогнозування й оцінки ризику ішемічного інсульту (CHADS₂). Так, при порівнянні з АСК приймання апіксабану було асоційоване зі зменшенням на 71% ризику інсульту чи системної емболії. Відносно ризику великих кровотеч значущих відмінностей не виявлено, тому можна стверджувати, що апіксабан є суттєво ефективнішим порівняно з варфарином і має такий самий профіль безпеки (Diener et al., 2012).

Додатково в субаналізі результатів дослідження ARISTOTLE, в межах якого 3436 (20%) пацієнтів перенесли ТІА або інсульт (92% з цієї підгрупи мали ризик за шкалою CHADS₂ ≥3 балів), визначали ефективність вторинної профілактики. При порівнянні з варфарином апіксабан характеризувався меншим ризиком (Easton et al., 2012):

- інсульту або системної емболії (менше на 24%);
- великої кровотечі (менше на 27%);
- внутрішньочерепного крововиливу (менше на 63%);
- смерті (менше на 11%).

За словами Ю.В. Фломіна, незважаючи на лікування прямими ПОАК, повторні інсульти трапляються. Для виявлення причини повторного інсульту на тлі використання ПОАК М. Pacioni et al. (2019) провели дослідження типу випадок/контроль. Було проаналізовано дані 713 пацієнтів (641 випадок ішемічного інсульту та 72 – ТІА, медіана віку – 80 років) і 700 осіб групи контролю; 64% повторних ішемічних інсультів були до кардіоемболічними.

При багатофакторному аналізі незалежними предикторами повторної події були:

низька доза ПОАК (поза зареєстрованими показаннями – off-label); відношення шансів (ВШ) 3,18; збільшення передсердя (ВШ 6,64); гіперліпідемія (ВШ 2,40); вища оцінка за CHA₂DS₂-VASc (ВШ 1,72 на кожен додатковий бал).

За твердженням В.М. Фломіна, спостереження за пацієнтами після інсульту – важлива умова безпеки та ефективності лікування. Дослідження M.J. Ross et al. (2011) з участю 3500 пацієнтів з інсультом показало, що: цільовий артеріальний тиск підтримується у 56% пацієнтів; цільовий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності – у 36%, глікозильованого гемоглобіну – у 40%; терапевтичний діапазон МНВ – у 41%; адекватний контроль симптомів депресії – у 39%. Організоване спостереження знижує ризик смерті на 25% протягом першого року після інсульту.

На думку доповідача, необхідними компонентами адекватного ведення пацієнта є (Adeoye et al., 2019):

- спостереження протягом ≥1 року;
- консультації фахівців з інсульту за направленням від сімейного лікаря;
- менеджмент ТІА;
- оцінка результатів (за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів і т.д.);
- контроль пізніх ускладнень (депресія, біль, спастичність, інсомнія та ін.);
- навчання лікарів інших спеціальностей та медсестер;
- нагляд сімейного лікаря і профільних фахівців (за потреби) за всіма пацієнтами, виписаними зі стаціонара після лікування із приводу інсульту; навчання хворого і членів його родини.

• проведення скринінгу на пізні ускладнення, розробка індивідуальних планів лікування, забезпечення вторинної профілактики, зокрема модифікації способу життя і корекції факторів ризику, – необхідні напрями роботи інсультних центрів з метою стандартизації спостереження за пацієнтами після інсульту.

Окрім того, Ю.В. Фломін навів тактику ведення пацієнта з гострим ішемічним інсультом з потенційно інвалідизуючим дефіцитом, який виник на тлі терапії ПОАК (Steffel et al., 2018):

1. Визначення концентрації ПОАК у крові.

2. Якщо ПОАК у крові відсутній (лабораторно не визначається), слід розглянути проведення тромболізу та/або тромбектомії.

3. Якщо ПОАК у крові виявлений чи його визначення недоступне, але достеменно відомо, що останній прийом антикоагулянту був >48 год тому, і функція нирок нормальна, слід розглянути проведення тромболізу та/або тромбектомії.

4. Якщо ПОАК у крові виявлений або його визначення недоступне, але є антидот (реверсанти), слід ввести антидот і розглянути проведення тромболізу та/або тромбектомії після припинення дії ПОАК.

5. Якщо ПОАК у плазмі виявлений і антидоту (реверсанту) немає, але достеменно відомо, що останній прийом антикоагулянту був >4 год тому, і концентрація ПОАК у плазмі <30 нг/мл (апіксабан, ривароксабан, едоксабан), в окремих випадках можна розглянути можливість проведення тромболізу та/або тромбектомії.

Доповідач підкреслив, що профілактика інсульту в осіб із неклапанною ФП, безумовно, має полягати в застосуванні ПОАК, які сприяють подовженню безцінного часу якісного життя пацієнта.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0060



Настанови щодо застосування подвійної антитромбоцитарної терапії за гострої транзиторної ішемічної атаки та малого ішемічного інсульту

Чи є подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) після транзиторної ішемічної атаки (ТІА) й малого ішемічного інсульту (МІІ) ефективнішою, ніж монотерапія? Якими мають бути дозування препаратів та тривалість лікування? На ці та інші важливі запитання дають відповіді автори настанов K. Prasad et al., що створені спільними зусиллями групи MAGIC та British Medical Journal. Представляємо до вашої уваги короткий огляд даних рекомендацій (BMJ, 2018; 363: k5130).

Яку роль відіграє подвійна антитромбоцитарна терапія після ТІА, асоційованої з високим ризиком інсульту (ТІА_{вр}) чи МІІ? При цьому термін «малий ішемічний інсульт» загальноприйнятий, але не включений до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, окрема клінічна форма гострого ішемічного ураження мозку, за якої неврологічний дефіцит утримується понад 24 год, але повністю регресує протягом 21 доби.

Крім того, чи сприяє ПАТТ комбінацією ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю суттєвішому зниженню частоти рецидивів інсульту та смерті, ніж використання лише АСК протягом першої доби після ТІА_{вр} або МІІ? Варто зауважити, що експертною групою було створено сильну рекомендацію стосовно початку ПАТТ протягом 24 год після появи симптомів та її продовження

10-21 день. У сучасній практиці зазвичай застосовують один препарат. Дані рекомендації ґрунтуються на систематичному огляді Hao et al. (2018) результатів рандомізованого контрольованого випробування (Johnston et al., 2018). Показано, що ПАТТ клопідогрелем та АСК протягом першого 21 дня після індексної події знижувала ризик повторних серйозних ішемічних подій порівняно з монотерапією АСК. Мета створення настанов – швидке й зрозуміле викладення отриманих доказів для лікарів-практиків та їхніх пацієнтів відповідно до стандартів достовірних рекомендацій і системи градації якості аналізу, розробки й оцінки (GRADE) (Guyatt et al., 2008; Qaseem et al., 2012). Порівняння абсолютних переваг/шкоди ПАТТ та монотерапії АСК надано у вигляді інфографіки (рис. 1 і 2).

Поточна практика
Антитромбоцитарна монотерапія АСК або клопідогрелем є ефективним втручанням як для коротко-, так і довгострокової вторинної профілактики інсульту та ТІА після ініціальної події. Клініцисти іноді використовують як альтернативу цілостазол або комбінацію дипіридамолу та АСК (обидва останні згадані в цих настановах як препарати для монотерапії) (Powers et al., 2018; Royal College of Physicians, 2016). АСК та клопідогрель чинять синергетичну дію щодо пригнічення агрегації тромбоцитів. Тож цілком імовірно, що ці два препарати разом можуть забезпечити кращу вторинну профілактику інсульту, ніж один. Однак із різних причин їх не застосовують широко:
1. Тривале використання АСК + клопідогрель після інсульту не є корисним.

- Основні положення настанов**
- Особи, що перенесли ТІА_{вр} або МІІ, мають підвищений ризик повторного інсульту та смерті
 - Терапія АСК та клопідогрелем знижує вірогідність повторного інсульту та летального наслідку, особливо у разі комбінування двох лікарських засобів
 - Настійно рекомендовано:
 - розпочинати ПАТТ клопідогрелем та АСК протягом 24 год у пацієнтів, які перенесли ТІА_{вр} або МІІ
 - ПАТТ має тривати 10-21 день, після чого пацієнтам слід продовжувати антитромбоцитарну терапію одним засобом
 - ПАТТ не слід застосовувати при великих інсультах через підвищений ризик внутрішньочерепної кровотечі
- Примітка: Адаптовано за K. Prasad, 2018

У кількох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) було показано, що ПАТТ (АСК + клопідогрель) не є кращою для запобігання повторному інсульту, ніж монотерапія цими антиагрегантами (Diener et al., 2004; Bhatt et al., 2006).
2. Застосування АСК + клопідогрель вважається занадто ризикованим після великого інсульту. На відміну від малого, застосування лише одного засобу після епізоду великого інсульту зумовлене вищим ризиком геморагічної трансформації.
3. Не визначено балансу користі/шкоди для короточасного приймання після МІІ чи ТІА_{вр}

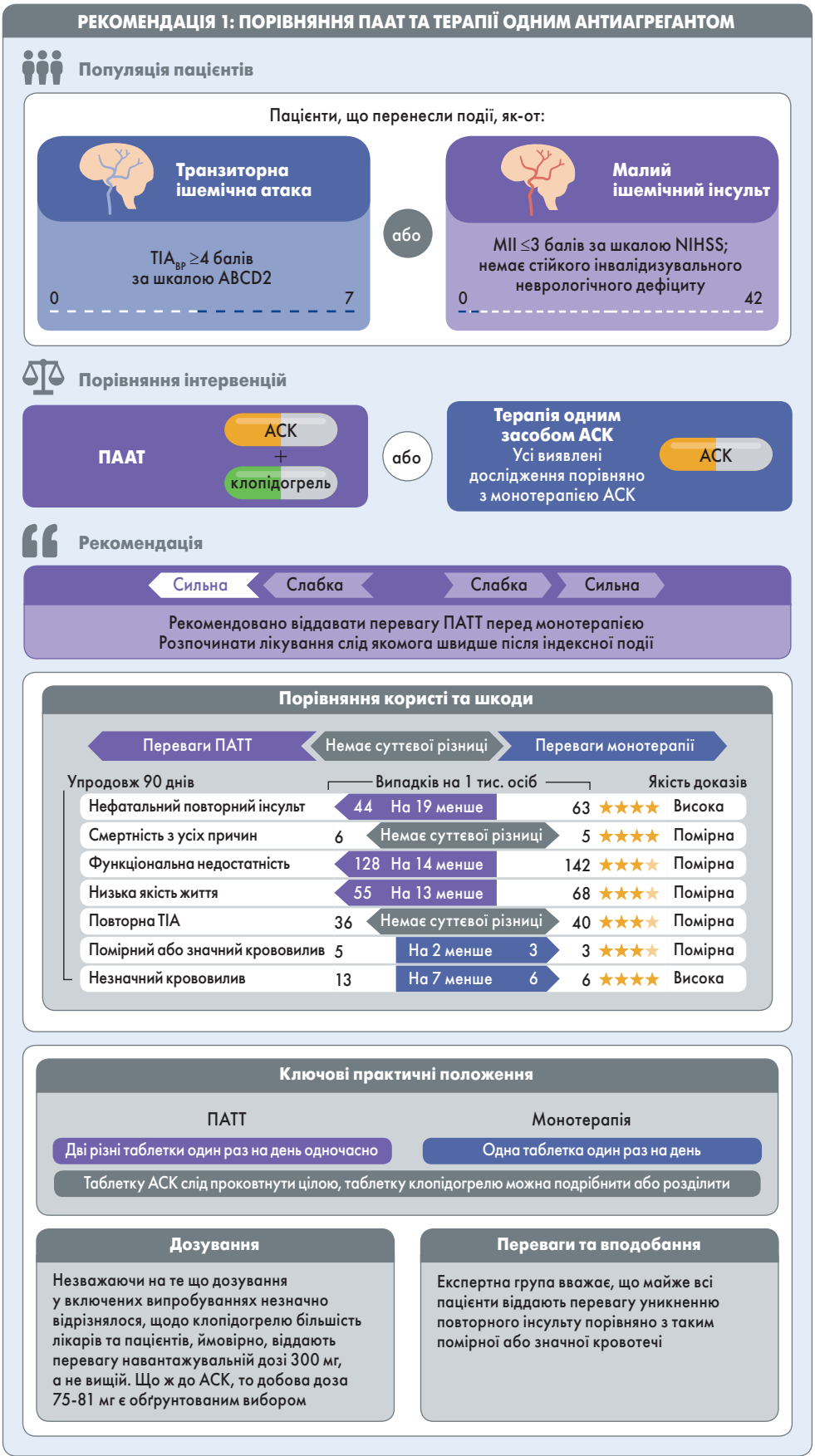


Рис. 1. Перевага ПАТТ перед монотерапією та початок лікування якнайшвидше після ініціальної події

Примітки: ABCD2 – шкала для оцінки ризику повторного інсульту після ТІА; NIHSS – шкала тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США.

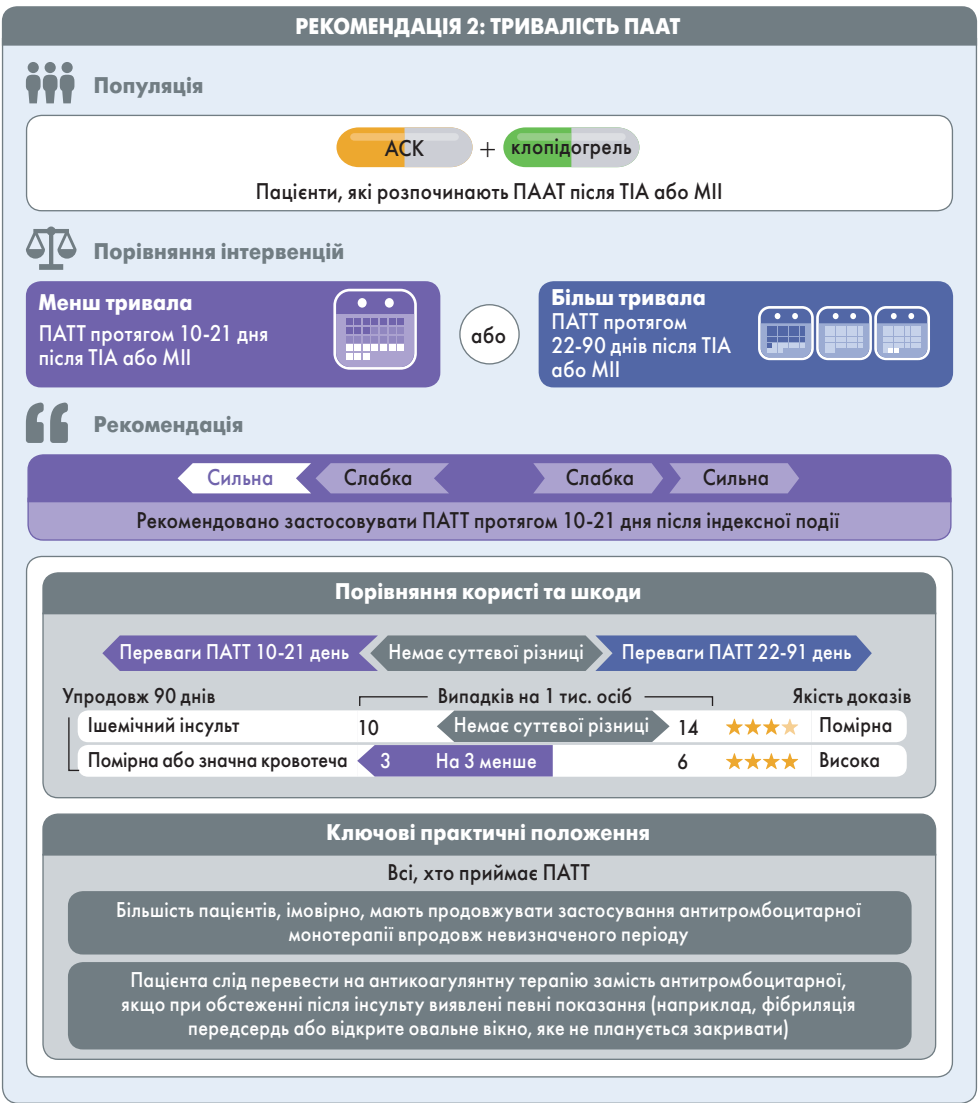


Рис. 2. Рекомендації щодо застосування ПАТТ протягом 10-21 дня після ТІА або МІІ

Початок на попередній стор.

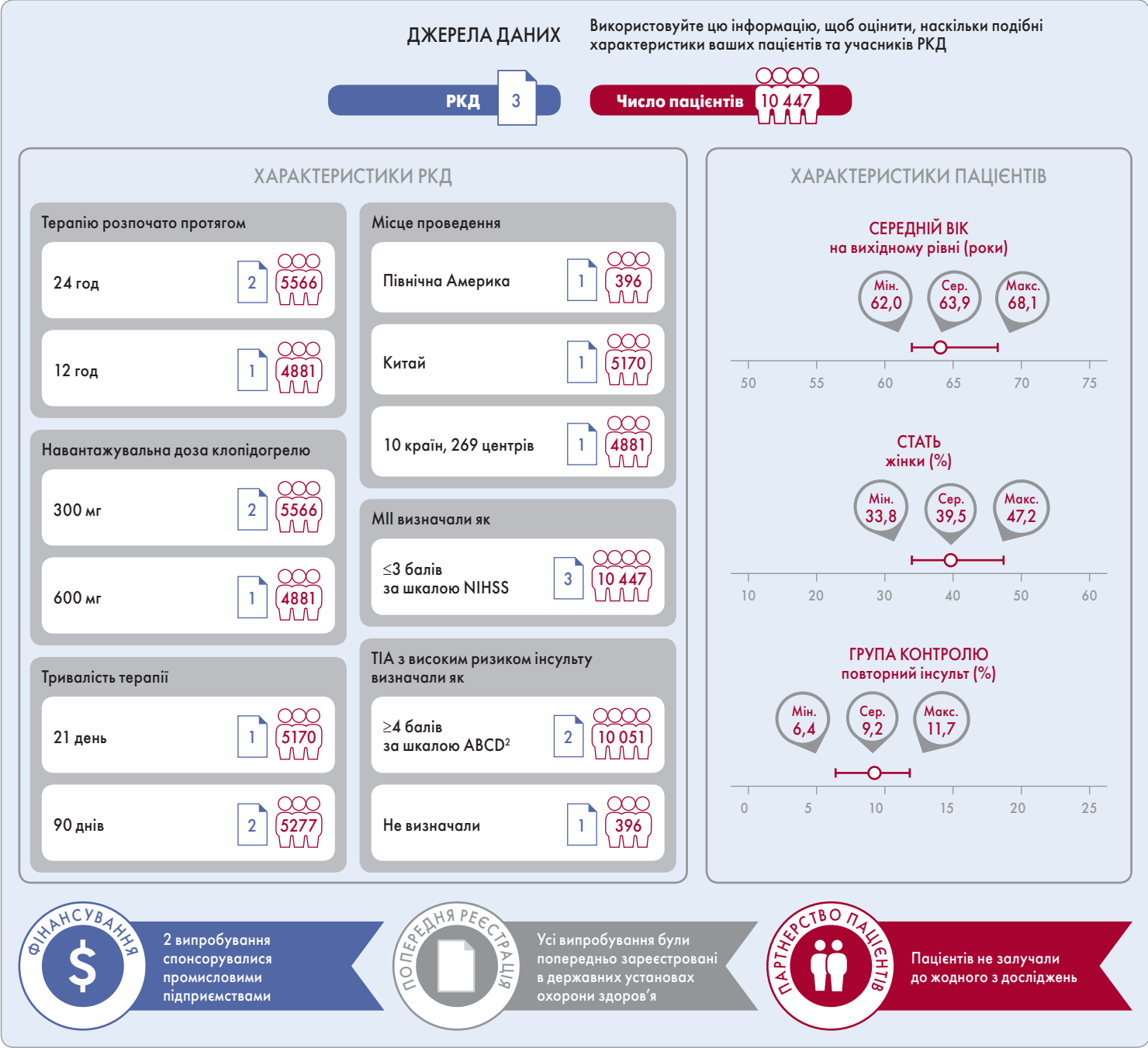


Рис. 3. Характеристики пацієнтів та випробувань, включених у систематичний огляд порівняння ефективності ПАТТ (клопідогрель + АСК) та монотерапії АСК, що надавалася протягом 12-24 годин після появи симптомів пацієнтам із ТІА з високим ризиком інсульту або МІІ

Табл. 1. Поточні рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту		
Настанова	Антиагреганти, які слід використовувати	Положення
Рекомендації AHA/ASA, 2018 (Powers et al., 2018)	• АСК • ПАТТ	Монотерапія АСК (50-325 мг); комбінація АСК та дипіридамолу із пролонгованим вивільненням та монотерапія клопідогрелем – прийнятні варіанти початкової терапії для пацієнтів із некардіоемболічним інсульту або ТІА. Для пацієнтів із малим інсульту ПАТТ протягом 21 дня, розпочата в 24-годинний проміжок, може бути корисною для ранньої вторинної профілактики інсульту впродовж 90 днів від появи симптомів
Рекомендації CSS, 2017 (Wein et al., 2018)	• АСК • комбінація АСК + дипіридамолу • клопідогрель	АСК по 80-325 мг щодня; комбінація АСК у дозі 25 мг та дипіридамолу з подовженим вивільненням 200 мг двічі на день або клопідогрель 75 мг щодня – прийнятні варіанти, вибір має залежати від клінічних обставин
Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів з інсульту NSFA, 2017	• АСК у низьких дозах • клопідогрель • АСК у низьких дозах + дипіридамолу модифікованого вивільнення • ПАТТ	Тривалу антитромбоцитарну терапію (АСК у низькій дозі, клопідогрель або комбінація АСК у низькій дозі + дипіридамолу модифікованого вивільнення) слід призначати всім пацієнтам з ішемічним інсульту або ТІА, які не отримують антикоагулянтної терапії, з огляду на коморбідність. У пацієнтів із факторами високого ризику можна застосовувати ПАТТ протягом перших 3 тижнів після МІІ або ТІА для запобігання рецидиву інсульту. ПАТТ не рекомендовано для тривалої вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань в осіб без гострих проявів ІХС або нещодавно встановленого коронарного стента
Настанови NICE, 2016	• клопідогрель • АСК + дипіридамолу модифікованого вивільнення • дипіридамолу модифікованого вивільнення	Стандартною тривалою профілактикою тромбозу в осіб з ішемічним інсульту або ТІА без пароксизмальної чи перманентної ФП має бути приймання клопідогрелю в дозі 75 мг. АСК (75 мг/добу) + дипіридамолу із модифікованим вивільненням (200 мг двічі на день) слід застосовувати у разі непереносимості клопідогрелю. АСК (75 мг/добу) варто використовувати, якщо і клопідогрель, і дипіридамолу із модифікованим вивільненням протипоказані або не переносяться. Дипіридамолу із модифікованим вивільненням (200 мг двічі на день) слід застосовувати, якщо і клопідогрель, і АСК протипоказані або не переносяться. Поєднувати АСК та клопідогрель не рекомендовано, якщо немає інших показань (наприклад, гострий коронарний синдром, нещодавно встановлений коронарний стент)
Примітки: AHA/ASA – Американська асоціація серця / Американська асоціація інсульту; CSS – Канадське товариство боротьби з інсульту; NSFA – Австралійський національний фонд інсульту; ІХС – ішемічна хвороба серця.		

У перші дні та тижні після такого епізоду ризик розвитку другої ішемічної події підвищений. Невизначеність щодо ймовірності гострої ТІА та МІІ можуть зменшити результати останніх РКД.

У таблиці 1 показано, як варіюють міжнародні настанови. Лише деякі містять слабку рекомендацію або пропозицію щодо короткотривалої ПАТТ. Показано також певні розбіжності щодо тривалого застосування окремих препаратів. У настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) віддано перевагу клопідогрелю перед іншими препаратами, а комбінації АСК та дипіридамолу – перед монотерапією АСК, тоді як у більшості інших всі три варіанти розглядають як еквівалентні.

Бальні показники за шкалами ABCD² та NIHSS зазвичай використовують для оцінки ступеня тяжкості ТІА або інсульту

Табл. 2. Оцінка ступеня тяжкості ТІА, МІІ та ризику інсульту після цих подій	
ТІА	
Тяжкість за шкалою ABCD² - вік – 1 бал, якщо ≥60 років - артеріальний тиск – 1 бал, якщо ≥140/90 мм рт. ст. - клінічний стан пацієнта – 1 бал, якщо лише порушення мови; 2 бали, якщо одностороння слабкість - тривалість – 1 бал, якщо від 10 хв до 1 год; 2 бали, якщо ≥1 год - цукровий діабет – 1 бал за наявності	
Ризик інсульту впродовж найближчих 7 днів на підставі показника за ABCD² 1-3 бали (низький) = 1,2% 4-5 (помірний) = 5,9% 6-7 (високий) = 11,7%	
МІІ	
- тяжкість визначається як оцінка за NIHSS ≤3 балів - ризик інсульту надалі недостатньо охарактеризований, але, ймовірно, становить такий для ТІА з високим ризиком інсульту	

і визначення майбутнього лікування. Інсульт трапляється приблизно в 1 з 10 осіб після перенесеної ТІА_{вр} (табл. 2). Ризик того, що інсульт станеться незабаром після МІІ, менш очевидний, але, ймовірно, становить 10-12%.

Дані досліджень

У систематичному огляді Q. Hao et al. (2018) було проаналізовано результати трьох РКД (загальна кількість пацієнтів – 10 447), в яких порівнювали ефективність ПАТТ та монотерапії АСК (Johnston et al., 2018; Guyatt et al., 2008; Qaseem et al., 2012; Powers et al., 2018; Diener et al., 2004; Bhatt et al., 2006; Wang et al., 2013; Kennedy et al., 2007). На рисунку 3 представлено огляд результатів РКД. Загалом характеристики хворих, що брали в них участь, були подібними до таких у повсякденній практиці; середній вік коливався від 62 до 68,1 року. У дослідженні FASTER вік 1/6 учасників перевищував 81 рік, у CHANCE чверті пацієнтів було понад 72 років, а в POINT вік чверті хворих становив більш ніж 85 років. Трохи більше половини пацієнтів (52,8-66,2%) були чоловіками.

Порівняно з антитромбоцитарною монотерапією:

- ПАТТ сприяла зниженню частоти усіх (ішемічних та геморагічних) нефатальних повторних інсультів: відносний ризик (ВР) 0,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,61-0,80, висока достовірність.
- ПАТТ певною мірою зменшувала прояви функціональної інвалідності (помірна достовірність) та поліпшувала якість життя (помірна достовірність).
- ПАТТ супроводжувалася незначним збільшенням частоти помірних або значних екстракраніальних кровотеч (помірна достовірність) (див. рис. 1 і 2).

У РКД брали участь від 396 до 5170 учасників; у двох найбільших випробуваннях був задіяний 10 051 пацієнт. Одне дослідження проводили в Китаї (Wang et al., 2013), одне – у Північній Америці (Kennedy et al., 2007) і одне – POINT (Johnston et al., 2018) – у 269 дослідницьких центрах в 10 країнах світу. Випробування POINT включало різномірну популяцію хворих, тож його результати можуть бути більш узагальнювальними, ніж дані дослідження CHANCE, до якого були залучені лише китайські пацієнти.

В усіх випробуваннях МІІ визначали як бальну оцінку за NIHSS ≤3 під час рандомізації (діапазон шкали – від 0 до 42 балів, вищий показник свідчить про більший дефіцит). У двох масштабних випробуваннях ТІА_{вр} оцінювали за шкалою ABCD² ≥4 балів (детальніше див. табл. 2) під час рандомізації (Johnston et al., 2018). У всіх випробуваннях пацієнтам виконували комп'ютерну (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ), щоб виключити наявність мозкових крововиливів або альтернативних пояснень їхніх симптомів. Зарахування до досліджень повинні було відбутися протягом 12-24 годин після появи симптомів.

Табл. 3. Визначення функціональної інвалідності за модифікованою шкалою Ренкіна	
Кількість балів	Функціональна інвалідність
0	Симптомів немає
1	Значущої інвалідності немає
2	Незначна інвалідність
3	Помірна інвалідність, пацієнт може ходити без допомоги
4	Помірно тяжка інвалідність, пацієнт потребує допомоги у повсякденному житті та при ходінні
5	Тяжка інвалідність, пацієнт потребує постійного догляду
6	Смерть

Табл. 4. Дозування клопідогрелю та АСК, що застосовуються у випробуваннях, результати яких включено до систематичного огляду		
Дослідження	Дозування клопідогрелю	Дозування АСК
FASTER (Kennedy et al., 2007)	Навантажувальна доза – 300 мг, потім – 75 мг/добу	Навантажувальна доза – 162 мг, потім – 81 мг/добу
CHANCE (Wang et al., 2013)	Навантажувальна доза – 300 мг, потім – 75 мг/добу	Навантажувальна доза – 75-300 мг (на розгляд лікаря), потім – 75 мг/добу
POINT (Johnston et al., 2018)	Навантажувальна доза – 600 мг, потім – 75 мг/добу	50-325 мг/добу, рекомендовано по 162 мг протягом 5 днів, потім – 81 мг/добу
Примітка: Адаптовано за Z. Hao et al., 2018.		

Обґрунтування рекомендацій
Абсолютна користь і шкода
Автори зауважують, що інфографіка (див. рис. 1 і 2) забезпечує огляд рекомендацій, користі, шкоди та достовірності доказів. Оцінки ризику на вихідному рівні сформовано на основі даних контрольної групи випробування POINT (багатонаціональне дослідження з різноманітною популяцією).

Автори впевнені, що ПАТТ, за умов початку протягом 24 год після появи симптомів і тривалості 10-21 день:

- знижує на 1,9% частоту нефатальних повторних інсультів (ішемічних та геморагічних) упродовж перших 90 днів (докази високої якості);
- знижує на 1,4% частоту проявів помірної або тяжкої функціональної інвалідності (докази помірної якості);
- знижує на 1,3% частоту зменшення якості життя (докази помірної якості).

Однак ПАТТ мало впливає чи зовсім не впливає на:

- смертність з усіх причин (докази помірної якості);
- частоту інфаркту міокарда або повторних ТІА.

Окрім того, ПАТТ також призводить до:

- незначного (на 0,2%) збільшення частоти екстракраніальних кровотеч – від помірних до суттєвих (помірні докази якості);
- незначного (на 0,7%) збільшення ризику несуттєвих екстракраніальних кровотеч (докази високої якості).

Важливу для пацієнта функціональну інвалідність визначали як ≥ 2 за модифікованою шкалою Ренкіна (табл. 3).

Тривалість ПААТ клопідогрелем та АСК
Дослідники впевнені, що застосування ПАТТ упродовж 10-21 днів порівняно з 22-90 днями після ініціальної події сприяє:

- абсолютному зниженню ризику повторного ішемічного інсульту на 0,4% (докази помірної якості, відсутність користі щодо зменшення частоти інсульту при тривалій терапії клопідогрелем);
- абсолютному зменшенню ризику помірних та значних кровотеч на 0,3% (докази високої якості); користь була максимальною в перші 10 днів.

Користь та вподобання
Обговорюючи, як пацієнти можуть оцінювати користь від зменшення ризику інсульту завдяки ПАТТ та її шкоду (підвищення ризику кровотечі), автори дійшли висновку, що більшість хворих вважають інсульт значно небезпечнішим, ніж кровотеча, і тому вони віддали б перевагу ПАТТ перед монотерапією. Така точка зору узгоджується з висновками систематичного огляду S. MacLean et al. (2012) про користь різних схем антитромботичної терапії та вподобань при прийнятті рішень щодо неї: пацієнти вважали ризик нефатального інсульту (тромботичного або геморагічного) у 2-3 рази небезпечнішим, ніж ризик значних шлунково-кишкових кровотеч. Автори настанов вважають, що всі або майже всі пацієнти віддаватимуть перевагу терапії протягом 10-21 дня перед терапією протягом 22-90 днів, оскільки при еквівалентній користі вона завдає меншої шкоди.

Практичні питання
На рисунку 4 викладено основні практичні міркування.

1. *Коли пацієнтам слід починати ПАТТ?* Якщо візуалізацію мозку проводять протягом 24 год після появи симптомів, пацієнтам слід починати ПАТТ, щойно результати візуалізації виключають внутрішньочерепні крововиливи або ураження, що імітують інсульт. Якщо проведення візуалізації затримується на 24 год або більше, пацієнтам (стаціонарним і амбулаторним) слід починати ПАТТ, як тільки клініцист (лікар первинної медичної допомоги або невролог) поставить діагноз МІІ або ТІА. Таким хворим необхідно провести візуалізацію якомога швидше.

2. *Як слід реагувати пацієнтам, якщо вони відчують несприятливі наслідки ПАТТ?* Терапія клопідогрелем зменшує ризик інсульту у перші 7 днів після появи симптомів. Якщо побічні ефекти незначні, пацієнтам може бути рекомендовано продовжувати застосування принаймні протягом 7 днів.

3. *Дозування антиагрегантів.* Не проводилося прямих порівняльних досліджень, які дозволили б дати чіткі вказівки щодо навантажувальної та підтримувальної доз. Однак автори вважають корисними такі міркування:

 СХЕМА ЛІКУВАННЯ	Дві різні таблетки, що приймають один раз на день одночасно, важливо регулярно Таблетку АСК слід проковтнути цілою, таблетку клопідогрелю можна подрібнити або розділити
 ОБСТЕЖЕННЯ ТА ВІЗИТИ	Немає потреби в регулярному дослідженні зразків крові
 ВІДНОВЛЕННЯ ТА АДАПТАЦІЯ	Після виписки з лікарні необхідні наступні спостереження у сімейного лікаря/терапевта
 НЕСПРИЯТЛИВІ ЕФЕКТИ, ВЗАЄМОДІЯ ПРЕПАРАТІВ ТА АНТИДОТИ	Шлунково-кишкові симптоми, такі як діарея, диспепсія та кровотеча Клопідогрель не слід застосовувати з інгібіторами протонної помпи
 ФІЗИЧНЕ ЗДОРОВ'Я	Клопідогрель містить лактозу
 ЕМОЦІЙНИЙ СТАН	Стрес, пов'язаний із прийманням нових ліків
 ВАГІТНІСТЬ ТА ГОДУВАННЯ ГРУДЬМИ	Клопідогрель не можна застосовувати під час вагітності та годування грудьми
 ВИТРАТИ ТА ДОСТУПНІСТЬ	Вартість залежить від політики у сфері охорони здоров'я та медичного страхування
 ХАРЧУВАННЯ, АЛКОГОЛЬ	Клопідогрель можна приймати незалежно від їди, АСК – не під час вживання їжі Рекомендовано обмежити споживання алкоголю
 ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ	Види активності з високим ризиком можуть збільшити вірогідність кровотечі
 РОБОТА Й ОСВІТА	Види активності та праці з високим ризиком можуть збільшити ймовірність кровотечі
 ПОДорожі, КЕРУВАННЯ АВТОМОБІЛЕМ	Не впливає на здатність керувати автомобілем

Рис. 4. Основні практичні питання щодо застосування ПААТ (клопідогрель + АСК)

- клопідогрель** – навантажувальна доза 300 мг і підтримувальна – 75 мг обґрунтовані, оскільки при використанні вищої навантажувальної дози в дослідженні POINT ризик кровотеч був незначно вищим (табл. 4);
- АСК** – дозування в межах 75-345 мг автори вважають обґрунтованим; результати випробувань не дозволяють зробити однозначні висновки: деякі клініцисти вважають за краще призначати дози з нижньої частини цього діапазону, щоб мінімізувати шкоду, інші, ймовірно, бажають брати до уваги докази щодо доцільності дозування з урахуванням ваги, отримані в дослідженнях ефективності первинної профілактики серцево-судинних подій та тривалості вторинної профілактики інсульту (Rothwell et al., 2018).

Додавання другого лікарського засобу, як-от клопідогрелю, підвищує вартість лікування. Однак цей препарат є широкодоступним і порівняно недорогим, а тривалість його використання – незначна. Крім того, економія витрат, пов'язана зі зниженням ризику інсульту, ймовірно, буде такою ж або більшою, ніж витрати на клопідогрель.

Невизначені моменти
Для клініцистів та пацієнтів залишається невизначеним:

- Які початкові й підтримувальні дози клопідогрелю та АСК є оптимальними?
- Якими є переваги й ризики застосування ПАТТ клопідогрелем та АСК у пацієнтів із ТІА з низьким ризиком інсульту порівняно з монотерапією АСК?
- Якими є ризики та переваги ПАТТ в осіб з інсультами помірної тяжкості (оцінка за NIHSS 3-10 балів) з/без застосування тромболісису?
- Якими є переваги та ризики застосування ПАТТ клопідогрелем та АСК порівняно з монотерапією клопідогрелем у цій популяції пацієнтів?

Насамкінець автори настанови зазначають, що після опублікування результатів нових досліджень вони будуть розглянуті, а в рекомендації, можливо, внесені відповідні зміни.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті <https://app.magicapp.org>

Оновлені настанови щодо ведення пацієнтів у гострому періоді інсульту

Серед найактуальніших проблем сучасної неврології доцільно відзначити раннє діагностування та своєчасне надання ефективної допомоги при порушеннях мозкового кровообігу. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій Національного інституту здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2019) щодо проведення діагностики й терапії пацієнтів з інсультом та транзиторною ішемічною атакою (ТІА) впродовж 48 годин від появи симптомів.

Швидко розпізнавання симптомів та діагностика Своєчасне виявлення симптомів інсульту й ТІА

При обстеженні осіб із раптовою неврологічною симптоматикою з метою діагностування інсульту або ТІА слід використовувати затверджений тест «Обличчя – рука – мова» (FAST) поза межами лікарні (2008; тут і далі за текстом вказано, в якому році було розроблене/оновлене положення). Необхідно виключати наявність гіпоглікемії у пацієнтів із раптовими неврологічними симптомами як причину їхнього виникнення (2008). Важливо швидко встановлювати діагноз особам, які прибули у відділення невідкладної допомоги з підозрою на інсульт або ТІА, використовуючи затверджені методики, як-то шкала розпізнання інсульту у відділенні невідкладної допомоги (ROSIER) (2008).

Початковий менеджмент за підозри на ТІА або її наявності

Особам з імовірною ТІА за відсутності протипоказань слід негайно призначити ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 300 мг/добу (2019). Пацієнтів із підозрою на наявність ТІА потрібно негайно направити до відповідних спеціалістів з метою обстеження та спостереження протягом 24 годин після появи симптомів (2019). Не рекомендовано використовувати інструменти, подібні до шкали для виявлення раннього ризику інсульту впродовж перших 2, 7 та 90 днів після перенесеної ТІА (ABCD2), для оцінки ймовірності розвитку інсульту в майбутньому або інформування щодо терміновості направлення на консультацію осіб із підозрюваною або підтвердженою ТІА (2019). Додатково до АСК слід запропонувати вторинну профілактику якомога швидше після підтвердження діагнозу ТІА (2008, оновлено у 2019).

Застосування методів візуалізації для осіб із підозрою на ТІА або гострий неінвалідизувальний інсульт Підозрювана ТІА

Не слід пропонувати комп'ютерно-томографічне (КТ) обстеження головного мозку особам з імовірною ТІА, якщо немає підозри на наявність альтернативного діагнозу, що може бути підтверджений КТ (2019). Після експертної оцінки симптомів ТІА варто розглянути проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ), включно з отриманням дифузійно-зважених та чутливих до крові зображень, для визначення зони ішемії, виявлення кровотечі або альтернативних патологій. Якщо МРТ можлива, її виконують у день експертної оцінки клінічної симптоматики (2019).

Візуалізація сонних артерій

Кожному пацієнту з ТІА, який після експертної оцінки вважається кандидатом на каротидну ендартеректомію, необхідно терміново проводити каротидну візуалізацію (2008, оновлено у 2019).

Ургентна каротидна ендартеректомія

Необхідно переконатися, що пацієнти зі стабільними неврологічними симптомами гострого неінвалідизувального інсульту або ТІА, які мають симптоматичний стеноз сонної артерії від 50 до 99% відповідно до критеріїв Північноамериканського дослідження каротидної ендартеректомії при симптоматичному стенозі (NASCET) (2008, оновлено у 2019):

- обстежуються і негайно направляються на каротидну ендартеректомію відповідно до наявних національних стандартів;
- отримують найкращу терапію: контроль артеріального тиску (АТ), антитромбоцитарні засоби, дієту, спрямовану на зниження вмісту холестерину, та поради щодо зміни способу життя.
- Слід пересвідчитися, що пацієнти зі стабільними неврологічними симптомами гострого неінвалідизувального інсульту або ТІА, які мають симптоматичний стеноз сонної артерії <50% за критеріями NASCET або <70% – Європейського дослідження з хірургічного лікування сонних артерій (ECST) (2008):
- не отримують хірургічного лікування стенозу сонних артерій;
- отримують оптимальну терапію (контроль АТ, антитромбоцитарні засоби, дієту з акцентом на зниженні рівня холестерину, поради щодо зміни способу життя).

У звітах щодо каротидної візуалізації має бути чітко зазначено, які саме критерії (ECST або NASCET) використовували для вимірювання ступеня стенозу сонної артерії (2008).

Спеціалізована допомога особам із гострим інсультом Спеціалізовані інсультні відділення

Всіх осіб із підозрою на інсульт слід госпіталізувати безпосередньо до спеціалізованого інсультного відділення після початкового обстеження у відділенні невідкладної допомоги або поліклініки (2008).

Візуалізація головного мозку для ранньої оцінки стану пацієнтів із підозрою на гострий інсульт

Необхідно негайно виконати візуалізацію головного мозку за допомогою КТ без контрастного посилення у пацієнтів із підозрою на гострий інсульт за наявності:

- показань до тромболізу або тромбектомії;
- показань до антикоагулянтної терапії;
- тенденції до кровотечі;
- зниженого рівня свідомості (оцінка за шкалою ком Глазго <13);
- нез'ясованого коливання або прогресування негативної симптоматики;
- набряку диску зорового нерва (папіледема), ригідності потиличних м'язів чи лихоманки;
- сильного головного болю, що супроводжував появу симптомів інсульту.

Якщо показано тромбектомію, слід виконати візуалізацію за допомогою КТ-ангіографії після початкової КТ без контрастного посилення. Додатково треба провести перфузійну КТ (або еквівалент МРТ), якщо тромбектомію показано після шести годин від появи симптомів (2008, оновлено у 2019). У пацієнтів із підозрою на гострий інсульт важливо здійснити візуалізацію не пізніше ніж упродовж 24 годин від появи симптомів (2008).

Фармакотерапія та тромбектомія у пацієнтів із гострим інсультом Тромболізіс із використанням альтеплази у хворих після гострого ішемічного інсульту

Застосування альтеплази рекомендоване за умови її доступності для терапії гострого ішемічного інсульту (ГП) в дорослих, якщо (2008):

- терапію розпочато якомога швидше, протягом 4,5 годин після появи симптомів інсульту;
- внутрішньочерепну кровотечу виключено за допомогою відповідних методів візуалізації.
- Використання альтеплази допустиме лише під керівництвом добре організованої інсультної групи, яка відповідає таким критеріям (2008, оновлено у 2019):
- персонал пройшов тренінги з тромболізу та моніторингу будь-яких ускладнень, пов'язаних з ним;
- середній молодший персонал закінчив підготовку з надання допомоги при гострому інсульті та тромболізісі на 1-му та 2-му рівні;
- наявна можливість термінового отримання зображень МРТ та/або КТ і повторної обробки персоналом, який пройшов навчання з інтерпретації зображень візуалізаційних методів обстеження.

Окрім того, варто зауважити, що допустиме застосування альтеплази для терапії ішемічного інсульту персоналом відділень невідкладної допомоги, якщо він належним чином навчений та підготовлений, а також за умови, що пацієнти можуть отримати допомогу із залученням лікаря-нейрорадіолога та невролога (2008). Крім того, необхідно забезпечити наявність протоколів для виконання внутрішньовенного тромболізу, що враховують можливі, пов'язані з ним ускладнення (2008).

Тромбектомія у пацієнтів із ГП

1. Слід розглянути проведення тромбектомії якнайшвидше і не пізніше ніж упродовж шести годин після появи симптомів разом із внутрішньовенним тромболізом, якщо немає протипоказань та процедуру виконують у межах терапевтичного вікна, особам за наявності (з урахуванням факторів, зазначених у пункті 4 цього підрозділу) (2019):

- ГП
- оклюзії проксимальної передньої циркуляції, підтвердженої КТ-/МРТ-ангіографією.
- 2. Варто рекомендувати проведення тромбектомії якнайшвидше пацієнтам, у яких задовільний стан був востаннє зафіксований 6-24 години тому, включно з інсультом пробудження, та наявні (з урахуванням факторів, зазначених у пункті 4 цього підрозділу) (2019):
- ГП й оклюзії проксимальної передньої циркуляції, підтверджену КТ-/МРТ-ангіографією
- потенціал збереження тканини головного мозку, виявлений за допомогою КТ-перфузії або МРТ у дифузійно-зваженому режимі, що демонструє обмежений об'єм ядра інфаркту.
- 3. Доцільно розглянути можливість виконання тромбектомії разом із внутрішньовенним тромболізом, якщо немає протипоказань та процедуру проводять у межах часового терапевтичного вікна, якомога швидше для пацієнтів, у яких задовільний стан був востаннє зафіксований не більш ніж 24 години тому, включно з інсультом пробудження (з урахуванням факторів, зазначених у пункті 4 цього підрозділу) та наявними такими станами (2019):
- ГП, оклюзії проксимальної задньої циркуляції (тобто базилярної або задньої мозкової артерії), підтверджена КТ-/МРТ-ангіографією
- потенціал збереження тканини головного мозку, виявлений за допомогою КТ-перфузії або МРТ у дифузійно-зваженому режимі, що демонструє обмежений об'єм ядра інфаркту.
- 4. Необхідно враховувати загальний клінічний стан пацієнта та розмір інфаркту, встановленого при первинній візуалізації мозку, для прийняття рішення щодо тромбектомії. Хворі мають відповідати наступним умовам (на додаток до вищевказаних у підрозділі факторів) (2019):
- оцінка функціонального стану перед інсультом <3 балів за модифікованою шкалою Ренкіна
- оцінка >5 балів за Шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS).

АСК та антикоагулянтна терапія Пацієнти після перенесеного ГП

Кожному пацієнту з ГП (діагноз внутрішньомозкової кровотечі виключений шляхом візуалізації головного мозку) слід призначити якнайшвидше, але не пізніше ніж упродовж 24 годин:

- 300 мг АСК перорально, якщо хворий не має дисфагії або
- 300 мг АСК ректально / через назогастральний зонд, якщо у пацієнта наявна дисфагія.

Необхідно продовжувати приймання АСК щоденно в дозі 300 мг до двох тижнів після появи симптомів інсульту, далі розпочинати тривалу антитромбоцитарну терапію. Останню допустимо ініціювати у більш ранні терміни, якщо хворий закінчив курс стаціонарного лікування раніше ніж за два тижні (2008). Слід призначати приймання інгібітора протонної помпи додатково до АСК особам з ГП та диспепсією в анамнезі, пов'язаною із використанням АСК (2008). На додачу, альтернативну антитромбоцитарну терапію доцільно призначити пацієнту з ГП за наявності алергії або непереносимості АСК (визначається як доведена гіперчутливість до лікарських засобів, що містять АСК) чи відомостей щодо тяжкої диспепсії, викликаній низькими дозами АСК, в анамнезі (2008).

Не слід рутинно застосовувати антикоагулянтну терапію для лікування гострого інсульту (2008). Існує підгрупа пацієнтів, для яких ризик венозної тромбоемболії переважає такий геморагічної трансформації. Особливо висока ймовірність венозної тромбоемболії за наявності попередньої історії цього порушення, нижньої параплегії, дегідратації чи супутніх захворювань (наприклад, злоякісної патології), або в тих, хто є поточним або нещодавнім курцем. При отриманні профілактичної антикоагулянтної терапії такі особи мають регулярно обстежуватися.

Пацієнти з гострим венозним інсультом

Пацієнтам із церебральним венозним синус-тромбозом (зокрема із вторинним церебральним крововиливом) слід запропонувати проходження повного курсу антикоагулянтної терапії. Вона передбачає початок із повноцінної дози гепарину, надалі – варфарин із підтриманням значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) з 2 до 3. Таке лікування проводять, якщо немає супутніх захворювань, що унеможливають його використання (2008).

Пацієнти з інсультом, пов'язаним з артеріальною дисекцією

Пацієнтам, які перенесли інсульт внаслідок гострої артеріальної дисекції, доцільно призначити антикоагулянти або антиагреганти (2008, оновлено у 2019).

Пацієнти з ГП, пов'язаним з антифосфоліпідним синдромом

Ведення осіб з ГП, пов'язаним з антифосфоліпідним синдромом, здійснюється так само, як і за ГП без наявності даного синдрому (2008).

Скасування антикоагулянтної терапії у пацієнтів із геморагічним інсультом

Слід якомога швидше нормалізувати рівень згортання крові у хворих із первинною внутрішньомозковою кровотечею, які отримували варфарин до інсульту та мають підвищений показник МНВ. Для цього застосовують комбінацію концентрату протромбінового комплексу та вітаміну К внутрішньовенно (2008, оновлено у 2019).

Антикоагулянтна терапія супутніх захворювань

Пацієнтам з інвалідизувальним ішемічним інсультом та фібриляцією передсердь рекомендоване приймання АСК у дозі 300 мг протягом перших двох тижнів до розгляду питання щодо призначення антикоагулянтної терапії (2008). Особам із штучними клапанами, інвалідизувальним ішемічним інсультом та значним ризиком геморагічної трансформації необхідно припинити антикоагулянтну терапію та призначити АСК по 300 мг упродовж тижня (2008).

У разі наявності в пацієнтів з ішемічним інсультом симптоматичного тромбозу проксимальних глибоких вен або легеневої емболії слід віддавати пріоритет антикоагулянтній терапії, а не використанню АСК, за винятком ситуацій, коли наявні інші протипоказання для приймання антикоагулянтів (2008). Особам із геморагічним інсультом і симптоматичним тромбозом глибоких вен чи легеневою емболією важливо призначити антикоагулянтну терапію або застосування кавального фільтра, щоб запобігти розвитку наступної легеневої емболії (2008).

Статинотерапія

Негайне призначення статинотерапії не рекомендоване пацієнтам із гострим інсультом (2008). Консенсус комітету полягає в тому, що можна ініціювати приймання статинів після 48 годин від початку проявів гострого інсульту. В осіб із гострим інсультом, які вже отримують статини, слід продовжувати дану терапію (2008).

Пігтримання або відновлення гомеостазу

Додаткова киснева терапія

Хворим, які перенесли інсульт, потрібно забезпечити кисневу терапією, якщо насиченість крові киснем опускається <95%. Рутинне призначення додаткового кисню не рекомендоване пацієнтам із гострим інсультом без гіпоксії (2008).

Контроль вмісту глюкози у крові

У пацієнтів із гострим інсультом необхідно підтримувати концентрацію глюкози у плазмі крові від 4 до 11 ммоль/л (2008). Усім дорослим, що страждають на цукровий діабет 1-го типу, із фактичним інсультом або ризиком його розвитку слід забезпечити оптимальну інсулінотерапію, наприклад, за допомогою внутрішньовенного введення інсуліну та глюкози. У відділенні інтенсивної терапії та екстреної допомоги має бути наявний протокол щодо ведення таких хворих (2008).

Контроль артеріального тиску пацієнтів із гострою внутрішньомозковою кровотечею

1. Необхідно швидко знижувати артеріальний тиск (АТ) у хворих із гострою внутрішньомозковою кровотечею, які не мають жодного з протипоказань, зазначених у пункті 3 цього підрозділу, та в яких:

- симптоми розвинулися протягом останніх шести годин *та*
- систолічний АТ (САТ) становить від 150 до 220 мм рт. ст.

Важливо знизити САТ до 130-140 мм рт. ст. упродовж години від початку терапії та підтримувати цей рівень принаймні сім днів (2019).

2. Слід розглянути швидке зниження АТ у пацієнтів із гострою внутрішньомозковою кровотечею, які не мають жодного із протипоказань, зазначених у пункті 3 цього підрозділу, та в яких (2019):

- симптоми розвинулися раніше ніж шість годин тому; *та*
- САТ становить 220 мм рт. ст.

Потрібно прагнути до зниження САТ до 130-140 мм рт. ст. протягом години від початку терапії та підтримувати цей рівень принаймні сім днів (2019).

3. Не варто проводити швидкого зниження АТ у пацієнтів, які (2019):

- мають структурну органічну патологію (наприклад, пухлину, артеріовенозну мальформацію або аневризму);
- мають оцінку за шкалою ком Глазго <6 балів;

- будуть прооперовані в екстреному порядку з метою видалення гематоми;
- мають масивну гематому з поганим прогнозом щодо виживання.

Контроль АТ у пацієнтів з ГП

Антигіпертензивну терапію в осіб з ГП рекомендовано лише у разі наявності гіпертонічної хвороби з одним або кількома з таких ускладнень (2008, оновлено у 2019):

- гіпертонічна енцефалопатія;
- гіпертонічна нефропатія;
- гіпертонічна серцева недостатність / інфаркт міокарда;
- розшарування аорти;
- прееклампсія/еклампсія.

Слід розглянути зниження АТ до $\leq 185/110$ мм рт. ст. для осіб, які є кандидатами для внутрішньовенного тромболізу (2008).

Харчування та гідратація

Оцінка функції ковтання

При госпіталізації пацієнта з гострим інсультом слід переконатися, що медичний працівник із відповідною підготовкою виконав моніторинг стосовно порушення функції ковтання, перш ніж йому буде надано будь-яку їжу, рідину або препарат для перорального приймання (2008).

Якщо виявлено проблеми з ковтанням, потрібно провести експертну оцінку цієї функції, бажано протягом 24 годин (не більш ніж 72 години) після госпіталізації (2008).

Особи з підозрою на аспірацію за оцінкою спеціаліста або ті, які потребують зондового харчування чи модифікації дієти впродовж трьох днів, мають бути:

- повторно протестовані на предмет спроможності ковтання та направлені на інструментальне обстеження;
- проінформовані про особливості дієти при порушенні ковтання (2008).

Пацієнтам із гострим інсультом, що не у змозі приймати адекватне харчування, рідину та ліки через порушення ковтання, слід (2008, оновлено 2019):

- встановити назогастральний зонд протягом 24 годин після прибуття, якщо хворий не отримав терапію у вигляді тромболізу;
- провести гастростомію, якщо пацієнт не здатний харчуватися через назогастральний зонд;
- направити на консультацію належним чином підготовленого спеціаліста з охорони здоров'я для детального аналізу харчування, надання індивідуальних рекомендацій та моніторингу;
- переглянути список пероральних засобів із метою їхньої заміни або переведення на інший спосіб застосування.

Харчові добавки

Важливо щотижня проводити скринінг усіх стаціонарних пацієнтів на наявність недостатнього харчування та його ризику (2008). Метою процедури має бути оцінювання індексу маси тіла, частки незапланованої втрати ваги, часу, за який споживання поживних речовин було зменшене та/або ймовірності його погіршення у майбутньому. Для цього може слугувати, наприклад, універсальний інструмент скринінгу недоїдання (MUST) (2008). При оцінюванні ризику та наявного недоїдання варто пам'ятати, що дисфагія, патологія ротової порожнини та дефіцит спроможності до самостійного вживання їжі впливають на харчування пацієнтів з інсультом (2008). Такий скринінг повинні здійснювати фахівці з охорони здоров'я, які пройшли спеціальне навчання та мають відповідні навички (2008).

Рутинне використання харчових добавок не рекомендоване пацієнтам із гострим інсультом, які отримують достатнє харчування при госпіталізації (2008). Слід розпочати харчову підтримку, тобто використання відповідних добавок, дієтичних порад та/або зондове харчування осіб після інсульту, які мають ризик недоїдання (2008).

Гідратація

При госпіталізації необхідно оцінювати гідратацію кожного пацієнта з гострим інсультом, регулярно перевіряти та корегувати її (2008).

Оптимальне положення голови та рання мобілізація пацієнтів із гострим інсультом

Оптимальне положення голови

Щоб визначити оптимальне положення голови осіб внаслідок перенесеного гострого інсульту, слід оцінити їхні індивідуальні клінічні потреби та вподобання, зокрема такі фактори, як комфорт, фізичні/когнітивні здібності, постуральний контроль (2019).

Рання мобілізація

Необхідно допомагати особам із гострим інсультом сидати, вставати або ходити в межах програми активного ведення у спеціалізованому інсультному відділенні, щойно їхній клінічний стан це дозволить (2019). Якщо хворі потребують допомоги для здійснення таких рухів, не слід вживати ранню мобілізацію високої інтенсивності у перші 24 години після появи симптомів (2019).

Уникнення аспіраційної пневмонії

Щоб уникнути аспіраційної пневмонії, після спеціалізованої оцінки ковтання варто давати їжу, рідину та ліки пацієнтам із дисфагією у формі, яку вони можуть проковтнути без аспірації. Якщо виявлено проблеми з ковтанням, потрібно провести експертну оцінку цієї функції, бажано протягом 24 годин (не більш ніж 72 години) після госпіталізації (2008).

Хірургічна допомога пацієнтам із гострим інсультом

Гострий внутрішньомозковий крововилив

При веденні осіб з інсультом важливо враховувати протоколи моніторингу, звернення та передачі хворих до регіональних нейрохірургічних центрів для лікування симптоматичної гідроцефалії (2008). Пацієнти із внутрішньомозковим крововиливом мають перебувати під контролем фахівців із нейрохірургічного або інсультного менеджменту, щоб у разі погіршення стану їх можна було негайно направити на візуалізацію мозку за потреби (2008). Таких хворих слід розглядати як кандидатів на хірургічне втручання при первинному внутрішньомозковому крововиливі, якщо в них наявна гідроцефалія (2008).

Нечасто потребують хірургічного втручання і першочергово повинні отримувати консервативну терапію пацієнти, що мають (2008):

- незначні глибокі крововиливи;
- лобарний крововилив без гідроцефалії або швидкого неврологічного погіршення стану;
- масивний крововилив і значні супутні захворювання до інсульту;
- оцінку за шкалою ком Глазго <8 балів, якщо тільки це не викликано гідроцефалією;
- кровотечу із задньої черепної ямки.

Декомпресивна гемікраніектомія

Застосування декомпресивної гемікраніектомії (потрібно виконати протягом 48 годин після появи симптомів) слід розглянути у пацієнтів із гострим інсультом, які відповідають наведеним нижче критеріям (2019):

- клінічний дефіцит, який свідчить про інфаркт у ділянці середньої мозкової артерії, з показником >15 балів за NIHSS;
- зниження рівня свідомості з оцінкою ≥ 1 у підрозділі 1A за шкалою NIHSS;
- за результатами КТ зона інфаркту обіймає щонайменше 50% ділянки середньої мозкової артерії;
- із/без додаткового інфаркту в ділянці передньої або задньої церебральної артерії з одного боку *або*
- з об'ємом інфаркту >145 см³, що показано на дифузійно-зваженому МРТ-зображенні.

Доцільно обговорити ризики та переваги декомпресивної гемікраніектомії з пацієнтом або членами сім'ї/опікунами, беручи до уваги функціональний стан до інсульту, їхні побажання та уподобання (2019). Стан осіб, яких направляють на цю процедуру, мають контролювати відповідним чином підготовлені фахівці, які володіють інструментами неврологічного оцінювання (2008).

У дослідженнях показано, що хірургічне втручання знижує показники летальності та, меншою мірою, поліпшує функціональні результати, виміряні за модифікованою шкалою Ренкіна. Зменшення смертності спостерігалось у всіх вікових групах, функціональні наслідки покращувалися менш виразно в осіб віком від 60 років. Прийнятність цього методу була визнана дуже індивідуальною. Деякі хворі обирають хірургічне втручання за високого ризику тяжкої інвалідизації, інші — декомпресивну гемікраніектомію лише з огляду на летальність. Тому пацієнти, члени родини/опікуни, лікарі мають ретельно обговорити всі ризики та вигоди. При розв'язанні питання щодо вибору хірургічного втручання слід враховувати функціональний стан хворого перед інсультом, оскільки операція не показано особам із тяжкою інвалідністю до інсульту.

Деякі з досліджень включали осіб, яким було виконано операцію протягом 96 годин після появи симптомів. Проте переваги у плані зниження летальності та поліпшення функціональних наслідків були значною мірою доведені у випробуваннях, де хірургічне втручання проводили лише до 48 годин після виникнення симптомів.

Високоінтенсивна мобілізація

Високоінтенсивна мобілізація належить до надранніх мобілізаційних втручань при інсульті. Вона включає мобілізацію, яка:

- починається протягом перших 24 годин від початку інсульту;
- включає щонайменше три додаткові сеанси поза ліжком порівняно зі звичайним доглядом;
- зосереджується на заняттях у положенні сидячи, стоячи та ходьбі.

Підготувала Надія Неверовська

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.nice.org.uk

Оновлені канадські рекомендації з найкращої практики при інсульті: емоційні та когнітивні порушення, стомлюваність у післяінсультному періоді

Поширеними наслідками мозкового інсульту є післяінсультні депресія, тривога, судинні когнітивні розлади та стомлюваність. Від 20 до 50% пацієнтів стикаються принаймні з однією з перерахованих проблем. На жаль, вони не завжди очевидні для медичних працівників, доглядальників та навіть самого хворого, проте суттєво ускладнюють реабілітацію та знижують якість життя. Цьому питанню присвячене оновлення канадських рекомендацій з найкращої практики при постінсультних емоційних і когнітивних порушеннях та стомлюваності 2019 року (CSBPR). Під гаслом «Партнерство і співпраця» робоча група Канадської фундації серця та інсульту оновила доказово обґрунтовані настанови зі скринінгу, діагностики та корекції постінсультних емоційних і когнітивних розладів, наголошуючи на необхідності міждисциплінарного підходу в організації спеціалізованої допомоги. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд оновлених рекомендацій.

Усім рекомендаціям присвоєно рівень доказів від А до С за критеріями, що наведені в таблиці. Оновлені настанови супроводжуються клінічними порадами в тих аспектах, які є загальноновизнаними та/або суперечливими чи не мають переконливої доказової бази. Вперше наведені дані про можливість профілактичного застосування антидепресантів, що може бути корисним у деяких пацієнтів. Враховано нові дані щодо ефективності Актотегіну — коректора окислювального метаболізму головного мозку — в лікуванні постінсультних когнітивних порушень.

Постінсультна депресія Визначення та терміни

Депресія після інсульту. Відповідною категорією у Діагностичному та статистичному керівництві з психічних розладів 5-го видання (DSM-5) є розлади настрою внаслідок іншого медичного стану, як-то інсульт з симптомами депресії, епізодом, що нагадує велику депресію, або ознаками змішаних порушень настрою. Постінсультна депресія часто пов'язана з інфарктами у великих судинних басейнах.

Для встановлення діагнозу пацієнт повинен відповідати наступним критеріям: знижений настрій або втрата інтересу чи задоволення за наявності ще чотирьох симптомів депресії (втрата маси тіла, безсоння, психомоторне збудження, виснаження, почуття меншовартості, знижена концентрація уваги, суїцидальні думки), що тривають ≥ 2 тижні. В патогенезі можуть мати значення біологічні, поведінкові та соціальні чинники. Симптоми зазвичай виникають у перші 3 місяці після інсульту (рання постінсультна депресія), проте нерідко з'являються в будь-який час (пізня постінсультна депресія). Вони подібні до симптомів депресії, що викликана іншими причинами, але є деякі відмінності: при постінсультній депресії хворі більшою мірою страждають від порушень сну, вегетативних симптомів та соціальної ізоляції.

Судинна депресія. Це більш нова концепція, що об'єднує ширший спектр депресивних розладів. Судинна депресія пов'язана з ішемією в басейнах дрібних судин та, можливо, патологією білої речовини мозку за даними нейровізуалізації. Постінсультна депресія є субкатегорією судинної депресії. Пацієнти, які перенесли інсульт із судинною депресією, частіше мають старший вік на момент дебюту, виразніші когнітивні розлади, рідше — сімейну та особисту історію депресії, а також значніші фізичні обмеження, ніж геріатричні пацієнти з несудинною депресією. Вони по-різному відповідають на терапію і мають відмінні прогнози. Крім того, особи з судинною депресією з виконавчою дисфункцією та/або ті, в кого з часом прогресує гіперінтенсивність білої

речовини, погано відповідають на лікування антидепресантами, перебіг їхнього захворювання стає хронічним та рецидивуючим.

Апатія. Найчастіше цей стан визначається як багатовимірний синдром зі зниженою здатністю до цілеспрямованої поведінки, емоційного реагування, когніцій. Пацієнти втрачають мотивацію, інтереси, емоційну відповідь, що призводить до безініціативності, зниження взаємодії з оточенням, збіднення соціального життя. Апатія негативно позначається на відновленні після інсульту. Може виникати як незалежний синдром або як симптом депресії чи деменції. Апатія розвивається у 29–40% осіб, що перенесли інсульт.

Тривога. Після інсульту вона характеризується відчуттям напруження, надмірного занепокоєння та фізикальними проявами, як-то підвищення артеріального тиску. В післяінсультних пацієнтів тривога визначається за наявністю та тяжкістю симптомів шляхом використання валідованих скринінгових та оцінювальних методик, приміром госпітальної шкали тривоги й депресії (HADS), або за діагностичними критеріями відповідних синдромів (панічний, генералізований тривожний розлади, соціальна фобія тощо).

Рекомендації зі скринінгу та діагностики

Усіх осіб, які перенесли інсульт, слід розглядати як таких, що мають ризик розвитку постінсультної депресії, що може з'явитися в будь-який момент стадії відновлення (*рівень доказовості А*). Всім пацієнтам, які перенесли інсульт, рекомендовано проводити скринінг на депресію з огляду на здатність до комунікації та інші дефіцити, що можуть завадити скринінгу (*рівень доказовості В*). При цьому потрібно брати до уваги доінсультні діагнози щодо психічного здоров'я та когнітивного функціонування особи.

Обстеження хворого після інсульту має включати оцінювання факторів ризику розвитку депресії, а саме тяжкості інсульту, функціональної залежності, когнітивних розладів, депресії в анамнезі. Два найважливіші фактори ризику постінсультної депресії — це потреба у сторонній допомозі для самообслуговування та історія депресії в минулому. Обмеження комунікації і соціальна ізоляція також розглядаються як можливі чинники виникнення депресії.

Немедикаментозне лікування постінсультної депресії

Доцільно запропонувати когнітивно-поведінкову (КПТ) або міжперсональну терапію як втручання першої лінії при депресивних симптомах після інсульту (*рівень доказовості В*). Цілком обґрунтованим є застосування психотерапії на додачу до антидепресантів (*рівень доказовості А*). Серед інших можливих методів, які поки що мають статус клінічних порад через брак доказової бази, зазначають музикотерапію, мотиваційне інтерв'ю, медитацію, дихальні вправи, транскраніальну магнітну стимуляцію, а за тяжкої рефрактерної депресії — електроконвульсивну терапію або глибоку стимуляцію мозку. Наведені заходи можуть бути застосовані в індивідуальному порядку, на розсуд лікаря і пацієнта.

Фармакотерапія постінсультної депресії

Пацієнтів, які перенесли інсульт і мають легкі симптоми депресії або діагностовану малу депресію, спочатку можна вести за стратегією «пильного вичікування» (*рівень доказовості В*). Під цим поняттям розуміють спостереження без втручання, в очікуванні ймовірного полегшення симптомів. Термін такого спостереження варіює від 2 до 4 тижнів.

Початок фармакотерапії слід розглядати, якщо депресія персистує, погіршується і впливає на досягнення клінічних цілей (*рівень доказовості В*). Пацієнтам із депресивним розладом варто запропонувати терапію антидепресантами (*рівень доказовості А*). Жоден антидепресант не виявив переваг над іншими представниками свого класу при постінсультній депресії. З огляду на профілі побічних ефектів, деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть бути корисними в цій популяції пацієнтів (*рівень доказовості А*). Якщо отримано добру відповідь на терапію, її слід продовжувати щонайменше 6–12 місяців (*рівень доказовості С*). Коли ж настрої пацієнта не покращуються протягом 2–4 тижнів від початку лікування, варто перевірити, чи дотримується він призначеного режиму приймання медикаменту. Якщо так, потрібно розглянути можливість підвищення дози, додавання іншого препарату або переключення на інший антидепресант (*рівень доказовості В*).

Після початкового курсу лікування можна розглянути підтримувальну терапію в індивідуальному порядку (з огляду на попередню історію та фактори ризику рецидиву депресивного епізоду) (*рівень доказовості С*). Якщо прийняте рішення припинити застосування антидепресанту, його слід відмінити, поступово зменшуючи дозу протягом 1–2 місяців (*рівень доказовості С*).

Псевдобульбарний афект. У випадках виразної, персистуючої плаксивості, емоційної нестриманості або лабільності слід запропонувати спробу терапії антидепресантами (*рівень доказовості А*). З огляду на профілі побічних ефектів, деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть мати переваги в цій групі пацієнтів. Доказів ефективності нефармакологічних втручань при даному стані немає.

Профілактичне лікування постінсультної депресії

Профілактична фармакотерапія виявила здатність запобігати появі постінсультних депресивних симптомів (*рівень доказовості А*), хоча її вплив на функціонування менш вивчений. Наразі профілактичне призначення антидепресантів усім особам, які перенесли інсульт, не рекомендоване, оскільки відношення ризиків та користі невідоме (*рівень доказовості В*). КПТ показала ефективність у профілактичному лікуванні постінсультної депресії (*рівень доказовості В*).

Інші порушення настрою

Скринінг на тривогу можна розглядати у пацієнтів, які перенесли інсульт, оскільки після нього поширеність цього стану зростає (*рівень доказовості В*). Тривога часто співіснує з депресією після інсульту, проте може виникати у хворих після інсульту, що не мають ознак депресії. Пацієнтам, які перенесли інсульт і відчувають виразну тривогу з/без клінічної депресії, доцільно запропонувати фармакотерапію (*рівень доказовості С*).

Хоча докази обмежені для пацієнтів, які перенесли інсульт, психотерапія може розглядатися як додаткова опція до медикаментозного лікування (*рівень доказовості С*). КПТ виявила ефективність у лікуванні постінсультної тривоги (*рівень доказовості В*).

Апатія часто поєднується з депресією після інсульту або може вражати постінсультних пацієнтів без ознак депресії. Пацієнтам, які перенесли інсульт і мають виразну апатію з/без клінічної депресії, доцільно запропонувати нефармакологічні втручання, як-то фізичні вправи або музикотерапію (*рівень доказовості С*). Психостимулятори вивчали для лікування апатії, проте наразі доказів ще недостатньо (*рівень доказовості С*).

Судинні когнітивні порушення Визначення та терміни

Судинні когнітивні порушення. Це збірне поняття, що включає когнітивні та поведінкові розлади, пов'язані з цереброваскулярним захворюванням і факторами ризику, від м'якого когнітивного дефіциту до явної деменції (судинної). Судинні когнітивні порушення виникають принаймні в одному з когнітивних доменів (увага, пам'ять, мова, перцепція, виконавчі функції). Для встановлення діагнозу необхідно довести наявність у пацієнта клінічного інсульту або субклінічної судинної патології головного мозку.

Судинна патологія. Когнітивні порушення можуть бути наслідком низки судинних уражень, зокрема великих або множинних кортикальних інфарктів, множинних субкортикальних інфарктів, прихованих («німих») інфарктів, інфарктів у стратегічних ділянках, захворювань дрібних судин (ішемічне ураження білої речовини, множинні лакунарні інфаркти, розширення периваскулярних просторів, кортикальні мікроінфаркти та мікрокрововиливи), а також мозкових крововиливів. Судинні фактори ризику, як-от артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД), також асоційовані з когнітивними порушеннями.

Рекомендації

Усіх пацієнтів із клінічно доведеним інсультном або транзиторною ішемічною атакою слід розглядати як таких, що мають ризик розвитку судинних когнітивних порушень (*рівень доказовості В*), та проводити серед них скринінг на такі порушення (*рівень доказовості С*). Пильну увагу варто приділити особам, які перенесли інсульт та мають інші значущі фактори ризику судинного захворювання і судинних когнітивних порушень (приховані інсульти або патологію білої речовини за даними нейровізуалізації, АГ, ЦД, фібриляцію передсердь або інше захворювання серця), особливо якщо після інсульту були задокументовані когнітивні, перцептивні чи функціональні наслідки, що є клінічно очевидними або виявлені при збиранні анамнезу (*рівень доказовості В*). Для скринінгу необхідно застосовувати валідовані інструменти, як-то монреальський тест оцінювання когнітивних функцій (МоСА) (*рівень доказовості В*).

Діагноз судинних когнітивних порушень потребує підтвердження цереброваскулярного захворювання. Комп'ютерна (КТ)

Таблиця. Критерії присвоєння рівня доказів	
Рівень доказів	Критерії
A	Докази отримані шляхом метааналізу РКД або наявні повторювані результати двох чи більше РКД. Бажані ефекти цілковито переважають небажані або небажані ефекти цілковито переважають бажані
B	Докази отримані в єдиному РКД або наявні повторювані результати двох чи більше добре спланованих нерандомізованих та/або неконтрольованих досліджень, і великих обсерваційних досліджень. Бажані ефекти переважають або наближаються до небажаних чи небажані ефекти переважають або наближаються до бажаних
C	Консенсус робочої групи та/або рекомендацію підтримано обмеженими доказами. Бажані ефекти переважають або наближаються до небажаних або небажані ефекти переважають або наближаються до бажаних. Рекомендації з рівнем доказів С можуть бути ключовими перехідними положеннями для підтримання інших рекомендацій, а деякі з них відображають експертну думку щодо нових доказів, які з'являються, або загальноприйнятих практичних підходів
Клінічна порада	Обґрунтована практична порада, підтримана консенсусом робочої групи стосовно специфічних клінічних питань, які є загальними та/або контроверсійними і не мають доказової бази
Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.	

або магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є корисними методами візуалізації (*рівень доказовості В*). МРТ є чутливішою для виявлення судинних уражень, ніж КТ.

Перед випискою або переведенням зі стаціонара на етап реабілітації пацієнти з гострими когнітивними проблемами після інсульту повинні пройти оцінювання на предмет будь-яких ризиків та небезпек для життєдіяльності, пов'язаних із наявним когнітивним дефіцитом. Ці ризики мають бути доведені до відома медичного персоналу первинної ланки (*рівень доказовості С*). Результати оцінювання слід брати до уваги при виборі та імплементації необхідних засобів і стратегій компенсації та/або адаптації відповідно до потреб пацієнта (*рівень доказовості С*).

Ведення пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями після інсульту

Судинні фактори ризику, такі як АГ, ЦД та фібриляція передсердь, слід належним чином коригувати для мінімізації ризику виникнення повторного інсульту (*рівень доказовості А*). Втручання, які можуть бути запропоновані для реабілітації при судинних когнітивних порушеннях, включають стратегії компенсації та ті, що спрямовані на безпосереднє відновлення/тренування когнітивних здібностей (*рівень доказовості В*). Вибір стратегій необхідно індивідуалізувати з огляду на клінічний профіль пацієнта.

Компенсаційна стратегія. Зазвичай така тактика спрямована на навчання життю з обмеженнями для досягнення максимально можливої незалежності у побуті (*рівень доказовості В*). Може включати зміни в фізичному та соціальному оточенні, які допомагають пацієнтові вести повсякденну активність в інший спосіб, ніж до інсульту (*рівень доказовості В*).

Безпосереднє відновлення/тренування когнітивних функцій. Такі заходи спрямовані на інтенсивне специфічне тренування для досягнення поліпшення в уражених доменах когніції. Вони можуть включати повторювані практичні вправи, мнемонічні стратегії, що сприяють кращому запам'ятовуванню (наприклад, акроніми, римування слів), а також комп'ютерні інструменти та пристрої для роботи зі специфічними дефіцитами (*рівень доказовості В*). Наприклад, порушення пам'яті також коригують за допомогою зовнішніх засобів (допоміжні електронні, неелектронні прилади) та внутрішніх стратегій (методики кодування та відтворення інформації, тренування самоефективності, безпомилкового навчання), які мають певні докази ефективності при обмеженнях активності (*рівень доказовості В*).

Аеробні вправи – варіант додаткової терапії когнітивних порушень, зокрема в доменах уваги, пам'яті та виконавчих функцій (*рівень доказовості В*). Потенційно корисними можуть бути новітні методики, як-то транскраніальна магнітна стимуляція або транскраніальна пряма електрична стимуляція, тренування в середовищах віртуальної реальності, примусово-індуковані підходи (інтенсивне використання уражених когнітивних доменів). Ці стратегії потребують більше досліджень, щоб розробити рекомендації для їхнього застосування.

Фармакотерапія судинних когнітивних порушень після інсульту

Інгібітори холінерастери (донепезил, ривастигмін та галантамін) та антагоніст N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів мемантин можна розглядати для терапії окремих пацієнтів із судинною або змішаною деменцією після інсульту, спираючись на результати рандомізованих досліджень, які показали малий розмір ефекту на когнітивні функції (*рівень доказовості А*). Слід зазначити, що докази ефективності цих лікарських засобів були отримані здебільшого у хворих, які відповідали критеріям діагнозу судинної або змішаної деменції. Докази ефективності при судинних когнітивних порушеннях, які не сягають рівня деменції, наразі є обмеженими. Також важливо зазначити, що ці лікарські засоби схвалені Канадським регулятором для лікування хвороби Альцгеймера. Вони не отримали схвалення для лікування судинних когнітивних порушень.

Необхідно враховувати, що пацієнти з судинними когнітивними порушеннями після інсульту можуть бути особливо чутливими до побічних ефектів, оскільки часто мають супутні захворювання та приймають інші препарати. Клінічна значущість переваг інгібіторів холінерастери та мемантину залишається суперечливою, особливо з огляду на вірогідність розвитку небажаних явищ та потенційно підвищений ризик смерті. Тому призначення цих препаратів має бути клінічно обґрунтоване значною очікуваною вигодою для якості життя хворого від незначного поліпшення когніцій.

Доведено переваги інших фармакологічних засобів, ефективність яких також аналізували із приводу постінсультної деменції. За даними дослідження J. Alvarez-Sabin et al. (2013), терапія цитиколіном асоціювалася з підвищеними шансами відновлення без розвитку деменції після першого в житті інсульту, що призвів до персистуючого неврологічного дефіциту. Нещодавно у дослідженні ARTEMIDA вивчали застосування Актівегіну – лікарського засобу для корекції окислювального метаболізму в головному мозку – у пацієнтів після гострого ішемічного інсульту з вихідними оцінками за MoCA <25 балів (Guekht et al., 2017). Через 3, 6 та 12 місяців у групі Актівегіну достовірно більше хворих демонстрували клінічну відповідь на терапію – покращення на ≥4 бали за когнітивною підшкалою (ADAS-cog) порівняно з вихідною оцінкою.

Крім того, отримані дані, що застосування антидепресантів у пацієнтів, які відновлюються після інсульту, асоційоване з поліпшенням виконавчих функцій та навичок розв'язання проблем (Narushima et al., 2010).

Постінсультна стомлюваність

Визначення та терміни

Постінсультна стомлюваність. Це багатовимірний сенсомоторний, емоційний та когнітивний досвід, що характеризується відчуттям раннього виснаження, знесилення, дефіцитом енергії та небажанням продовжувати діяльність, настає під час фізичної або розумової активності і зазвичай не усувається відпочинком. Стомлюваність може бути об'єктивною та суб'єктивною. Об'єктивна стомлюваність визначається як очевидне чи вимірне зниження ефективності під час повторюваної фізичної або розумової діяльності. Суб'єктивна стомлюваність є відчуттям раннього виснаження, знесилення та небажання продовжувати діяльність. Постінсультну стомлюваність пацієнти можуть описувати як змученість, брак енергії для виконання повсякденних дій, аномальну потребу у відпочинку та сні, швидшу, ніж до інсульту, появу втоми від щоденної активності, непередбачуване відчуття виснаження без видимої причини.

Рекомендації

Постінсультна стомлюваність – поширений стан, що може виникати в будь-який момент відновного періоду і часто залишається поза увагою. Тому спеціалісти охорони здоров'я мають передбачати можливість розвитку стомлюваності й навчати пацієнтів після інсульту та їхніх родичів уникати цього стану шляхом підвищення обізнаності та відповідної корекції своєї активності протягом реабілітаційного процесу (*рівень доказовості В*).

Варто зауважити, що постінсультна стомлюваність не корелює з тяжкістю інсульту. Особи, які перенесли легкий інсульт, також можуть скаржитися на стомлюваність.

У пацієнтів, які відчувають стомлюваність після інсульту, слід проводити скринінг на поширені та модифіковані постінсультні коморбідності, а також виключити чи обмежити приймання медикаментів, які можуть викликати стомлюваність (*рівень доказовості В*). Серед таких супутніх станів: депресія або інші порушення настрою, розлади сну або чинники, що погіршують якість сну (апноє, біль), інфекції сечових шляхів, зневоднення, гіпотиреоз. З-поміж лікарських засобів найчастіше відчуття втоми викликають седативні препарати.

Ведення пацієнтів із постінсультною стомлюваністю

Наявні обмежені докази на підтримання фармакотерапії постінсультної стомлюваності модафінілом (*рівень доказовості С*). Для кращого розуміння переваг лікування необхідні додаткові дослідження. Наразі недостатньо даних, щоб рекомендувати терапію постінсультної стомлюваності антидепресантами (*рівень доказовості В*).

Доцільно консультувати пацієнтів та родичів щодо стратегій консервації (збереження) енергії, які полягають у плануванні періодів активності та відпочинку з огляду на самопочуття (*рівень доказовості С*). Також слід консультувати пацієнтів щодо гігієни сну (*рівень доказовості В*).

Приклади стратегій збереження енергії:

- планування дня для досягнення балансу між активністю та запланованими періодами відпочинку; передбачення потреб в енергії для виконання кожного завдання, щоб її вистачало для завершення активності високого пріоритету;
- планування активності з високими витратами енергії одразу після відпочинку;
- організація фізичного оточення таким чином, щоб звести до мінімуму зайві переміщення, підймання сходами, полегшити доступ до найбільш вживаних речей;
- за можливості виконувати домашні справи сидячи (наприклад, миття посуду або прасування);
- навчання правильним положенням тіла, оптимізація біомеханіки й локації при виконанні завдань та під час відпочинку (приміром, відпочивати краще в ліжку, ніж у кріслі);
- забезпечення гігієнічних умов для сну, уникання використання седативних препаратів та надмірного вживання алкоголю;
- застосування енергозберігальних технологій і пристроїв для зменшення фізичних навантажень;
- планування активності за межами дому з огляду на періоди відпочинку;
- делегування активності низької пріоритетності або такої, що можна перекласти на членів сім'ї;
- розроблення плану дієтичного харчування для забезпечення енерговитрат.

Психотерапію (КПТ) можна розглядати як додаткове лікування постінсультної стомлюваності (*рівень доказовості В*). Методики керування стресом, зокрема деякі практики медитації, є варіантами додаткового лікування (*рівень доказовості В*). Рекомендовано консультувати хворих стосовно оптимізації щоденної активності відповідно до переносимості навантажень (*рівень доказовості С*).

Підготував Сергій Романюк

Підготовано за матеріалами Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019, International Journal of Stroke, 2019; 0 (0): 1-21; DOI: 10.1177/1747493019847334

За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
UA/AVG/1219/0093



Роль клинических протоколов в работе практических врачей

За последние несколько десятилетий во врачебную практику большинства развитых стран прочно вошли так называемые протоколы лечения, или клинические рекомендации. В первую очередь это касается стран Европы и Северной Америки.

Клинический протокол представляет собой систематически разрабатываемый нормативный документ, призванный помочь практическому врачу назначить лечение, а пациенту – проконтролировать его действия. В данном протоколе расписываются все варианты течения болезни, симптомы, возможные причины их возникновения, медикаментозные и общие рекомендации по терапии. К клиническому протоколу также могут прилагаться рисунки, алгоритмы действий.

Таким образом, клинический протокол – весьма серьезный документ, который должна разрабатывать и пересматривать в дальнейшем группа ведущих специалистов на протяжении длительного времени.

Клинические протоколы разрабатываются и распространяются, как правило, научно-медицинскими профессиональными обществами, ассоциациями врачей и объединениями медицинских касс или профессиональными ассоциациями. Например, в США – это Американская академия офтальмологии (AAO), Американская ассоциация урологов (AUA), в Европе – Королевская коллегия офтальмологов Великобритании (RSO), Европейская ассоциация урологов (EAU) и пр.

В США и большинстве стран Европы процесс создания протоколов включает в себя несколько этапов:

- анализ соответствующей научной литературы для сбора доказательств эффективности и результативности предлагаемых методов лечения;
- затем оценка и ранжирование этих доказательств (путем рандомизированных клинических испытаний на статистически значимом числе пациентов), как результат – создание так называемого золотого стандарта;
- далее проведение квази-экспериментальных исследований на контрольных группах («серебряный стандарт») и т.д.
- следующий шаг – разработка протоколов, в которых полученные научно-практические данные приобретают формат руководств для применения в повседневной практике;
- затем сбор отзывов о протоколах от медицинского сообщества (выработка консенсуса);
- на следующей стадии – согласование протоколов;
- последний этап – распространение руководств и протоколов среди членов медицинского общества и страховых компаний.

Клинические рекомендации, которые базируются на принципах доказательной медицины, в первую очередь предназначены для внедрения в повседневную клиническую практику наиболее эффективных и безопасных медицинских технологий (в том числе лекарственных средств). В рутинной практике протоколы лечения препятствуют принятию врачом спонтанного, неверного решения, проведению необоснованного вмешательства и, таким образом, способствуют повышению качества медицинской помощи.

Для клиницистов преимущество использования рекомендаций заключается, прежде всего, в повышении качества врачебных решений. Клинические рекомендации особенно полезны в тех случаях, когда специалисты вследствие недостатка информации испытывают сложности в принятии решения, тогда как накоплены достаточные научные доказательства, позволяющие сделать правильный выбор.

Для пациентов главным положительным моментом должно стать улучшение клинических исходов, таких как снижение заболеваемости и смертности, улучшение качества жизни и пр. Безусловно, применение протоколов на практике в любом случае предусматривает индивидуальный подход к каждому больному. Ведь лечебные стандарты не могут содержать универсальных схем и готовых решений.

Медицинская помощь должна оказываться, скорее, не в соответствии со стандартами, а на их основе. Необходимо искать золотую середину, допуская рекомендательный характер протоколов.

Источник: <https://docacademy.com.ua>

Постінсультна депресія: епідеміологія, діагностика, фактори ризику та терапія

Постінсультна депресія (ПІД) – поширене ускладнення перенесеного інсульту, що чинить значний негативний вплив на пацієнтів. Якщо її не лікувати, стан хворого після інсульту може значно погіршитися. Переконавши доведено, що ранній початок антидепресивної терапії в осіб з інсультом без депресії корелює зі зниженим ризиком її розвитку та сприяє ефективній профілактиці. До вашої уваги представлений огляд статті S. Sangam, присвяченої різним аспектам ПІД (Journal of Neurological Disorders, 2018; 6 (6): 1-5).

Інсульт визначають як раптовий розвиток неврологічного дефіциту, спричиненого вогнищевою ішемією головного мозку (Smith et al., 2014). ПІД є досить поширеним станом у таких хворих і має багатофакторний генез (Flaster et al., 2013). Незважаючи на численні дослідження факторів ризику розвитку ПІД за останні десятиліття, їхніх підтверджень на клінічному рівні все ще бракує (Das, 2018).

Епідеміологія

Більшість досліджень показують, що близько третини пацієнтів після інсульту страждають на депресію (Paolucci, 2008). Поширеність і тяжкість депресії є найбільшими в період від шести місяців до двох років після перенесеного інсульту. За результатами деяких досліджень, частота розвитку депресії коливалася від 9 до 34% у перші 3-6 місяців та зростала до 30-50% до кінця першого року (Flaster et al., 2013).

Згідно з епідеміологічними даними, майже у 30% осіб розвивається депресія на ранній або пізній стадії після інсульту (Paolucci, 2008). У метааналізі, що включав 28 досліджень, було показано, що 31% пацієнтів, що перенесли інсульт, страждали на депресію впродовж певного часу до п'яти років після інсульту (Hackett, Pickles, 2014). За результатами іншого метааналізу, депресія мала місце у 29% хворих і лишалася стабільною впродовж перших 10 років після інсульту; крім того, сукупна захворюваність становила 39-52% протягом перших п'яти років після інсульту (Ayerbe et al., 2013).

Автор зазначає, що є повідомлення як про малу, так і про велику депресію у пацієнтів з інсультом, при цьому частота великих депресивних епізодів є вищою незабаром після інсульту (Robinson, Spalletta, 2010; Whyte, Mulsant, 2002). Поширеність великої депресії змінюється з часом: найвищі

показники спостерігаються впродовж 3-6 місяців після інсульту і надалі знижуються на 50% від початкових протягом року (Robinson et al., 1987). Поширеність малої депресії становить 22% через два та 8% – чотири місяці після інсульту (Burvill et al., 1995; Robinson, 2003). Дослідження демонструють, що лікарі мають бути пильними щодо вірогідного розвитку ПІД, навіть через кілька років, адже такі хворі входять до групи високого ризику депресії (Whyte et al., 2004). М. Altieri et al. (2012) зазначають, що ПІД часто розвивається навіть після малого інсульту.

На розвиток ПІД також впливають расові та етнічні відмінності. У представників європеоїдної раси нелатиноамериканського походження частіше діагностують ПІД, ніж в інших групах, навіть після коригування потенційних факторів ризику (Jia et al., 2010). У пацієнтів латиноамериканського походження з інсультом вірогідність ПІД у ранній період (через місяць після інсульту) вполовину менша, але в пізніший період (через 12 місяців) між ними не спостерігається суттєвої різниці щодо частоти ПІД (Goldmann et al., 2016). За даними Американської асоціації кардіологів (АНА), у США з 5 млн осіб, що перенесли інсульт, 2,4 млн можуть мати ПІД, а близько половини з них – страждати на велику депресію (Robinson, Spalletta, 2010).

Діагностичні критерії та інструменти

Як вважає автор, на сьогодні немає чіткого дискретного визначення ПІД. Відповідно до критеріїв Діагностичного та статистичного довідника із психічних розладів четвертого видання (DSM-IV), постінсультна депресія – це афективний розлад, пов'язаний з інсультом (APA, 2000). Також у DSM-IV вказано симптоматичні критерії ВДР (Robinson, Spalletta, 2010; Salter, 2007). Переглянутий DSM-IV визначає депресію як регулярну наявність більш ніж п'яти з дев'яти симптомів депресії протягом двотижневого періоду (De Man-van Ginkel et al., 2013). DSM-5 надає діагностичні критерії депресивного розладу, пов'язуючи його з іншими клінічними станами (APA, 2013).

Різні дослідники використовують DSM-IV як основний надійний інструмент діагностики ПІД із високою чутливістю та специфічністю (De Man-van Ginkel et al., 2012; Meader et al., 2014). На даний час не було проведено випробувань, у яких би вивчали чутливість і специфічність DSM-5 щодо діагностики депресії. При застосуванні критеріїв DSM важливо визначати, чи пов'язаний розлад настрою із загальним клінічним станом пацієнта (APA, 2013). У деяких дослідженнях при діагностуванні депресії також використовували клінічну модифікацію Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10-KM), яка була частково розроблена Американською психіатричною асоціацією (APA) та класифікує депресію за кодом.

Вибір коду ґрунтується на ступені тяжкості та стані пацієнта.

Депресивний епізод може бути визначений залежно від кількості та виразності симптомів. Окрім того, стан пацієнтів аналізували за структурованим міжнародним діагностичним опитувальником (CIDI), керівництвом із проведення структурованої бесіди з пацієнтом при діагностованих за DSM-IV розладах (SCID-P, DSM-IV) або короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) (Robinson, Spalletta, 2010; De Man-van Ginkel et al., 2012, 2013; Spalletta et al., 2005).

Перш ніж визначати необхідність скринінгу ПІД, слід враховувати три ключові фактори:

- обґрунтованість та надійність інструментів для виявлення ПІД;
- чи зменшує лікування ПІД прояви симптомів депресії;
- чи сприяє скринінг ПІД поліпшенню клінічних результатів.

Загалом методики для виявлення депресії можна розділити на два типи: самозвітування та спостережна оцінка (Salter et al., 2007). Шкала визначення депресії за Беком (BDI), шкала Гамільтона для оцінки депресії (HRSD), шкала загального клінічного враження (CGI) корисні при скринінгу депресії, але вони не відрізняються значною мірою одна від одної. Візуальну аналогову шкалу настрою (VAMS) за постінсультної афазії застосовувати не рекомендовано (Berg et al., 2009). P.R. Roger et al. (2009) використовували DSM-IV для класифікації пацієнтів, що перенесли інсульт і мали велику чи малу депресію. Також доцільно застосовувати геріатричну шкалу депресії (GDS) завдяки простоті, надійності, потужній прогностичній цінності, високій специфічності й чутливості (Roger, Greene, 2009).

Опитувальникам про стан здоров'я пацієнтів (PHQ-9) та PHQ-2 часто віддають перевагу з метою раннього виявлення ПІД, оскільки вони прості у використанні (De Man-van Ginkel et al., 2012). За результатами метааналізу досліджень найбільш точного інструменту для діагностики ПІД, шкала Центру епідеміологічних досліджень депресії (CES-D), HRSD, PHQ-2 та PHQ-9 є перспективними варіантами, які слід застосовувати разом для всебічної клінічної оцінки стану пацієнтів (Meader et al., 2014). Крім того, J.M. de Man-van Ginkel et al. (2013) розробили шкалу прогнозування депресії після інсульту (DePreS), щоб дати можливість клініцистам оцінити ризик виникнення ПІД у перший тиждень після інсульту. Цей інструмент може поліпшити клінічну оцінку за умови дотримання адекватного лікування.

На думку автора, усі методики мають свої переваги й обмеження, їх слід використовувати після ретельного огляду пацієнта та відповідно до його індивідуальних особливостей. ПІД може важко піддаватися розпізнаванню та лікуванню, тож важливо провести детальне обстеження і діагностику, а також визначити ступінь тяжкості депресії.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес присвячено до Регістру «Гісто», конгресу, самовідвіду і науково-практичних конференцій, які проведуться у 2020 році, під егідою НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Зі спонсорів: Комітет ЄР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерство охорони здоров'я України, Київська міська державна адміністрація, Організатори: LMT, EF, Співпартнер: Canon

19–21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

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

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99, info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Фактори ризику

ПІД асоційована з різними характеристиками інсульту та факторами ризику, зокрема такими, як інсульт і депресія в анамнезі, жіноча стать, соціальна ізоляція тощо (Andersen et al., 1995). Проте P. Burvill et al. (1997) показали, що ПІД не корелювала з віком, статтю, соціальним класом, когнітивною дисфункцією або соматичними захворюваннями, що передували інсульту. Але в чоловіків виявлено потужний зв'язок ПІД із тяжкими функціональними порушеннями, проживанням у будинку престарілих, розлученням та вживанням значної кількості алкоголю перед інсульту. В осіб віком 25-54 років, які перенесли інсульт, симптоми депресії спостерігалися частіше порівняно з представниками вікової групи 55-64 роки (McCarthy et al., 2016).

Психосоціальні фактори

Ці чинники пов'язані з вірогідністю появи ПІД, а життєві події становлять значущий ризик розвитку депресії через півроку після інсульту (Bush, 1999). Тобто стрес, асоційований зі станом здоров'я, родинною та фінансами, може свідчити про наявність ПІД на початковому етапі (McCarthy et al., 2016).

Генетична схильність

Показано, що поліморфізм генів рецепторів серотоніну та нейротрофічного фактора мозку асоційований зі ПІД. Також відомо про значущий зв'язок поліморфних варіантів 5-HT_{2A} 1438A/G і BDNF val66met з епізодами великої депресії після інсульту, а 5-HTTLPR і BDNF val66met – з ПІД будь-якого типу (Kim et al., 2012).

Васкулярні чинники ризику

Особи з артеріальною гіпертензією (АГ), гіпергомоцистемією та іншими факторами, пов'язаними із цереброваскулярним захворюванням, більш схильні до розвитку ПІД (Chatterjee et al., 2010; Pavlovic et al., 2016). Деякі чинники ризику ураження дрібних судин головного мозку також можуть бути такими депресії у хронічній фазі після інсульту. АГ, імовірно, суттєвіше впливає на ПІД, ніж інші судинні фактори ризику (Tennen et al., 2011).

Соціально-економічні фактори

Нижчий прибуток, погана соціальна підтримка та низька повсякденна активність є чинниками ризику виникнення ПІД (Jiang et al., 2014). A. Saxena та A. Suman (2015) пов'язували із депресією соціально-економічний статус хворого, як-от погіршення фінансового становища, бідність або відсутність особистих ресурсів. За даними M. Altieri et al. (2012), пацієнти із ПІД частіше виявлялися менш освіченими. Проте, за даними Y.Z. Shi et al. (2016), значного зв'язку між рівнем освіти та наслідками інсульту не встановлено.

Коморбідні захворювання

АГ, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та інсульт в минулому не асоційовані з депресією (Saxena, Suman, 2015). Пацієнти з інсульту і депресією з більшою імовірністю мали в анамнезі АГ, цукровий діабет та захворювання серця, ніж представники інших груп (Ellis et al., 2010). Рецидив інсульту також був визнаний фактором ризику розвитку ПІД. Фібриляція передсердь, яка є незалежним чинником

ризиком виникнення інсульту, пов'язана з депресією та зниженням якості життя. Серед інших факторів ризику є особистісні характеристики пацієнта, як-то невротизм, плаксивість (Flaster et al., 2013).

Рентгенологічні фактори ризику

Фактором ризику розвитку ПІД може бути інсульт у лівій півкулі, хоча не всі дослідники з цим згодні. Так, в одному випробуванні ураження лобових часток або базальних гангліїв було пов'язане з вищим ризиком виникнення депресії протягом року після інсульту, а значної кореляції між локалізацією інсульту в лівій півкулі та ПІД не виявлено (Wichowicz et al., 2015). Водночас є дані про зв'язок між розвитком депресії та локалізацією інсульту в правій півкулі (Wei et al., 2015).

Своєю чергою D.H. Ahn et al. (2015) показали, що ураження лівої півкулі асоційовані з депресією, а ураження правої – з нижчою частотою депресії після інсульту. Ступінь порушення повсякденної активності після інсульту залежить від того, чи виникає у пацієнта ПІД (Brown et al., 2012). Рання та пізня поява симптомів депресії були асоційовані зі зростанням ризику інвалідності та зниженням якості життя через рік після малого інсульту (Shi et al., 2016).

Також метааналіз, в якому оцінювали предиктори ПІД, показав, що інвалідність після інсульту та анамнез депресії до нього пов'язані між собою. Інші предиктори включали когнітивні порушення, тяжкість інсульту, відсутність соціальної чи сімейної підтримки, тривожність тощо (Ayerbe et al., 2013). У дослідженні DEPRESS доведено, що жіноча стать, анамнез депресії, тяжкі фізичні вади, попередній епізод інсульту, нещодавня стресова подія та патологічна плаксивість є важливими предикторами ПІД, що виникають протягом шести місяців після ішемічного інсульту (Guiraud et al., 2016).

Біохімічні фактори

Відповідно до гіпотези про роль біоенних амінів, ішемічне ураження головного мозку перериває висхідні аксональні відростки, що з'єднують стовбур мозку з корою та містять біогенні аміни, як-от серотонін і дофамін. Це призводить до зниження біодоступності біогенних амінів у лімбічних структурах лобової та скроневої часток і базальних гангліїв, що надалі спричиняє розвиток нервово-психічних симптомів, зокрема депресії (Hackett et al., 2014). Зниження рівня біогенних амінів спостерігається у пацієнтів з інсульту та ПІД порівняно з такими без депресії (Feng et al., 2013).

Фармакологічна та нефармакологічна терапія

Автор зазначає, що якщо ПІД не лікувати, це може призводити до погіршення поширених після інсульту станів, як-от порушення харчування, нетримання сечі, біль, втомлюваність та проблеми зі сном (Shi et al., 2017). Доведено, що ранній початок застосування антидепресантів у пацієнтів після інсульту, що не супроводжується депресією, сприяє зниженню ризику її розвитку та ефективній профілактиці ПІД (Zerriaa et al., 2017). У сучасній клінічній практиці антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), часто є препаратами вибору

при ПІД, якщо симптоми депресії очевидні (Xu et al., 2016).

Гетероциклічні антидепресанти, як-от нортриптилін, іміпрамін, міансерин, та СІЗЗС – циталопрам, флуоксетин, сертралін, ефективні при лікуванні ПІД (Paolucci, 2017; Deng et al., 2018). Користь селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну при ПІД, зокрема, венлафаксину та дулоксетину, не перевіряли в рандомізованих контрольованих випробуваннях, проте одногрупні дослідження показали їхню дієвість у зменшенні проявів ПІД (Teasell et al., 2003). Наявні помірні докази на користь того, що терапія антидепресантами пов'язана з поліпшенням довготривалого виживання (Schmid et al., 2011). Проте, незважаючи на зменшення проявів симптомів депресії при використанні антидепресантів, досі не визначено ні оптимального препарату, ні загальної тривалості лікування при ПІД.

Нефармакологічна терапія, приміром постійний індивідуальний контакт та підтримка за допомогою різних моделей надання медичної допомоги, асоційовані з меншим погіршенням настрою та/або стану психічного здоров'я після інсульту (Teasell et al., 2003). Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) позитивно впливає на симптоми депресії внаслідок інсульту, є менш затратною та ефективною з погляду суспільства й менш затратною і дещо більш ефективною щодо якості життя (Zerriaa et al., 2017; Wang et al., 2018).

Щільна черепна електроakupунктурна стимуляція (DCEAS) може бути ефективною для зменшення симптомів

депресії у пацієнтів з інсульту (Man et al., 2014). Неінвазивна черепна електроakupунктура (n-CEA), ймовірно, корисна для поліпшення рухової активності після інсульту. Поєднання DCEAS та голковколювання можна розглядати як варіант лікування нервово-психічних наслідків інсульту. Показано, що використання повторної транскраніальної магнітної стимуляції пов'язане з полегшенням симптомів депресії (Duan et al., 2018). Психосоціальні втручання на додаток до застосування антидепресантів можуть бути ефективними при лікуванні ПІД (Teasell et al., 2003).

Висновки

Автор зауважує, що нині існує загальна потреба у розробці та детальному вивченні методів лікування ПІД. Необхідне проведення подальших досліджень для визначення ефективності інструментів скринінгу в клінічних умовах. Науковці мають зосередитися на з'ясуванні механізмів ПІД для встановлення конкретних оптимальних втручань для кожного пацієнта після інсульту, в котрого розвинулася депресія.

Терапія ПІД є надзвичайно важливою. Рандомізовані клінічні випробування мають бути спрямовані на вивчення оптимальної терапії антидепресантами та оцінювати її ефективність і переносимість на підставі доказових даних. Таким чином, ПІД потребує особливої уваги і досягнення консенсусу щодо лікування.

Підготувала **Олена Коробка**



ЕМОТОН

СЕРТРАЛІН

**“ЗОЛОТИЙ” СТАНДАРТ
В ЛІКУВАННІ
ДЕПРЕСИВНИХ, ТРИВОЖНИХ
ТА ПАНІЧНИХ РОЗЛАДІВ**

- Антидепресивна та протитривожна дія;
- Доведена терапевтична ефективність;
- Висока безпека застосування



Реєстраційне посвідчення UA 15643/01/01 від 01.12.16 р.

ersel
pharma

Склад, діюча речовина: sertraline; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить сертраліну гідрохлориду 50 мг.
Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.
Код АТХ N06A B06. Виробник: Атлантія Фарма - Produtos Farmaceuticos, S.A., Португалія.
Заявник: ТОВ «Ерсель Фарма Україна»
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців сфери медицини та фармації.

1000000

[illegible]

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Eur Heart J (2019); doi:10.1093/eurheartj/ehz455].
2. Митченко О.І., Романов В.Ю. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у хворих високого кардіометаболічного ризику. Реєстраційні посвідчення МОЗ України: Лівостар – №UA/6452/01/01, №UA/6452/01/03 та №UA/6452/01/03 від 17.01.2017

Сприятливі наслідки профілактичної статинотерапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь після кардіоемболічного інсульту

Захворюваність на ішемічний інсульт, який є провідною причиною смерті та інвалідності серед дорослого населення, зростає з віком. Фібриляція передсердь (ФП) може виникати у 20-25% пацієнтів, що перенесли інсульт, а її частота в осіб після 80 років становить до 36% (Sienkiewicz-Jarosz et al., 2011; Kotłęga et al., 2012; Gołąb-Janowska et al., 2014). Статини – це група препаратів, які широко застосовують у хворих після інсульту. Сприятливий вплив препаратів зумовлений їхніми гіполіпемічними та плейотропними властивостями. D. Kotłęga et al. провели дослідження, метою якого було встановити потенційну користь застосування статинів у пацієнтів із ФП, які перенесли ішемічний інсульт. До вашої уваги представлено огляд отриманих результатів, опублікованих у журналі Archives of Medical Science (2019; 15 (2): 385-392).

За доступними даними, наявність ФП підвищує частоту розвитку інсульту в п'ять разів; цей показник більший, ніж у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю. Для осіб з емболічними інсультами характерний вищий ризик смерті, втрати працездатності та внутрішньомозкового крововилив при тромболітичній терапії (Saposnik et al., 2013).

Терапія статинами сприяє зниженню частоти розвитку інсульту (відносний ризик 0,80; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,74-0,87; $p < 0,00001$) (Wang, Zhang, 2014). Відповідно до рекомендацій Національної освітньої програми з виявлення, оцінки та лікування високого рівня холестерину в дорослих у США, у первинній профілактиці інсульту доза статинів для осіб без будь-яких факторів ризику має становити $< 4,1$ ммоль/л (NCEP, 2001). У настановах Американської асоціації кардіологів та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2014) йдеться про доцільність застосування інтенсивної терапії статинами у пацієнтів з інсультом унаслідок атеросклеротичного ураження судин мозку, навіть якщо рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) становить $< 2,59$ ммоль/л, та з/без будь-яких інших серцево-судинних факторів ризику (Kernan et al., 2014). Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), **рекомендований початковий та цільовий рівень ХС ЛПНЩ на даний час знижений до 1,4 ммоль/л у хворих із дуже високим ризиком**. Пацієнти з кардіоемболічним інсультом не є кандидатами для призначення такого лікування. Наявні дані свідчать про те, що на початку терапії статинами при визначенні цільових значень ХС ЛПНЩ слід також брати до уваги такі чинники, як ФП, товщина комплексу інтима-медіа, стрес, хронічне захворювання нирок тощо (Zanchetti et al., 2014; Banach et al., 2009; Cheng et al., 2016).

Автори зазначають: із часом все очевиднішим стає те, що чим нижчий рівень ХС ЛПНЩ, тим більшими є переваги для пацієнтів, які перенесли інсульт. Незважаючи на сприятливі ефекти інтенсивної терапії статинами для профілактики інсульту, доведені у випробуванні SPARCL, такий підхід до лікування не слід узагальнювати, поширюючи на хворих із неатеросклеротичним ураженням, адже особи з кардіоемболічним інсультом були виключені з дослідження (Collins et al., 2004; Amarengo et al., 2006). Автори також припустили, що не слід розпочинати застосування статинів у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, якщо немає інших серцево-судинних показань (Furie, 2012).

Frustaci et al. (1997) провели перші спостереження, що пов'язували гістологію та наявність запалення при ФП. Було встановлено, що маркери запалення, серед яких С-реактивний білок, корелюють із ФП та прогнозують майбутній розвиток аритмій. Проте достеменно не відомо, чи розвиток ФП активує прямі запальні ефекти, а чи виникле раніше системне запалення сприяє подальшій персистенції ФП [19]. До того ж наявні дані досліджень, в яких оцінювали ефективність терапії статинами у хворих на ФП. Потенційно сприятливі ефекти препаратів щодо смертності та рецидиву ФП не спостерігалися у пацієнтів із пароксизмальною ФП (Watanabe et al., 2011). Після 5-річного

спостереження хворі з неатеросклеротичними змінами, яким при виписці призначали статини, мали нижчий ризик смерті та майбутніх серцево-судинних подій (Ntaios et al., 2014). Також був доведений позитивний вплив цих лікарських засобів у первинній профілактиці інсульту. Так, масштабний метааналіз даних щодо застосування статинів показав, що поліпшення результатів мало місце через 30 та 90 днів, але оцінку підгрупи осіб із ФП не проводили (Ní Chroíinín et al., 2013). Крім того, наявні обмежені докази ефективності статинотерапії для профілактики інсульту в пацієнтів, що перенесли емболічний інсульт (Snarska et al., 2017).

Мета дослідження D. Kotłęga et al. (2019) полягала в аналізуванні впливу застосування статинів з метою профілактики інсультів на клінічні наслідки та госпітальну смертність у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом.

Матеріали й методи дослідження

Характеристики пацієнтів

У дослідженні було ретроспективно проаналізовано медичні дані пацієнтів з ішемічним інсультом ($n=2000$), обстежених на підставі анамнезу ФП. Додатковий критерій включення/виключення: наявність/відсутність інформації щодо використання статинів перед інсультом. Усі пацієнти були представниками європеїдної раси. Із 565 хворих, що перенесли кардіоемболічний інсульт, 334 приєднали до спостереження після виключення інших відомих причин розвитку інсульту та кардіоемболії.

Учасників розподілили на дві групи: до першої увійшов 181 пацієнт, який лікувався статинами безпосередньо перед епізодом інсульту, до другої – 153 особи, які не отримували такої терапії. Розмір вибірки був достатнім для проведення аналізу з очікуваною частотою розвитку ФП 25%, рівнем достовірності 95% і ДІ 5%. Смерть як кінцеву точку використовували в основній групі лікування, яка передбачала наявність даних щонайменше 536 пацієнтів.

Аналіз проводили на основі інформації, наявної в анамнезі пацієнтів, результатів додаткових тестувань та інших медичних записів. Історії хвороби отримували з медичної документації та самозвітів хворих. Учасники пройшли стандартний фізикальний огляд, лабораторні й додаткові обстеження. Пацієнти отримували лікування згідно з тими ж рекомендаціями, що й у звичайній клінічній практиці. Смертність і неврологічний дефіцит на госпітальному етапі та після виписки були проаналізовані за допомогою шкали інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS). Поняття «інсульт» використовували відповідно до термінології BOO3 (Adams et al., 2007). ФП визначали як будь-який тип ФП, виявлений під час госпіталізації або підтверджений попередніми медичними записами. Були застосовані три типи статинів: аторвастатин, симвастатин та розувастатин.

Статистичний аналіз

Мета випробування полягала у дослідженні гіпотези про те, що використання статинів для профілактики інсульту позитивно впливає на клінічні наслідки та смертність пацієнтів із кардіоемболічним інсультом у стаціонарі. Для оцінки рівності дисперсій змінних, як-от вік, вміст

загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), бал за NIHSS, перед їхнім порівнянням використовували тест Брауна – Форсайта. Дані обох груп порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні та точного критерію Фішера. Моделі логістичної регресії, що включали вік, стать пацієнта, артеріальну гіпертензію, ІХС, цукровий діабет, куріння, попередні інфаркти міокарда, інсульт або транзиторну ішемічну атаку, використання антикоагулянтів у минулому, вихідний ліпідний профіль та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) як незалежні змінні, були взяті для визначення незалежних предикторів відсутності поліпшення, прогресування погіршення чи смерті. Значення $p < 0,05$ вказувало на статистичну значимість результатів. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.

Результати дослідження

Значно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, загального ХС і ТГ у плазмі крові спостерігався у групі терапії статинами. Різниця у концентрації ХС ЛПВЩ між групами виявилася незначущою. Відмінностей щодо інших серцево-судинних факторів ризику в групах не було. Статинотерапію продовжували у всіх пацієнтів, що отримували ці препарати раніше, а також розпочали у 60,3% пацієнтів із групи порівняння, які потребували її згідно з їхніми ліпідними профілями. У 93,6% хворих групи терапії статинами і 93,9% пацієнтів, що не отримували такої профілактики, показники за шкалою для прогнозування ризику ішемічного інсульту та системної тромбоемболії при фібриляції передсердь (CHA₂DS₂-VASc) становили принаймні 2 бали (різниця незначуща).

Суттєво нижчий неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS при госпіталізації та виписці з лікарні мав місце у пацієнтів, що приймали статини профілактично, ніж у групі порівняння (таблиця). Учасники, що не отримували профілактику статинами, мали вищі бали за NIHSS на початку та при виписці (10 проти 11,9, $p < 0,05$; 7,6 проти 9,5, $p < 0,05$ відповідно). Поліпшення показника за NIHSS було суттєвішим у групі профілактичного лікування статинами (73,5% проти 59,5%, $p < 0,01$). **Ступінь відновлення хворих після інсульту на госпітальному етапі, з урахуванням зіставної оцінки за NIHSS на початку та при виписці, виявився значно вищим у пацієнтів із ФП, які отримували статини до розвитку інсульту (риснок). Госпітальна летальність становила 9,9 та 18,3% у групах профілактичної терапії статинами і порівняння.**

Був також проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз для визначення незалежних предикторів відсутності поліпшення, погіршення неврологічних показників або смерті. Так, жіноча стать та ІХС виявилися предикторами відсутності змін або погіршення неврологічного стану за NIHSS під час госпіталізації у групі профілактики статинами, тоді як вік та попередній інсульт – серед пацієнтів, що не отримували такого лікування. Предикторами смерті під час госпіталізації були вік, ІХС, цукровий діабет у хворих групи профілактичної статинотерапії та вік – у групі порівняння.

Обговорення

Автори зауважують, що в контексті дослідження ефективності статинотерапії основну увагу загалом приділяли вивченню патогенезу атеросклерозу. Однак наявні дані, що дозволяють припустити потенційно важливу роль цих препаратів у хворих на кардіоемболічний інсульт. Їхній сприятливий вплив може бути зумовлений плейотропними властивостями, які відображають взаємодію клітин імунної системи та молекул запалення. **Плейотропний ефект статинів, імовірно, був причиною значного поліпшення неврологічного стану серед пацієнтів, які приймали ці препарати** (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Такий вплив на функціональні результати виявився особливо

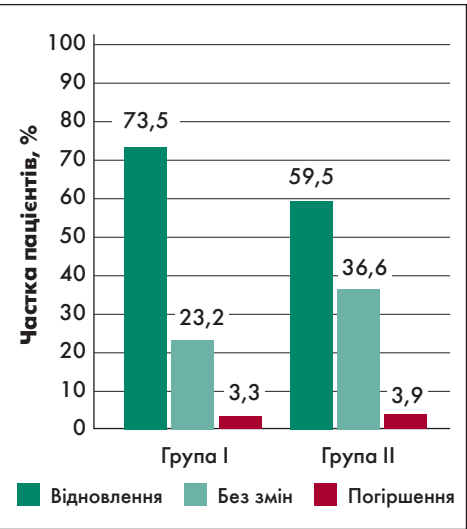


Рисунок. Ступінь відновлення на госпітальному етапі у пацієнтів із ФП, які застосовували статини до епізоду інсульту (група I), порівняно з тими, що не отримували профілактичної статинотерапії (група II)

Примітки: група I vs група II – відновлення: $p=0,0067$; без змін: $p=0,0074$; погіршення: $p=0,7666$. Адаптовано за D. Kotłęga et al., 2019.

помітним у хворих після інсульту з низьким вихідним рівнем ХС ЛПНЩ, які пізніше стали отримувати статини, порівняно із групою осіб, що не застосовували цих ліків (Stead et al., 2009).

У процесі дослідження D. Kotłęga et al. (2019) відзначали нижчу частоту госпітальної смертності серед хворих групи профілактичної статинотерапії, ніж у групі порівняння (різниця виявилася статистично значущою). Також до цих результатів можна додати дані, отримані після проведення аналізу даних пацієнтів з інсультом, за якими спостерігали протягом 22,2 місяця (Choi et al., 2014). Частка летальних наслідків була меншою у пацієнтів, що приймали статини, ніж у тих, хто не отримував такого лікування (Ntaios et al., 2014). Крім того, D. Kotłęga et al. (2019) виявили, що профілактичне застосування статинів пацієнтами, у яких згодом розвинувся інсульт, корелювало з нижчою частотою недостатності кровообігу як причини смерті, що може бути пов'язане з кардіопротекторним ефектом статинів. Варто зауважити, що дія статинів не залежала від застосування оральних антикоагулянтів, адже відмінностей між групами щодо частоти досягнутого терапевтичного МНВ не виявлено. Лікування антикоагулянтами до госпіталізації хворих у групі профілактичної статинотерапії використовували дещо частіше, але без суттєвої різниці.

Обмеженням представленого дослідження автори вважають відсутність аналізу впливу на результати тривалості приймання статинів, дозувань та типів використовуваних препаратів. Різниця у фармакокінетиці статинів та дозах могла вплинути на результати. Розмір груп також був імовірно причиною недостатньо достовірних даних аналізу смертності. Розмір вибірки, можливо, зумовив появу деяких факторів, що впливали на отримані показники.

Висновки

З-поміж численних факторів, які можуть чинити вплив на виживання пацієнтів після перенесеного інсульту та його наслідки, виділяють і терапію статинами. D. Kotłęga et al. (2019) довели, що використання статинів із метою профілактики інсульту знижує ризик неврологічного дефіциту та смерті у гострій фазі інсульту. Незважаючи на частіше використання статинів у осіб з атеротромботичним інсультом, **продемонстровано їхній позитивний ефект у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом**. Показано, що ця група препаратів чинить різноспрямовану фармакологічну дію, зокрема, щодо утворення активних форм кисню, запобігання тромбоутворенню та поліпшення пластичності мозку (Kotłęga et al., 2015). Автори вважають, що всі пацієнти з фібриляцією передсердь потребують детального аналізу серцево-судинних показників для визначення необхідності в терапії статинами з метою первинної та вторинної профілактики інсульту.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Показники за шкалою NIHSS на початку спостереження та на момент виписки у пацієнтів досліджуваних груп			
NIHSS	Група профілактичної терапії статинами (n=181)	Група порівняння (n=153)	Значення p
На початку (мін.-макс.; середнє±СВ)	3-38; 10,0±8,58	4-33; 11,9±8,40	0,024*
У день виписки з лікарні (мін.-макс.; середнє±СВ)	0-38; 7,6±8,59	0-33; 9,5±8,92	0,035*
Примітки: * Двобічковий t-критерій; СВ – стандартне відхилення. Адаптовано за D. Kotłęga et al., 2019.			

Нітрєндипін — препарат для ефективної антигіпертензивної терапії та профілактики когнітивних розладів

Артеріальна гіпертензія (АГ) – стійке зростання артеріального тиску (АТ) понад 140/90 мм рт. ст., – є нині одним із найпоширеніших хронічних захворювань, що значною мірою підвищує ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних (СС) ускладнень, порушень мозкового кровообігу, хронічної церебральної ішемії, дисциркуляторної енцефалопатії та судинних катастроф. Також важливим медико-соціальним явищем у всьому світі стала деменція, яка негативно впливає на суспільство, оскільки домінує серед причин інвалідизації осіб літнього віку. Перспективним напрямом зниження частоти й тяжкості деменції може бути саме профілактичний підхід до подолання проблеми, який полягає у застосуванні антигіпертензивних препаратів, що додатково чинять церебропротективну дію.

Зростання АТ небезпечно ускладненнями – ураженнями органів-мішеней (головного мозку, серця, судин тощо), що починають розвиватися вже за АГ 2-го ступеня (підвищення АТ до 160-179 та/чи 100-109 мм рт. ст.). АГ може бути причиною гострих судинних катастроф, а за неадекватного контролю призводить до хронічної церебральної ішемії або дисциркуляторної енцефалопатії, що супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції (White et al., 2000).

Медичні, соціальні та економічні аспекти деменції зумовлені масштабом цієї проблеми. Постаріння населення та зростання тривалості життя супроводжуються збільшенням частоти когнітивних порушень. У 2000 р. кількість пацієнтів із деменцією у світі становила приблизно 25 млн осіб (це 6,1% популяції людей віком від 65 років і 0,5% усього населення). За прогнозами, до 2030 р. кількість літніх осіб із деменцією зросте до 63 млн а до 2050 р. становитиме 114 млн (Wimo et al., 2003).

На жаль, ані в політиці охорони здоров'я, ані в галузі медичної освіти діагностиці деменції не приділяють належної уваги. Чи не найбільшою проблемою видається недостатнє діагностування цієї патології на первинній ланці медичної допомоги. Згідно з метааналізом A.J. Mitchell et al. (2011), лікарі загальної практики здатні розпізнати 74% випадків розвиненої деменції та лише 40% легких когнітивних розладів на початку її появи (Wimo et al., 2003). Оскільки можливості лікування цієї хвороби обмежені, ключовими факторами зниження частоти госпіталізацій та інвалідності мають бути профілактика, раннє виявлення та початок терапії (Novotny et al., 2018).

Зв'язок між АГ та порушенням когнітивної функції

Підвищений АТ пов'язаний із порушеннями пам'яті й уваги, сповільненням обробки інформації та сприйняття, зниженням абстрактного мислення. Результати досліджень, проведених у 90-х рр. минулого та на початку теперішнього сторіччя, показали, що АГ асоційована з погіршенням когнітивної функції, а зниження АТ – як систолічного (САТ), так і діастолічного (ДАТ), на 10 мм рт. ст. зменшує ризик перетворення незначного когнітивного дефекту на деменцію (Napon, 2010; Sietta et al., 2012). Відповідно до однієї з гіпотез, послаблення когнітивної функції зумовлене ураженням мікроциркуляторних судин, спричиненим підвищенням АТ (Dickstein et al., 2010).

Іншим значущим фактором ризику, що впливає на пошкодження кровеносних судин, є хронічна переривчаста гіпоксія внаслідок апное сну. Вона призводить до підвищення АТ, ендотеліальної дисфункції мозку та пригнічує збільшення притоку крові до мозку. Це, своєю чергою, призводить до нестачі енергетичних субстратів для активної мозкової тканини (Durgan, Bryan, 2012).

Ще один можливий механізм пов'язаний із кальцієвими каналами та потраплянням кальцію в нервові клітини. Його накопичення в нейронах збільшується з віком і може бути пусковим механізмом дегенеративних процесів у нервовій тканині. Крім того, є дані, що при деменції, спричиненій хворобою Альцгеймера (ХА), АГ може викликати накопичення та агрегацію β-амілоїдного пептиду (βА) в мозку, що призводить до амілоїдної ангіопатії та дисфункції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) (Rodríguez et al., 2013; Lever, Brennan, 1993).

Важливість контролю АТ для профілактики деменції

Вивченню зв'язку між АГ та деменцією була присвячена низка багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із групою плацебо. У РКД HYVET-COG, яке включало 3366 хворих після 80 років, лікування індапамідом сприяло зниженню захворюваності на деменцію, проте ця тенденція не була статистично значущою (Peters et al., 2008).

Також у РКД MRC із залученням 4396 пацієнтів віком 65-74 років комбінована терапія діуретиками та β-блокаторами сприяла незначущому зменшенню частоти деменції та порушень когнітивної функції. Проте за результатом лікування

мало місце зниження АТ порівняно із групою плацебо на 10,6/5,5 мм рт. ст. (Lever, Brennan, 1993). РКД SCOPE за участю 4644 пацієнтів віком 70-89 років було присвячене вивченню можливого профілактичного впливу терапії кандесартаном (+ гідрохлоротіазид) на когнітивне функціонування. Незважаючи на зниження АТ, кандесартан не мав ефекту на пізнавальну функцію порівняно із плацебо (Lithell et al., 2003). На додачу, позитивні результати були отримані у РКД PROGRESS, що включало 6 тис. учасників. За отриманими даними, терапія периндоприлом у поєднанні з індапамідом у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі знижувала ризик деменції на 34% (Neal, MacMahon, 1996).

Найзначніший антигіпертензивний ефект у профілактиці деменції показали результати дослідження SYST-EUR за участю 4695 пацієнтів з ізольованою систолічною АГ віком від 60 років (Forette et al., 2002).

Застосування блокатора кальцієвих каналів (БКК) нітрєндипіну дозволило знизити частоту випадків деменції на 55% (рисунк).

Пацієнти були рандомізовані у групи лікування нітрєндипіном по 10-40 мг/добу (в середньому 28±12 мг/добу) або плацебо. Для досягнення цільового АТ (САТ <150 мм рт. ст.) в обох групах за потреби додавали еналаприл (5-20 мг/добу) або гідрохлортіазид (12,5-25 мг/добу). Як наслідок, комбіновану терапію отримували близько 43% хворих. Через два роки спостереження було відзначено достовірне зниження відносного ризику фатального і нефатального інсульту (на 42%) та всіх СС-ускладнень (на 31%). Середнє зниження АТ у групі активного лікування становило -23 мм рт. ст. для САТ і -7 мм рт. ст. для ДАТ; у групі плацебо: -7 і -2 мм рт. ст. відповідно.

Дослідження припинили достроково у зв'язку з явними перевагами терапії нітрєндипіном (± еналаприл). Одним з аспектів SYST-EUR, що викликав найбільший інтерес, стала можливість запобігання розвитку деменції.

Ефект нітрєндипіну щодо запобігання деменції та судинним катастрофам

Які можливі пояснення позитивних та профілактичних ефектів нітрєндипіну в терапії деменції? Препарат належить до дигідропіридиноних БКК,

що є препаратами першого ряду для лікування АГ. Нітрєндипін проникає через ГЕБ і блокує неконтрольований приплив кальцію в нейрони. Він переважно зв'язується з ділянками мозку, ураженими деменцією при ХА. Відомо, що βА, який накопичується у тканинах мозку літніх людей з деменцією при ХА, збільшує внутрішньонейронну концентрацію кальцію і може сенсibilізувати мозок до нейротоксину. Іншу не менш важливу роль, безумовно, відіграє здатність препарату до системного зниження АТ. Тож у вищезазначеному контексті дія нітрєндипіну є надзвичайно сприятливою (Bachmeier et al., 2011; Paris et al., 2011).

Зростає кількість даних на користь того, що розчинна форма β (βА) відіграє вирішальну роль у патогенезі ХА. С. Bachmeier et al. (2011) вивчали вплив лікування дигідропіридиноними БКК на кліренс βА у мозку. Як показали результати, порядок ранжування цих сполук за зменшенням ефективності був таким: нітрєндипін > нікардипін = цильнидипін = лерканідипін > німодипін > азенідипін = нільвадипін. На моделі ГЕБ *in vitro* був оцінений вплив БКК на транзитоз βА людини. Нітрєндипін показав найбільший ефект, сприяючи посиленню базолатерально-апикального транзитозу міченого флуоресцеїном βА на 77% порівняно з контролем.

Такі засоби, як амлодипін, фелодипін, ізрадипін та ніфедипін не впливали на транзитоз βА через ГЕБ. Тож, крім впливу дигідропіридиноних БКК на продукцію βА, було продемонстровано, що вони також полегшують виведення βА через ГЕБ, причому найефективнішим виявився нітрєндипін. Подвійний механізм дії препарату може бути особливо ефективним для зменшення навантаження βА на мозок при ХА і покласти початок розвитку нового підходу до лікування цієї хвороби.

Застосування нітрєндипіну для терапії АГ є виправданим завдяки доведеному позитивному впливу препарату на СС-захворюваність і смертність, навіть якщо не брати до уваги його сприятливий вплив на когнітивну функцію (Staessen et al., 2011). Нітрєндипін ефективний для зниження ризику інсульту.

За даними дослідження SYST-EUR, терапія препаратом зумовлювала зниження частоти захворюваності на інсульт на 42%, кінцевих кардіальних подій – на 26% і всіх СС-ускладнень – на 31%.

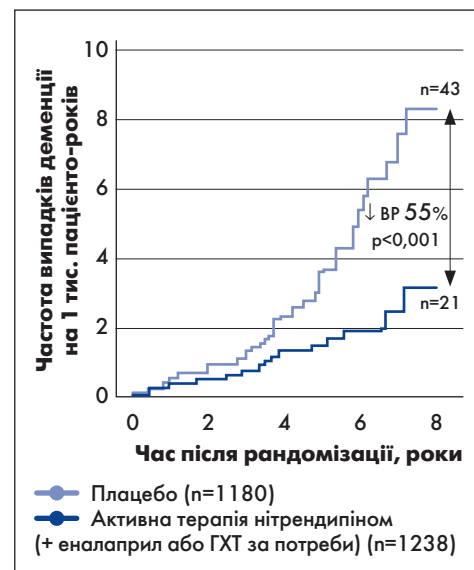


Рисунок. Результати дослідження SYST-EUR: зниження частоти розвитку деменції при терапії нітрєндипіном

Примітки: ВР – відносний ризик; ГХТ – гідрохлортіазид.

Адаптовано за F. Forette et al., 2002.

Тобто при лікуванні нітрєндипіном 1 тис. пацієнтів за п'ять років можна запобігти розвитку 29 інсультів і 53 СС-подій (Forette et al., 2005).

Завдяки хорошій переносимості та ефективності нітрєндипін рекомендований для лікування осіб літнього віку з АГ та ізольованою систолічною АГ, пацієнтів зі стенозом сонних артерій, високим ризиком інсульту. Нітрєндипін показаний при АГ та супутніх цереброваскулярних патологіях як засіб ефективної профілактики деменції різного генезу.

Висновки

Таким чином, нітрєндипін є ефективним і безпечним антигіпертензивним засобом у монотерапії та в комбінації, що сприяє зниженню частоти СС-подій на основі даних доказової медицини.

Застосування нітрєндипіну показано не лише літнім пацієнтам із СС-подіями в анамнезі, але й особам продуктивного віку з метою профілактики розвитку когнітивних розладів. У дослідженні SYST-EUR було виявлено здатність нітрєндипіну знижувати ризик деменції на 55%. Крім того, показано потенційну здатність препарату запобігати накопиченню βА у клітинах мозку, за якою він перевершує інші БКК.

Підготувала **Наталія Купко**

3

НІТРЕСАН®

нітрєндипін

Фармакотерапевтична група: селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини

- Надійний контроль АТ¹
- Зниження ризику інсультів на 42%¹
- Зниження ризику деменції на 55%²

Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим внутрішньо вранці після їжі, індивідуально за призначенням лікаря – 10-20 мг 1-2 рази на добу. Максимальна добова доза – 40 мг.

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Мелітопільська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59
факс.: +38044 364 57 39 office@promedics.ua / www.promedics.ua
Інформація про лікарський засіб для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Профілактика та лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів після перенесеного інсульту

Представляємо до вашої уваги огляд оновлених канадських клінічних рекомендацій щодо профілактики й терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, які перенесли інсульт. Даний документ ґрунтується на канадських настановах стосовно діагностики, оцінки ризиків, профілактики та лікування дорослих і дітей із АГ (Can J Cardiol, 2018; 34 (5): 506-525).

Контроль артеріального тиску при гострому ішемічному інсульті протягом перших 72 годин

1. Стандартну терапію АГ у пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт (ГІІ) або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) та мають протипоказання до проведення тромболітичної терапії, застосовувати недоцільно (рівень доказовості D; оновлена рекомендація). У разі екстремального підвищення артеріального тиску (АТ), наприклад систолічного АТ (САТ) >220 мм рт. ст. або діастолічного АТ (ДАТ) >120 мм рт. ст., можна призначити лікування для зниження АТ приблизно на 15% (рівень доказовості D) і не більш ніж на 25% протягом перших 24 годин із поступовим подальшим зниженням (рівень доказовості D). Слід уникати надмірного зниження АТ, оскільки це може посилити наявну ішемію або спричинити її розвиток, особливо в умовах внутрішньочерепної або екстракраніальної оклюзії артерій (рівень доказовості D; оновлена рекомендація). Щоб не допустити різкого зниження АТ, потрібно обирати відповідні фармакологічні засоби і способи застосування (рівень доказовості D).

З огляду на недостатню кількість контрольованих випробувань невідомо, чи слід знижувати АТ (і за яких порогових рівнів) в умовах ГІІ (Strandgaard, 1996). Дані обсерваційних досліджень дозволяють припустити, що АТ, за виключенням найвищих показників, має знижатися спонтанно, без залучення фармакологічних методів (Grossman et al., 1996). Також зареєстровано чимало випадків потенційно негативного впливу використання сублінгвального вазодилатора, зокрема ніфедипіну, в пацієнтів з АГ після перенесеного інсульту (Gueyffier et al., 1997). За цих обставин може спостерігатися зниження церебральної перфузії, зумовлене розвитком раптової тяжкої системної гіпотензії, з дуже несприятливими клінічними наслідками.

На тлі ГІІ у 75% хворих спостерігається підвищення рівня АТ, що може бути наслідком:

- АГ, яка розвинулася раніше;
- активації нейроендокринної відповіді на гострий інсульт;
- нейрогенної АГ як ускладнення інсульту;
- порушення нормальної мозкової авторегуляції;
- наявності місцевого об'ємного утворення.

У більшості пацієнтів АТ має тенденцію знижуватися до вихідних значень упродовж декількох днів після ГІІ. Проте дані обсерваційних досліджень свідчать, що дуже високий показник АТ одразу після епізоду інсульту асоційований із розвитком раннього неврологічного погіршення, прогресуванням або рецидивом інсульту та смертю.

Аналіз даних 17 398 хворих після ГІІ, які брали участь у міжнародному дослідженні IST, показав, що у пацієнтів із САТ >200 мм рт. ст. ризик рецидиву був на >50% вищим упродовж перших 14 днів, ніж у таких із показником 130 мм рт. ст. (International Stroke Trial Collaborative Group, 1997). Проте неясно, чи вплине на зменшення цього ризику інтенсивне зниження АТ у гострій фазі інсульту. В західноєвропейському випробуванні INWEST у 265 осіб із ГІІ зниження ДАТ на більш ніж 20% при внутрішньовенному введенні німодипіну було пов'язане з підвищенням ризиком інвалідизації або смерті (Ahmed et al., 2000). Відповідно до Канадської освітньої програми з гіпертонії (CHER), антигіпертензивні засоби загалом не рекомендовано застосовувати як у гострій фазі ішемічного інсульту, так і при внутрішньомозковому крововиливі (ВМК). У пацієнтів із дуже високими показниками АТ, як-от >220/110 мм рт. ст., їх можна знизити приблизно на 15%, але не >25% від середнього значення протягом перших 24 годин після того, як трапився інсульт.

У випробуванні ACCESS зниження АТ (у середньому на 15%) при використанні кандесартану не корелювало з несприятливими наслідками. Проте до цього дослідження не були включені пацієнти зі стенозом сонної артерії, визначеним за допомогою ультразвукових методів діагностики. Також у групі кандесартану в пацієнтів не спостерігалось значущого зниження АТ порівняно з учасниками групи плацебо у ранній фазі після інсульту (Ahmed et al., 2000; Schrader et al., 2003). Дані зазначених та інших менш масштабних випробувань загалом свідчать про те, що серед хворих із дуже високим рівнем АТ його суттєве зниження після ГІІ пов'язане з негативними наслідками. Однак залишається незрозумілим, чи є менш значне зниження АТ сприятливішим для пацієнта.

У невеликих проєктах, приміром, у пілотному дослідженні INTERACT при розвитку геморагічного інсульту зниження АТ сприяло зменшенню інтрапаренхіматозної гематоми (Arima et al., 2010). Згодом в Австралії та Європі було проведено випробування INTERACT-2, автори якого мали на меті отримати чіткіші відповіді на запитання, чи може зниження АТ бути корисним для клінічних результатів (Anderson et al., 2013). Були оцінені дані 2839 осіб протягом шести годин після спонтанного ВМК. Дослідники порівнювали ефективність стратегій зниження САТ до <140 мм рт. ст. та до <180 мм рт. ст. упродовж години після крововиливу в мозок (з їхнім дотриманням принаймні протягом семи днів). Первинний результат являв собою сукупність випадків смерті та інвалідизації (останню визначали як 3-6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів після події). Отримані значення були вищими, а різниця між групами — меншою, ніж очікувана. Було висловлене припущення, що відносний ризик (ВР) первинного результату знижувався на 13% (ВР 0,87; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,75-1,01) у групі більш значущого зниження САТ, але, як показало значення 95% ДІ, цей висновок не виявився переконливим.

У рандомізованому дослідженні ICH ADAPT вивчали ефект швидкого зниження АТ при ВМК (Butcher et al., 2013). Стан 75 пацієнтів було проаналізовано протягом 24 годин після події, якщо їхній САТ становив ≥ 150 мм рт. ст. Порівнювали групи з цільовим значенням САТ <150 та <180 мм рт. ст. Первинним результатом був рентгенологічно визначений відносний рівень мозкового кровотоку (rCBF) у перигематомній ділянці, а головною метою було дослідити, чи сприяє зниження САТ зменшенню rCBF. Переконливих відмінностей даного показника не було виявлено (0,03; 95% ДІ від -0,018 до 0,078). У відповідних зонах іпсилатеральної півкулі rCBF був дещо меншим у групі з нижчим цільовим АТ, що свідчило про зменшення мозкової перфузії, хоча різниця була незначущою (0,04). Тому дослідники припустили, що зниження АТ після спонтанного крововиливу не сприяють зменшенню rCBF у перигематомній ділянці.

2. У пацієнтів з ішемічним інсульт, яким показане проведення тромболітичної терапії, при дуже високому рівні АТ (>185/110 мм рт. ст.) доцільно одночасно виконувати тромболізис для зменшення ризику геморагічної трансформації (рівень доказовості B; оновлена рекомендація). АТ слід знизити до <185/110 мм рт. ст. до початку лікування тканинним активатором плазміногену, або альтеплазою (t-PA) і до <180/105 мм рт. ст. упродовж наступних 24 годин (рівень доказовості D; оновлена рекомендація).

Хворі з підвищеним рівнем АТ, яким призначено тромболітичну терапію після перенесеного ішемічного інсульту, спершу потребують зниження АТ

до цільового значення <185/110 мм рт. ст. Тромболізис протипоказаний пацієнтам з ішемічним інсульт, із показниками САТ >185 мм рт. ст. та/або ДАТ >110 мм рт. ст. через пов'язаний із ними високий ризик ВМК (Tsivgoulis et al., 2009). У дослідженні Національного інституту неврологічних розладів та інсульту щодо застосування рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) при інсульті (NINDS) було виявлено користь тромболітичної терапії при ГІІ. Пацієнтів із САТ >185 мм рт. ст. та/або ДАТ >110 мм рт. ст., а також тих, хто потребував інтенсивного антигіпертензивного лікування для досягнення зазначених цільових показників, виключали з дослідження (NINDS Study Group, 1995). Після опублікування даних цього випробування було розроблено ще кілька настанов, зокрема Канадською інсультною мережею (CSN), Європейською асоціацією боротьби з інсульт, Європською асоціацією інсульту (ESA), відповідно до яких за наявності рівня АТ вище наведених граничних значень рекомендовано призначити неагресивну антигіпертензивну терапію із супутнім тромболітичним лікуванням.

Згідно з переглянутими рекомендаціями, у пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт, перед використанням t-PA та протягом наступних 24 годин необхідно досягти вищезазначених цільових рівнів АТ (<185/110 та <180/105 мм рт. ст. відповідно). За даними метааналізу K.R. Lees et al. (2016), додатково підтверджено, що хворі після ішемічного інсульту, які отримують альтеплазу, демонструють кращі функціональні результати. У межах клінічних випробувань, присвячених впливу t-PA на осіб з інсульт, не було визначено оптимального алгоритму контролю АТ, проте мав місце підвищений ризик ВМК при АТ >185/110 мм рт. ст. У дорослих пацієнтів, яким показане проведення тромболізису, зниження зазначеного показника АТ є доцільним. Відповідно до оновленої настанови, рекомендоване досягнення цільового рівня АТ <185/110 мм рт. ст. перед застосуванням альтеплази та <180/105 мм рт. ст. — протягом наступних 24 годин. Ці граничні показники та цілі лікування не були належним чином проаналізовані в межах рандомізованих контрольованих досліджень, однак вивчалися у випробуванні NINDS, яке продемонструвало ефективність t-PA при ГІІ (Kwiatkowski et al., 1999). Варто зауважити, що не у всіх дослідженнях ефективності альтеплази в осіб з інсульт під час проведення тромболізису дотримувалися зазначених цільових показників АТ, а також не було виявлено значущого підвищення рівня крововиливів. Однак, незважаючи на це, для досягнення належного клінічного результату рекомендовано використовувати протокол NINDS для безпечного та оптимального використання t-PA в умовах ГІІ.

Контроль АТ після гострого ішемічного інсульту

1. Після гострого ішемічного інсульту або ТІА рекомендовано розглянути питання про початок антигіпертензивної терапії (рівень доказовості A).

Встановлено, що антигіпертензивне лікування пов'язане зі значним зменшенням серцево-судинних подій у пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Особи з АГ після інсульту мають високий ризик рецидиву, який можна знизити за допомогою антигіпертензивної терапії (ВР 0,72; 95% ДІ 0,61-0,85) (Gueyffier et al., 1997).

2. Після гострої фази інсульту слід призначити лікування, що знижує АТ до цільового рівня <140/90 мм рт. ст. (рівень доказовості C).

АГ після ГІІ асоційована з підвищеним ризиком повторного інсульту та смерті. Після ішемічної події вірогідність повторного інсульту, ТІА або кардіальних подій коливається від 5 до 15% на рік (Diener et al., 2008).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Застосування антигіпертензивних препаратів суттєво зменшує цей ризик. Відповідно до настанови СНЕР, після інсульту доцільно послідовно знижувати АТ до рівня <140/90 мм рт. ст. СНЕР та CSN співпрацюють над розробкою рекомендацій щодо зниження рівня АТ у пацієнтів з ГП (протягом чотирьох днів від виникнення симптомів інсульту).

Незважаючи на те що доведено ефективність антигіпертензивної терапії при вторинній профілактиці інсульту, незрозуміло, чи буде додаткова користь від зниження АТ до рівня <140/90 мм рт. ст. Потрібно зіставляти переваги агресивного зниження АТ із ризиком розвитку церебральної гіпотензії та ятрогенного інсульту. В ретроспективному аналізі даних дослідження PROGRESS у 6105 нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів із попереднім інсультом або ТІА вивчали можливий зв'язок досягнутого рівня АТ із ризиком виникнення інсульту (Arima et al., 2006).

Було відзначено зменшення частоти інсульту без жодних ознак J-подібної кривої при досягненні нижчих значень САТ протягом періоду спостереження (досліджуваний діапазон: 112, 130, 148 і 168 мм рт. ст.). Хоча отримані результати свідчать, що в гетерогенній популяції осіб із ішемічним інсультом зниження АТ до рекомендованого цільового значення <140/90 мм рт. ст. не спричиняло повторних епізодів, подібний аналіз не здатен забезпечити визначення оптимальних рівнів АТ.

Автори рекомендацій зазначають, що наявні достовірні дані тривалих когортних та рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, згідно з якими зниження АТ є високоефективним для первинної профілактики геморагічного та ішемічного інсульту (MacMahon et al., 1999; Wright et al., 1999; Psaty et al., 1997; Perry et al., 2000; Rodgers et al., 1996). Зокрема, показано, що інтенсивніша терапія запобігає інсульту краще, ніж менш інтенсивна (BP 0,80; 95% ДІ 0,65-0,98) (Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration, 2000). Результати деяких рандомізованих клінічних випробувань (рівень доказовості А та В) підтверджують ефективність тiazидних діуретиків, антагоністів β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії для профілактики інсульту.

У дослідженні O.R. Benavente et al. (2013), присвяченому вторинній профілактиці малих інсультів у підкіркових зонах (SPS3), взяли участь

3020 пацієнтів із симптомами лакунарного інфаркту, підтвердженими за допомогою магнітно-резонансної томографії, та без стенозу іпсилатеральної внутрішньої сонної артерії або кардіоемболічних ускладнень високого ризику, що потребували б хірургічного втручання. Учасників спостерігали протягом двох тижнів після інсульту, після чого рандомізували до груп досягнення цільових показників САТ <130 та 130-149 мм рт. ст. Через 3,7 року не було виявлено достовірної різниці між групами щодо частоти рецидиву інсульту (BP 0,81; 95% ДІ 0,64-1,03) або виникнення несприятливих явищ (BP для всіх 1,53; 95% ДІ 0,80-2,93; BP для ортостатичного знепритомлення 2,19; 95% ДІ 0,76-6,27). Згідно з результатами, у групі з цільовим значенням САТ <130 мм рт. ст. мала місце дещо нижча частота повторних інсультів, але вища — побічних ефектів. Проте автори зауважують, що отримані докази все ж не свідчать, що цільовий рівень АТ має становити <140/90 мм рт. ст.

3. Потрібно віддавати перевагу використанню комбінації іАПФ та тiazидного/тiazидоподібного діуретика (рівень доказовості В).

Результати дослідження PROGRESS продемонстрували, що активне лікування периндоприлом та індапамідом після гострої фази інвалідизувального інсульту або ТІА сприяло зниженню АТ на 9/4 мм рт. ст. та, відповідно, зменшувало ризик повторного інсульту протягом чотирьох років (BP 28%; 95% ДІ 17-38%) (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Переваги терапії спостерігалися як у пацієнтів з АГ, так і серед тих, хто не страждав на цю патологію.

4. У хворих, що перенесли інсульт, сумісне застосування іАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) не рекомендоване (рівень доказовості В).

У дослідженні ONTARGET оцінювали сумісне застосування іАПФ та БРА у популяції пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями, оскільки приблизно у 20% учасників раніше трапився епізод інсульту (Yusuf et al., 2008). Комбінація БРА та іАПФ виявилася неефективною порівняно з іАПФ і була додатково пов'язана з вищим ризиком гіпотонії та порушенням функції нирок. Таким чином, СНЕР надає рекомендацію рівня доказовості В, відповідно до якої слід уникати використання даних препаратів разом в осіб, які перенесли інсульт або ТІА.

Контроль АТ при геморагічному інсульті протягом перших 72 годин

У пацієнтів із ВМК у надгострій фазі (протягом перших 24 годин) слід уникати зниження САТ <140 мм рт. ст. через відсутність користі (відносно досягнення цільового рівня <180 мм рт. ст.) (рівень доказовості А) та можливі негативні наслідки.

ВМК супроводжується частим підвищенням АТ. Останніми роками у декількох дослідженнях оцінювали вплив зниження АТ при геморагічному інсульті. До випробування INTERACT-2, в якому вивчали інтенсивне зниження АТ при крововиливі в мозок у гострій стадії, було залучено 2839 пацієнтів із геморагічним інсультом протягом шести годин після епізоду. Дослідники зіставляли цільові показники САТ <140 та <180 мм рт. ст. упродовж першої години після події та надалі протягом семи днів. При порівнянні двох терапевтичних стратегій — інтенсивного та стандартного лікування, статистичної різниці щодо комбінованого первинного результату (інвалідності або смерті, пов'язаної з інсультом, протягом 90 днів) виявлено не було (52,0 і 55,6% відповідно; BP 0,87; 95% ДІ 0,75-1,01).

Дослідження ATACH-2 було присвячене антигіпертензивному лікуванню спонтанного крововиливу в гострій фазі. Під наглядом перебували 1 тис. пацієнтів із геморагічним інсультом протягом 4,5 години після події, рандомізованих на групи для досягнення цільового рівня САТ 110-139 та 140-179 мм рт. ст. упродовж перших 24 годин. Первинні наслідки виявилися такими ж, як і в дослідженні INTERACT-2. Різниця між двома стратегіями лікування щодо основного результату не було встановлено, тому випробування припинили достроково. Крім того, спостерігалася тенденція до вищої частоти несприятливих явищ у групі нижчого цільового показника САТ.

Таким чином, сукупні дані двох вищезазначених досліджень не демонструють вагомої користі щодо зниження САТ до рівня <140 мм рт. ст. у гострій період після спонтанного крововиливу. Доказів стосовно визначення відповідного цільового САТ, якщо він є вищим за 140 мм рт. ст., бракує. Досі в усіх проведених випробуваннях дотримувалися обмеження, за яким САТ не мало перевищувати 180 мм рт. ст. у контрольних групах.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
<https://guidelines.hypertension.ca>



КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ТА СЦЕНАРІЇ У НЕВІДКЛАДНІЙ КАРДІОЛОГІЇ

Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»

під редакцією члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора **О.М. Пархоменка**.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, оснований на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів — гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com



Фактори, що впливають на ефективність постінсультної рухової реабілітації

Нейрореабілітація є важливим аспектом надання медичної допомоги пацієнтам, які перенесли інсульт. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Д.В. Захарова та В.О. Михайлова, розміщеної в журналі «Обзорение психиатрии и медицинской психологии» (2019, № 1: 82-92), в якій підкреслюється значення феномена нейропластичності, що лежить в основі відновлювальних процесів після ураження головного мозку. Також у публікації розглянуто принципи відновного лікування хворих після інсульту з акцентом на фармакотерапії, що орієнтована на підвищення нейропластичності та нейрогенезу через нейротрансмітери.

У світі щорічно реєструється 16 млн нових випадків інсульту, що сталися вперше (Wissel et al., 2013). В економічно розвинених країнах інсульт займає 3-тє місце у структурі захворюваності та смертності, причому близько третини пацієнтів помирають протягом року від початку хвороби (Riley et al., 2011). Про актуальність цієї проблеми свідчить і те, що інсульт є найчастішою причиною стійкої інвалідизації у дорослій популяції (Гусев, Сковцова, 2011; Byl et al., 2003; Dobkin, 2005; Murphy, Corbett, 2009). Так, 25-74% осіб, які перенесли інсульт (серед 50 млн тих, що вижили, в усьому світі), потребують часткової допомоги або ж стають повністю залежними від стороннього догляду (Leipert, 2008; Miller et al., 2010).

Реабілітаційні заходи слід починати в ранньому періоді інсульту, відразу ж після підтвердження діагнозу і стабілізації стану хворого (Wissel et al., 2013). Разом із тим актуальним лишається питання тривалості реабілітаційних заходів. Так, нерідко пацієнтам відмовляють у проведенні активних відновних програм вже через 3-5 років після осередкового ураження мозку. Проте аналіз понад 300 рандомізованих досліджень демонструє ефективність заходів, зокрема, у віддаленому періоді реабілітації пацієнтів із вогнищевим ушкодженням головного мозку (Teasell et al., 2012).

Постінсультне вогнище, що сформувалося вже до кінця гострого періоду, з часом не зазнає змін у функціональному плані. Тому вся реабілітація базується на нейропластичності — здатності нервової тканини до структурно-функціональної перебудови, що настає після її пошкодження і проявляється збільшенням кількості відростків нейронів у корі та зв'язків між ними, утворенням нових судин (ангіогенез) (Дамулін, Єкушева, 2014; Одинак та ін., 2010). Саме пошкодження тканини мозку — один із пускових чинників для нейропластичності. Запорукою успішної реабілітації осіб після інсульту є стимуляція та підвищення нейропластичності.

Існують фактори, що сприятливо і несприятливо впливають на пластичність (Путиліна, 2011; Rijntjes, 2006). До останніх відносять локалізацію вогнища ураження у функціонально значущих зонах, його великі розміри, літній і старечий вік, ініціальну тяжкість дефектів. Для відновлення рухів це дуже низький або високий тонус у паретичних кінцівках, порушення м'язово-суглобового відчуття, супутні когнітивні й емоційно-вольові розлади. До сприятливих чинників можна віднести раннє спонтанне відновлення функцій, ранній початок реабілітаційних заходів, їхню адекватність, збереження інтелекту, активність хворого і оптимальну нейрометаболическу терапію. Більшість факторів, як-то вік, локалізація і розмір вогнища тощо, лишаються незмінними, і на них неможливо вплинути. Серед тих, які піддаються змінам, — активність пацієнта і фармакологічні підходи, що поліпшують нейропластичність.

Перший напрям досліджень пов'язаний із вивченням механізмів нормальної рухливості й патофізіологічних процесів, пов'язаних із парезом після інсульту, другий — із розробкою фармакологічних, біологічних і електрофізіологічних методів, які можуть збільшити нейропластичність, першочергово ініційовану правильною фізичною активністю пацієнта (Dimyan, Cohen, 2010; Krakauer, 2006; Seitz, 2010; Floel, Cohen, 2010). Загальна мета — посилення вродженої пластичності ЦНС і підвищення ефективності реабілітації після інсульту (Buonomano, Merzenich, 1998; Nudo et al., 1996).

Фізична активність разом з аеробними навантаженнями є «золотим стандартом» рухової реабілітації. Проте нерідко пацієнта, який переніс інсульт, сімейне оточення оберігає від «надмірної активності», сам він «щадить» паретичну руку, а реабілітація зводиться до рідкісних (1-2 рази на рік) і нетривалих курсів у спеціалізованих стаціонарах. Для відновлення рухових функцій рекомендовані спеціальні реабілітаційні стратегії. Серед застосовуваних найбільшу ефективність у сучасних роботах показали методи фізичної активності під контролем біологічного зворотного зв'язку. У низці досліджень продемонстроване поліпшення не тільки рухових функцій, але й електрофізіологічних показників (Buch et al., 2008; Daly, Wolpaw, 2008; Wang et al., 2011).

Хімічна регуляція фізіологічних і патологічних процесів підтримання сталості клітинного складу мозку здійснюється багатоступінчастою системою, що включає різні хімічні сполуки (Захаров, Михайлов, 2018). Внаслідок ішемії клітини запускається каскад апоптозних процесів, що веде до розвитку дисбалансу медіаторів і нейротрансмітерів, які беруть участь в організації складних систем життєдіяльності мозку, насамперед клітинної (Барішніков, Шишкін, 2002). Відновлення їхнього балансу може сприяти підвищенню нейропластичності пошкодженого мозку, що своєю чергою поліпшить ефективність реабілітаційних заходів.

Все більш актуальними стають препарати, здатні стимулювати нейрогенез і синаптогенез. Найперспективнішими у даному напрямку є фармакологічні агенти, які впливають на моноамінові нейротрансмітерні системи, можуть сприяти розвитку нервової пластичності та підвищити ефективність рухової реабілітації після інсульту. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що збільшення пресинаптичного вивільнення дофаміну, норадреналіну та інгібування зворотного захоплення цих нейротрансмітерів може мати терапевтичні ефекти (Feeney et al., 1982).

Для медіатора серотоніну описані ефекти зменшення запалення нервової тканини, посилення активності нейротрофінів і нейрогенезу (Maes et al., 2011; Duman, Monteggia, 2006; Santarelli et al., 2003). Нещодавні повідомлення свідчать про клінічну ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) щодо поліпшення рухового дефекту після інсульту. Наявні дані про позитивний вплив препаратів C133C щодо поліпшення немоторної поведінки після інсульту (Jorge et al., 2010; Mikami et al., 2014; Robinson et al., 2008). Проте необхідні додаткові контрольовані дослідження в даній області.

Дофамін також регулює функціонування нервових клітин, впливаючи на збудливість, синаптичну передачу, пластичність, білковий транспорт тощо (Tritsch, Sabatini, 2012). Однак результати у відновленні рухів після інсульту не такі однозначні. Так, у контрольованому дослідженні з використанням L-допи по 100 мг/добу отримані позитивні дані за індексом мобільності Рівермід через три тижні (Scheidtmann et al., 2001). Однак в інших контрольованих випробуваннях із вищими дозуваннями, тривалішими курсами приймання і застосуванням інших дофамінергічних засобів відмінностей між групами не виявлено (Cramer et al., 2009; Restemeyer et al., 2007; Sonde, Lokk, 2007). Невдалі результати можна пояснити тим, що екстрапірамідна система не залучена в осередкове ураження мозку, а успіх терапії — стимуляцією лімбічної системи з підвищенням мотивації та профілактикою розвитку депресії.

Норадренергічна нейротрансмісія значною мірою стимулює нейронну активність і підвищує загальний рівень збудливості ЦНС (Merzenich et al., 2014). На сьогодні проведено кілька досліджень ефекту норадренергічних препаратів щодо відновлення після інсульту. Отримані результати не завжди однозначні, однак продовження випробувань є перспективним (Beltran et al., 2010; Wang et al., 2011).

На тлі неоднозначності результатів впливу через інші медіаторні системи значуще виділяється ацетилхолінова нейротрансмісія. Так, у процесі експериментальних робіт виявлено високу селективність ацетилхоліну (АХ) до стимуляції ослаблених і гальмування перзбуджених зон мозку, тим самим досягається баланс і рівноважна взаємодія інших нейротрансмітерних систем, що веде до підвищення нейропластичності мозку (Merzenich et al., 2014). Сучасні дані відображають чималу значимість АХ у лікуванні інтелектуально-мнестичних порушень (Захаров та ін., 2018). Так, модуляція нікотинової холінергічної нейротрансмісії впливає на увагу, тоді як мускаринові рецептори відіграють суттєву роль у когнітивній пластичності (Logue, Gould, 2014). Наявні перспективні дані щодо немоторних аспектів відновлення після інсульту при застосуванні холінергічної терапії (Berthier et al., 2006; Whyte et al., 2008). Крім доведеної здатності покращувати пам'ять і виконувати функцію в осіб із хворобою Альцгеймера, ці сполуки також покращують сенсомоторні функції

та загальну щоденну активність у пацієнтів з інсульт (Zorowitz et al., 2004; Saver, 2001).

Для підвищення рівня холіну використовують різні молекули: попередники холіну, інгібітори ацетилхолінестерази, агоністи нікотинних і M₂-рецепторів (Чуканова та ін., 2014). Завдяки доведеній ефективності в лікуванні ішемічних уражень ЦНС, серед попередників холіну особливе місце займає холіну альфосцерат (Гліатилін). Згідно з даними метааналізу, присвяченого ефективності ноотропних препаратів, холіну альфосцерат є найактивнішим із фосфоліпідів, що містять холін, у підвищенні рівня АХ у мозку різної етіології, зокрема судинної, травматичної та нейродегенеративної (Левін та ін., 2011; Colucci et al., 2012; Mandat et al., 2003).

Механізм дії Гліатиліну ґрунтується на розщепленні молекули на холін і гліцерофосфат. Утворений холін є основою і стимулює синтез АХ, що поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Гліцерофосфат стимулює утворення фосфатидилхоліну, який відновлює фосфоліпідний склад мембран нейронів, покращуючи їхню пластичність. В експериментальних роботах, присвячених нейропротекції, використання холіну альфосцерату запобігало загибелі нервових клітин і патологічній активації глії (Tomassoni et al., 2006). Гліатилін збільшує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси й активує структури ретикулярної формации мозку (Everitt, Robbins, 1997).

У клінічних дослідженнях, присвячених гострим цереброваскулярним захворюванням, лікування холіну альфосцерату сприяло суттєвому поліпшенню неврологічних функцій (Aguglia et al., 1993; Barbagallo Sangiorgi et al., 1994; Tomasina et al., 1991).

Завдяки виразним ноотропним властивостям, холіну альфосцерат (Гліатилін) демонструє доведений профілактичний і лікувальний ефект при розвитку психоорганічного синдрому (Балунов та ін., 1998). Безсумнівний інтерес представляють результати досліджень стосовно нейро- і синаптогенезу. Так, в експериментальних роботах на тлі застосування холіну альфосцерату виявлене підвищення рівня нейротрофічного фактора в мозковій тканині з відновленням імунореактивності, а при гістохімічному дослідженні — збільшення щільності шипиків і кількості нейронів у пошкодженому мозку (Vega et al., 1993; Lee et al., 2017).

У дослідженнях, присвячених реабілітації, крім значущого когнітивного поліпшення відзначено також підвищення рухової активності та функцій самообслуговування. Стан 122 пацієнтів вивчали протягом трьох місяців з оцінкою за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), шкалою Ренкіна й індексу Бартел у динаміці (Одинак та ін., 2010). Відзначено зменшення неврологічного дефіциту, збільшення здатності хворих до самообслуговування, а також менший кінцевий обсяг ураження мозку порівняно з терапією без Гліатиліну.

Підводячи підсумки слід зазначити, що істотний внесок в ефективність реабілітаційних заходів після інсульту вносить регулярна фізична активність пацієнта разом із патогенетично обґрунтованою фармакологією. Гліатилін (холіну альфосцерат) є на сьогодні одним із найбільш орієнтованих препаратів на відновлення фізіологічного рівня внутрішньомозкового АХ, а також зменшення біохімічних і електрофізіологічних наслідків гіперперфузії мозкової тканини. Це сприяє ефективнішому відновленню неврологічних функцій у пацієнтів із пошкодженням головного мозку різного генезу.

Підготувала **Олена Коробка**

3

ГЛІАТИЛІН®



Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}

Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідизації⁴

- **ІНСУЛЬТ**^{4,5,6}
- **ЧМТ**⁷
- **ДЕМЕНЦІЯ**^{4,8}



✓ **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^{5,6,7}**

✓ **Найбільша доказова база по лікуванню деменції⁸**

1. Савітська Т.Н., Яценко П.П., Лущикова Ю.Ю., Афанасьєв В.В. ... (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотергических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27-36.
2. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011 Mar 15;30(11):249-57.
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacetylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cveć, F. Pattaud. AICS Press, USA 1995: 228-247.
4. Amenta F., Cammarota A., Fasano AM., Boia R., Tassi E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805-815, 2017 26 January 2017.
5. Barbagallo S. G. et al. Glycophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks/An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-262.
6. Одинак М.М., Волков І.А., Парадін М.А. і ін. «Нейропротектор» (літотип) дослідження ефективності гліатиліну при острих нісхемічних інсультах. Актуальні питання клінічної і експериментальної неврології, 2010, 4(1): 20-28.
7. Mandat T., Wilk A., Manowicz R., Kostarski A., Zielinski G., Podgorski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in cranio-cerebral injury. Neurol Neurochir Pol., 2003.
8. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs Aging, 2001.
9. Афанасьєв В.В. і соавт. Нейропротектор при острих інсультах на догоспитальному етапі. Нейротомічне становище в неврології, 2009; 144-147.

ITALFARMACO

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

Dileo
FARMA

Рекомендації щодо терапії постінсультної епілепсії

Досить часто епілепсія або епілептичні напади взаємопов’язані з розвитком інсульту та його наслідками. За статистикою, в одного з 10 дорослих пацієнтів перший епізод епілепсії може бути асоційований з інсультом, у кожного четвертого хворого від 65 років та старше інсульт може стати причиною виникнення судомного нападу. З іншого боку, для осіб середнього віку та літніх пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією ризик розвитку інсульту наступні 2-3 роки підвищується щонайменше у 2-3 рази. Це передусім пов’язано з супутньою церебральною і соматичною патологією. Пропонуємо до вашої уваги огляд рекомендацій щодо терапії постінсультної епілепсії Європейської організації боротьби з інсультом (ESO), які були опубліковані в журналі European Stroke Journal (2017; 2(2):103-115).

Неврологічний дефіцит, що виник через інсульт, може супроводжуватися великою кількістю ускладнень, зокрема епілепсією та епілептичними приступами. Судомні напади, спричинені ураженням головного мозку, поділяють на гострі симптоматичні судомні та неспровоковані судомні (табл. 1). Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE), залежно від часу виникнення приступів, визначає гострі симптоматичні судомні як такі, що виникають протягом 7 днів від розвитку інсульту, тоді як неспровоковані – після 7 днів (Beghi et al., 2010). Отже, один напад неспровокованих судом внаслідок інсульту класифікують як постінсультну епілепсію.

Дані багатьох епідеміологічних досліджень свідчать, що частота виникнення гострих симптоматичних судомних нападів у всіх хворих на інсульт становить від 3 до 6% (So et al., 1996; Labovitz et al., 2001; Beghi et al., 2011; Procaccianti et al., 2012; Guo et al., 2015; Serafini et al., 2015). Частота розвитку гострих симптоматичних судомних нападів вища в осіб із внутрішньочерепними, тобто внутрішньомозковими або субарахноїдальними крововиливами, і складає від 10 до 16%. Згідно з мультиваріантним аналізом, незалежними факторами ризику є ураження кори головного мозку, тотальний інсульт

у басейні внутрішніх сонних артерій і геморагічна трансформація при ішемічному інсульті. Так, зі 102 хворих із внутрішньочерепним крововиливом у 18% спостерігали типові зміни на електроенцефалограмі (ЕЕГ), характерні для епілептичних нападів, водночас лише один пацієнт мав клінічно маніфестуючі судомні напади (Claassen et al., 2007).

Неспровоковані судомні напади, тобто такі, що настають, починаючи від кінця гострого періоду інсульту та пізніше (якщо розглядати подібні напади відповідно до нової клінічно-орієнтованої класифікації), було зареєстровано у 10-12% пацієнтів протягом періоду від 5 до 10 років після інсульту (Roivainen et al., 2013; Naaraniemi et al., 2014). Цікаво, що рівень ризику однаковий як при ішемічному інсульті, так і при різних формах внутрішньочерепних крововиливів (наприклад, внутрішньомозковий або субарахноїдальний крововилив). До незалежних факторів ризику належать ураження кори головного мозку, розмір зони інсульту та його тяжкість.

У пацієнтів із субарахноїдальними крововиливами незалежними предикторами є супутній внутрішньомозковий крововилив об’ємом більш ніж 15 см³, крововилив III-V класів за модифікованою шкалою оцінки

тяжкості Ханта – Хесса та наявність гострих симптоматичних судомних нападів (Huttunen et al., 2015).

Матеріали та методи дослідження

Робоча група діяла за стандартизованим протоколом: обговорила та прийняла консенсусне рішення щодо конкретних і клінічно важливих терапевтичних питань, відомих як PICO – пацієнт, втручання, порівняння і результати. Розробка рекомендацій GRADE здійснювалася за принципом відповіді на правильно поставлені клінічні запитання.

Група вивчила всі наявні публікації, що стосуються питань PICO за допомогою пошуку, проведеного за такими базами даних, як: Кокранівська база систематичних оглядів (CDSR), Центральний реєстр контрольованих випробувань Кокрана (CENTRAL) та MEDLINE. Було відібрано відповідні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), проте через брак оглядових досліджень та метааналізів до роботи включили спостережні та епідеміологічні.

Рівень доказовості РКД та силу рекомендацій оцінювали за допомогою підходу GRADE: рівень доказовості – високий, середній, низький і вкрай низький; сила рекомендацій – відповідно

до специфічних особливостей – сильна та слабка (табл. 2).

Також робоча група розробила «додаткову інформацію», яку отримала здебільшого на підставі спостережних та епідеміологічних досліджень або загальної клінічної практики, що не використовувались під час розробки цих рекомендацій, але на їхній основі складено пропозиції щодо лікування пацієнтів (Pocock and Ware, 2009; Andrews et al., 2013).

Результати дослідження

Було сформульовано сім запитань, які стосуються можливості розвитку або повторення епізодів судомних нападів функціональних результатів та смертності. Під час пошуку відповідних джерел виявлено понад 5 тис. статей про інсульт та судомні напади або епілепсію в пацієнтів, проте лише в трьох – наведено дані, отримані під час проведення РКД.

1. Чи ефективно первинне профілактичне призначення протиепілептичних препаратів порівняно з відсутністю медикаментозної профілактики щодо запобігання виникненню гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Варто зауважити, що наявність лише одного недостатньо сильного РКД не дає жодних підстав для достовірності твердження, що негайна первинна профілактика із застосуванням протиепілептичних препаратів (ПЕП), порівнюючи з відсутністю лікування, запобігає виникненню гострого симптоматичного судомного нападу при ішемічному інсульті або внутрішньочерепному (внутрішньомозковому або субарахноїдальному) крововиливі (Gilad et al., 2011).

Результати обсерваційних досліджень демонструють, що в більшості пацієнтів з інсультом ризик розвитку гострого симптоматичного судомного нападу вкрай низький (приблизно 5%). Причому наслідки гострого симптоматичного судомного нападу, ймовірно, досить обмежені.

Отже, можна дійти висновку, що рекомендації мають досить слабку силу, і автори настанов пропонують не застосовувати первинну профілактику ПЕП для запобігання виникненню гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

Варто пам’ятати, що виникають ситуації, асоційовані з підвищеним ризиком виникнення гострого симптоматичного судомного нападу, такі як первинний внутрішньомозковий крововилив з ураженням кори головного мозку. Навіть у такому разі ризик не перевищує 35%, а профілактика ПЕП здебільшого не виправдана. Якщо з якоїсь причини все ж таки було призначено первинну профілактику ПЕП для попередження розвитку гострого симптоматичного судомного нападу, то приймання препаратів слід припинити відразу після гострої фази, оскільки довгостроковий ризик виникнення неспровокованих судомних нападів досить низький.

Табл. 1. Типи судомних нападів та види профілактики

Термін	Визначення
Гострий симптоматичний судомний напад	Епілептичний напад, який дуже тісно пов’язаний у часі з системним порушенням (наприклад, тяжкі метаболічні розлади) або набутим ураженням головного мозку (наприклад, інсульт) При інсульті судомні визначають як гострі симптоматичні, якщо вони розвиваються протягом 7 днів від виникнення інсульту
Неспровокований судомний напад	Епілептичний напад, який не має тісного зв’язку в часі з системним порушенням або набутим ураженням головного мозку Може виникати через віддалене пошкодження, після семиденного терміну
Первинна профілактика ПЕП	Призначення ПЕП пацієнтам, у яких немає в анамнезі судомних нападів для попередження їхнього розвитку
Вторинна профілактика ПЕП	Призначення ПЕП пацієнтам, у яких в анамнезі є принаймні один епізод судомних нападів для попередження їхнього рецидиву

Табл. 2. Рівні доказовості та сила рекомендацій

Рівень доказовості	Визначення
Високий	Подальші дослідження не вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту (++++)
Середній	Подальші дослідження ймовірно вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту та можуть змінити його оцінку (+++)
Низький	Подальші дослідження з високою ймовірністю вплинуть на впевненість в оцінюванні ефекту та швидше за все змінять його оцінку (++)
Вкрай низький	Будь-яка оцінка ефекту дуже сумнівна (+)
Сила рекомендацій	Визначення
Сильна для інтервенцій	Позитивні ефекти інтервенцій достовірно перевершують їхні небажані наслідки (↑↑)
Слабка для інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій ймовірно перевершують їхні позитивні ефекти (↑?)
Слабка проти інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій ймовірно перевершують їхні позитивні ефекти (↓?)
Сильна проти інтервенцій	Небажані наслідки інтервенцій достовірно перевершують їхні позитивні ефекти (↓↓)

2. Чи ефективна негайна вторинна профілактика ПЕП порівняно з відсутністю лікування щодо запобігання виникненню подальших гострих симптоматичних судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом, які перенесли принаймні один гострий симптоматичний судомний напад?

Зважаючи на брак РКД, неможливо сформулювати рекомендації щодо призначення ПЕП для вторинної профілактики подальших гострих симптоматичних судомних нападів та ефективності такої терапії в різних пацієнтів порівняно з відсутністю лікування. Результати проведених обсерваційних досліджень свідчать, що ризик виникнення рецидиву судомного нападу після одноразового гострого симптоматичного судомного приступу низький (10-20%) (De Herdt et al., 2011; Leung et al., 2017). Отже, автори пропонують не застосовувати вторинну профілактику ПЕП у таких випадках.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

Варто зауважити, що хоча ризик рецидиву судомного нападу після одного епізоду постінсультного гострого симптоматичного судомного нападу низький, вторинну профілактику ПЕП широко застосовують у багатьох медичних центрах для зниження вірогідності клінічного погіршення в гострій стадії захворювання. Проте ризик виникнення неспровокованих судом після одного епізоду в такому разі становить близько 30% протягом 10-річного періоду (Hesdorffer et al., 2009). Тому автори пропонують відмінити ПЕП після гострої фази захворювання, якщо вони все-таки були призначені через одноразовий епізод гострого симптоматичного судомного нападу.

3. Чи запобігатиме тривала первинна профілактика ПЕП порівняно з відсутністю лікування виникненню неспровокованих судомних нападів у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Не було виявлено достовірних доказових даних РКД, які б підтримували призначення негайної та тривалої первинної профілактики ПЕП для запобігання виникненню нападів неспровокованих судом після інсульту.

Оскільки в більшості пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним (внутрішньомозковим або субарахноїдальним) крововиливом ризик розвитку неспровокованих судом досить низький (приблизно 10%), автори пропонують не застосовувати первинну профілактику ПЕП у вказаній категорії хворих.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

Виникнення неспровокованих судом при внутрішньочерепних крововиливках пов'язане з наявністю чотирьох додаткових факторів (ураження кори головного мозку; вік <65 років; обсяг >10 мл та АС) і становить майже 50% (Haaranen et al., 2014). Первинна довгострокова профілактика ПЕП може бути однією з терапевтичних опцій у таких пацієнтів, але загалом ПЕП не призначають пацієнтам, якщо ризик виникнення неспровокованих судом не перевищує 50%. В осіб зі злосудним інфарктом у басейні середньомозкової артерії (СМА) і краніектомією частота виникнення неспровокованих судом також сягає майже 50%, але наявні дані

свідчать про те, що первинна профілактика ПЕП у згаданій категорії осіб неефективна (Santamarina et al., 2015).

4. Чи запобігатиме неперервна вторинна профілактика ПЕП порівняно з відсутністю лікування виникненню подальших нападів неспровокованих судом у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом, які перенесли принаймні один епізод?

Результати обсерваційних досліджень підтверджують високий ризик рецидиву судомних нападів (до 70%), навіть після одного епізоду неспровокованих судом після інсульту. Отже, слід зважати на можливість призначення вторинної профілактики ПЕП після одного епізоду.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка для інтервенцій (↑?).

Згідно з чинними визначеннями епілепсії, сформульованими ІЛАЕ, цей діагноз може бути встановлений після одного нападу неспровокованих судом, якщо ймовірність виникнення наступного становитиме щонайменше 60% протягом наступних 10 років (Fisher, 2014). Таким чином, один епізод постінсультних неспровокованих судом класифікують як постінсультну епілепсію. Вторинна профілактика ПЕП може тривати безперервно, оскільки ризик рецидиву судомних нападів після припинення приймання ПЕП у пацієнтів із постінсультною епілепсією становить більш ніж 50% (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991; Lossius et al., 2008).

Слід зазначити, що при лікуванні постінсультної епілепсії потенційне рішення про припинення застосування ПЕП потрібно приймати, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта (Berg, Shinnar, 1994).

5. Чи ефективна негайно розпочата (але короткотривала) фармакологічна терапія щодо запобігання виникненню неспровокованих судом у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Результати РКД не надають достатньо доказових даних, які б дали змогу рекомендувати короткотривале лікування ПЕП або будь-яким іншими фармакологічними препаратами для зменшення ризику подальших неспровокованих судомних нападів. Як і в більшості пацієнтів з інсультом, ризик розвитку неспровокованих судомних нападів є досить низьким (приблизно 10%), тому автори не рекомендують застосовувати короткотривалу профілактику ПЕП (Gilad et al., 2011, van Tuijl et al., 2011, Guo et al., 2015).

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

6. Чи допомагає лікування ПЕП порівняно з його відсутністю покращити функціональний стан у дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

Важливо зауважити, що доказових даних РКД, які б підтримували застосування ПЕП для поліпшення функціонального стану пацієнта після інсульту, бракує. Як підсумок, автори утримуються від рекомендації щодо призначення короткотривалого лікування ПЕП для запобігання подальшого виникнення епілептичних нападів.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

У двох нерандомізованих дослідженнях було отримано дані, які засвідчили, що приймання фенітоїну порівняно з леветирацетамом асоційоване з гіршим функціональним результатом через три місяці терапії після субарахноїдального крововиливку (mRS >3) та при виписці з лікарні після внутрішньочерепного крововиливку (шкала коми Глазго) (Lodder et al., 2006).

Діапама слід застосовувати з обережністю після внутрішньочерепного крововиливку через підвищений ризик розвитку пневмонії.

7. Чи має вплив лікування ПЕП порівняно з його відсутністю на рівень смертності в дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або внутрішньочерепним крововиливом?

У двох наявних РКД не було отримано доказів того, що негайна короткотривала первинна профілактика ПЕП знижує рівень смертності.

Отже, автори не рекомендують застосовувати ПЕП для зниження рівня смертності.

Рівень доказовості вкрай низький (+), сила рекомендацій слабка проти інтервенцій (↓?).

Сьогодні доступні декілька обсерваційних досліджень, в яких розглядається питання, чи можуть постінсультні гострі симптоматичні або неспровоковані судомні напади вважатися незалежними факторами ризику підвищення рівня смертності. Проте отримані в їхніх межах результати досить неоднозначні (Lodder et al., 2006; Naidech et al., 2009; Taylor et al., 2011).

Обговорення

Доцільно підкреслити, що дуже низька якість доказів РКД, в яких оцінювали втручання при постінсультних судомних нападах та епілепсії, не дає змоги сформулювати рекомендації високої сили. Враховуючи дані деяких спостережних досліджень, автори сформулювали певні настанови слабкої сили щодо попередження виникнення та повторення постінсультних гострих симптоматичних і неспровокованих судомних нападів. Наразі єдину слабку рекомендацію щодо призначення ПЕП (PICO4) було сформовано стосовно вторинної профілактики після одноразового епізоду постінсультних неспровокованих судомних нападів (Consoli et al., 2012).

Незважаючи на значний дефіцит РКД, в яких би оцінювали терапію ПЕП порівняно з відсутністю лікування, результати спостережних досліджень засвідчили, що частота рецидиву судомних нападів протягом наступних 10 років перевищувала 70%. Так, у рандомізованому відкритому (але недостатньо сильному) дослідженні порівнювали дані застосування леветирацетаму та карбамазепіну з тривалим вивільненням у пацієнтів із постінсультними неспровокованими судомними нападами. Рівень ефективності цих двох препаратів не відрізнявся та був досить високим, проте констатовано значно кращі суб'єктивна переносимість і результати нейропсихологічних тестів у групі приймання леветирацетаму.

Питання щодо того, коли відмінити ПЕП, є досить складним, і це рішення треба приймати з урахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта.

Зокрема, щодо всіх інших шести запитань переліку PICO, автори пропонують не застосовувати лікування ПЕП. Оскільки частота розвитку

гострих симптоматичних судомних нападів є вкрай низькою, вони не рекомендують використовувати первинну профілактику у всіх пацієнтів. Звичайно, у деяких підгрупах, наприклад в осіб із внутрішньочерепними крововиливками з ураженням кори головного мозку, де у кожного третього хворого розвиваються гострі симптоматичні судомні напади, лікарі можуть призначати короткотривалу первинну профілактику ПЕП, зважаючи на індивідуальні особливості, але не довше ніж на період гострої фази захворювання.

Наразі не було виявлено РКД щодо вторинної профілактики ПЕП після одного епізоду гострих симптоматичних судомних нападів. Оскільки отримані результати спостережень вказують на частоту рецидиву менш ніж 20%, дослідники не рекомендують призначати ПЕП як засіб вторинної профілактики (De Herdt et al., 2011, Leung et al., 2017). Як і при первинній профілактиці постінсультних гострих симптоматичних судомних нападів препаратами протиепілептичного ряду, також немає потреби в довгостроковій терапії неспровокованих судомних нападів через низький ризик їхнього виникнення у довгостроковому періоді. На думку дослідників, доцільно припинити вторинну профілактику після гострої фази хвороби.

Крім того, не варто призначати первинну профілактику ПЕП для запобігання неспровокованим судомним нападам (PICO3). Поки що ця концепція протиепілептичного лікування є лише теоретичною.

Результати клінічних досліджень не засвідчили, що короткотривале лікування ПЕП після будь-якого набутого ураження головного мозку, зокрема інсульту, запобігає або пом'якшує перебіг епілепсії. У такому разі автори не рекомендують призначати ПЕП (PICO5).

Доступні дані РКД щодо призначення після інсульту терапії ПЕП, яка чинить позитивний вплив на функціональні можливості пацієнта, також є досить суперечливими (Temkin et al., 2001). Результати деяких обсерваційних досліджень свідчать про те, що гострі симптоматичні судомні та/або неспровоковані судомні напади пов'язані з несприятливим функціональними наслідками. Але до цього часу залишається спірним питання ймовірності того, що судомні напади можуть бути лише маркером поганих наслідків.

Так, у двох РКД вивчали, чи у змозі короткотривала терапія ПЕП запобігти смертності або хоча б знизити її рівень (PICO7). В обох дослідженнях отримані результати мали негативний характер, а загальна якість доказів була вкрай низькою. Отже, в такому разі неможливо дати однозначні рекомендації, проте можна запропонувати уникати призначення ПЕП.

Висновки

Таким чином, існуюча нині доказова база даних щодо лікування постінсультних судомних нападів та епілепсії є незадовільною. А тому для покращення результатів лікування та якості життя пацієнтів існує нагальна потреба у проведенні РКД, присвячених цим тяжким ускладненням інсульту.

Підготував **Олександр Ячнік**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
<https://eso-stroke.org>

Современное состояние вопроса распространенности умеренных когнитивных нарушений и деменции

При изучении вопроса о возраст-зависимых заболеваниях среди лиц 60 лет и старше на этапе первичной медико-санитарной помощи на приеме у невропатолога выявлено, что зачастую пациенты жалуются на снижение памяти, проявляющееся просьбой повторить несколько раз одну и ту же информацию, растущей зависимостью от письменных напоминаний и ухудшение запоминания событий на текущий период времени, трудности с решением проблем или планированием. Все это относят к первым симптомам умеренных когнитивных нарушений (УКН), которые ассоциируются с повышением риска развития синдрома деменции.

Начиная со второй половины XX века, во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. Поэтому в современной медицине все большее значение приобретают профилактика и лечение множества возраст-зависимых заболеваний. Среди последних одно из ведущих мест занимают неврологические и нервно-психические нарушения, обусловленные как первичными расстройствами нервной системы, так и различными соматическими патологиями [1]. Когнитивные нарушения, включая деменцию, вызывают повышенный интерес мирового медицинского

сообщества и врачей в связи с растущей тенденцией продолжительности жизни и старением населения в мире. На сегодняшний день издается множество клинико-эпидемиологических трудов по выявлению причин когнитивных отклонений и развития синдрома деменции. Ведется поиск профилактических, диагностических мер и лечения данных нарушений. Около 60-80% в структуре деменции занимает болезнь Альцгеймера, однако авторы публикаций последних лет все чаще утверждают о смешанном генезе синдрома деменции, вынося первично цереброваскулярные нарушения. Сегодня насчитывается более 46 млн человек, страдающих деменцией, во всем мире,

что превышает численность населения Испании. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 г. этот показатель возрастет до 131,5 млн [2]. Во многих частях мира растет озабоченность населения касательно синдрома деменции (старческого слабоумия). Так, 94% лиц, живущих с деменцией в странах с низким и средним уровнем дохода, заботятся о себе дома. Это регионы, в которых система здравоохранения часто предоставляет ограниченную помощь или вовсе не поддерживает людей, живущих с деменцией, и/или их семьи. Говоря о синдроме деменции среди лиц старше 60 лет, необходимо отметить, что развитие деменции (сенильного, старческого слабоумия) приходит не в одночасье. По данным всемирной литературы, существует промежуточная стадия — додементная, когда у человека (или членов его семьи) есть время обратиться к специалистам за медицинской помощью. Данная стадия характеризуется легкими или умеренными когнитивными нарушениями.

Таблица. Распространенность УКН					
Публикации	Страна	Дизайн и критерии УКН	n	Возраст, годы	Распространенность, %
Hanninen, 2002 [18]	Куопио, Финляндия	Популяционное исследование	806	60-76	В целом – 6,5%, УКН – 5,3% Возраст 60-64 года – 2,4%; 65 лет – 69-4,8%; 70 лет – 76-8,4% Мужчины – 7,1%, женщины – 4,1%
Busse, 2003 [19]	Лейпциг, Германия	Продольное популяционное проспективное исследование	929	≥75	В целом – 5,1% Возраст 75 лет – 59-4,7%; 75-79 лет – 5,6%; ≥85 лет – 5,2%
Lopez, 2003 [25]	Cardiovascular health Study, США	Репрезентативное проспективное многонациональное когортное исследование, преимущественно городское население	2470	≥75	В целом – 18,8% Возраст <70, 75-79 лет – 14,7%; 80-84 года – 22,6, 19%; ≥ 85 лет – 28,9% Мужчины – 19%, женщины – 18,7%
Manly, 2005 [21]	North Manhattan study, США	Проспективное популяционное многоэтническое когортное исследование, критерии УКН, преимущественно городское население	1315	≥65	В целом – 28,3% Возраст 65-75 лет – 24%; >75 лет – 32,6% Без половых различий
Busse, 2006 [14]	Leipzig Longitudinal Study of the Aged, Германия	Популяционное проспективное когортное исследование	980	≥75	В целом – 19,4% (9,3%, если исключен критерий жалоб на субъективную память) Не сообщалось об оценке по возрасту и гендерной принадлежности
Das, 2007 [15]	Калькутта, Индия	Кросс-секционное исследование, систематическая случайная выборка городского населения и домашних хозяйств, критерии амнестических УКН нескольких доменов, основано на нейропсихологическом тестировании	745	≥50	Амнестические УКН – 14,9% Возраст 65-69 лет – 11,7%; 70-74 года – 12,3%; 75-79 лет – 17,9%; ≥80 лет – 10,6% Мужчины – 7,6%, женщины – 4,5%; несколько доменов: мужчины – 6,3%, женщины – 11,4%
Artero, 2008 [22]	City Study, Франция	Популяционное исследование общины, пересмотренные опубликованные критерии консенсуса УКН	6892	≥65	В целом – 42% (частота)
Petersen, 2010 [30]	Mayo Clinic Study of Aging, США	Популяционное исследование, опубликованные критерии УКН	1969	70-89	В целом – 16% Возраст 70-79 лет – 12,1%; 80-89 лет – 22,2% Мужчины – 19%, женщины – 14,1%
Sachdev, 2012 [23]	Memory and Aging Study, Сидней, Австралия	Популяционное исследование, опубликованные критерии УКН	757	70-90	В целом – 39,1% Возраст 70-79 лет – 36,7%; 80-89 лет – 43,3% Мужчины 70-79 лет – 41,9%; ≥80 лет – 43,6% Женщины 70-79 лет – 32,2%; ≥80 лет – 43%
Fisk, 2003 [32]	Canadian Study of Health and Aging, Канада	Популяционное исследование, критерии амнестических УКН, городская и сельская когорта	1790	≥65	Амнестические УКН – 2,4% Гендерных или возрастных оценок не проводилось
Unverzagt, 2001 [33]	Study of Health and Aging, Индианаполис, США	Репрезентативная выборка населения (африканская, американская), когнитивные нарушения без деменции (CIDN)	2212	≥ 65	В целом – 23,4% Возраст 65-74 года – 19,2%; 75-84 года – 27,6%; ≥85 лет – 38%
Plassman, 2008 [28]	Aging, Demographics and Memory Study, США	Популяционное исследование, национальные репрезентативные критерии: исключение деменции и других нарушений, батарея тестов для оценки когнитивного уровня, когнитивные нарушения без деменции (CIDN)	856	≥71	В целом – 22,2% Возраст 71-79 лет – 16%; 80-89 лет – 29,2%; ≥90 лет – 39% Мужчины vs женщины: ОШ 1,62 (95% ДИ 1,09-2,41)
Luck, 2007 [34]	Ageing, Cognition, Dementia in Primary Care Patients, Германия	Общая практика, исследование, основанное на клинической практике, опубликованные критерии УКН	3242	≥75	В целом – 25,2% Возраст 75-79 лет – 24,6%; 80-84 года – 24,2%; 85-98 лет – 32,8% Женщины vs мужчины: ОШ 1,36 (95% ДИ 1,14-1,63)
Ganguli, 2004 [35]	Monongahela Valley Independent Elders Survey, США	Репрезентативное общинное проспективное когортное исследование, критерии амнестических УКН Алгоритмические критерии, основанные на нейропсихологическом тестировании	1248	≥75	В целом – 6,3% Возрастные частоты отсутствуют Мужчины vs женщины: ОШ 1,9 (95% ДИ 1,3-2,8; p=0,001)
Ganguli, 2010 [36]	Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team Project, США	Популяционное исследование, определение истинных когнитивных нарушений, модифицированные расширенные критерии УКН; алгоритмическая классификация, основано на нейропсихологическом тестировании	1982	≥65	17,7%

Под когнитивным функционированием принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира, — память, гнозис, речь, праксис и интеллект [3]. Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования. Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и т.д. [3, 4]. Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические особенности когнитивных нарушений и поставить топический диагноз. Умение диагностировать когнитивные нарушения на ранней стадии становится все более важной задачей для врачей. В 2001 г. R.C. Petersen et al. в журнале *American Academy of Neurology* опубликовали статью «Практические параметры: раннее выявление деменции: умеренные когнитивные нарушения (обзор литературы, основанный на доказательной базе)», которая показала потребность в своевременной идентификации УКН, так как они являются промежуточной стадией синдрома деменции [5].

Цель данного обзора литературы — освятить проблему старения головного мозга, а именно необходимость в раннем выявлении УКН и деменции.

Материалы и методы исследования

Был проведен поиск литературы в девяти электронных базах данных: CINAHL, MEDLINE, Embase, Cochrane Collaborative Library, Thomson Reuters Web of Science, PsycINFO, LILACS, ALOIS и Pubmed. Материалы были опубликованы с декабря 2000 по февраль 2017 гг. Соответствующие статьи выявлены путем поиска названий и рефератов с применением ключевых слов, таких как деменция, ранняя диагностика деменции, когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, легкие когнитивные нарушения, додементные формы когнитивных нарушений, васкулярная деменция. Используемые ключевые слова в небольшой степени различались между базами данных в зависимости от требований каждой поисковой системы.

Критерии приемлемости

Критерии включения были следующими: исследование с вовлечением любых участников в возрасте 60 лет и старше; тема работ — выявление когнитивных расстройств; языки поиска — русский и английский [6-8]. Количество респондентов составляло 300 человек и более. Исследования были основаны на знаниях, которые предоставили четкое описание набора участников, критериев УКН и того, как они были введены в действие. Критерии исключения: исследования с возрастным диапазоном от 18 до 64 лет; работы с узким возрастным диапазоном ≥90 лет, поскольку ограничивали обобщаемость (generalizability); более ранние испытания с использованием определений когнитивных нарушений, которые не согласовывались с текущим определением УКН (доброкачественная забывчивость, возрастные нарушения памяти, возрастной когнитивный спад) [9-13].

Скрининг и отбор исследований

Были получены и проанализированы полнотекстовые версии статей, представлявших интерес.

Анализ данных

Данные для всех включенных исследований были выделены и обобщены при ссылке на среднюю величину, стандартное отклонение, медиану. Объединенный анализ не проводили из-за большого различия в дизайне и популяциях испытаний.

Распространенность УКН

УКН являются важной проблемой общественного здравоохранения из-за повышенного риска прогрессирования деменции и увеличения смертности. Однако некоторые проблемы препятствуют клинической постановке диагноза. В частности, определение УКН варьирует в широких диапазонах, и синдром УКН неоднороден. Различные цифры показателей распространенности, частоты заболеваемости и темпов прогрессирования деменции подчеркивают необходимость признать эту гетерогенность и разработать стандартизированные критерии диагностики УКН, которые легко вводятся в действие, имеют высокую надежность и достоверность в клинических условиях. Клиническая польза биомаркеров визуализации и цереброспинальной жидкости в диагностике УКН

еще не установлена. Таким образом, предстоит провести немало исследований, прежде чем биомаркеры станут использоваться для диагностики УКН в повседневной клинической практике.

Оценка распространенности УКН различна по всему миру (таблица) [14-16]. Эта вариабельность может быть вызвана изучаемой популяцией, распределением по возрасту и размером выборки, а также применением различных критериев УКН. В частности, в исследованиях были использованы проспективные и ретроспективные надлежащие диагностические критерии, нейропсихологические алгоритмы, клиническая консенсусная диагностика, разные типы когнитивных инструментов, глубина и широта собственных оценок и нормативные данные [17].

Так, например, исследования в Европе, а именно Финляндии и Германии, показали более низкие оценки распространенности, чем проведенные в США [18-20]. В США рост показателей наблюдался в испытаниях, выполненных в более крупных городах [21, 22]. Различия в том, как применялись критерии УКН, возможно, привели к более высоким значениям распространенности в исследовании старения, выполненном в Австралии [23]. Шведские ученые в проекте Kungsholmen использовали глобальные и доменные когнитивные меры оценок, вследствие чего получили распространенность 11,1% населения в выборке из 379 субъектов в возрасте 75-95 лет [16]. В исследовании, проведенном в Лейпциге (Германия), применяли комбинированный инструмент с 55 точками; общий показатель распространенности составил 19,2% у лиц в возрасте 75 лет и старше [23]. В исследовании сердечно-сосудистой системы (The Cardiovascular Health Study) была выявлена общая встречаемость 19% у лиц в возрасте 75 лет и старше [24]. Ретроспективное многонациональное и многокультурное исследование в Северном Манхэттене (Нью-Йорк, США) показало оценку распространенности УКН в диапазоне 21,8 и 26,9% [25].

Распространенность УКН в настоящем исследовании была сопоставима с таковой когнитивных нарушений в канадском исследовании здоровья и старения (16,8%), а также американском исследовании старения, демографии и памяти (22,2%) [26, 27]. Общая встречаемость УКН (амнестических и неамнестических) в продольном испытании Einstein Aging Study составила 21,5% [28]. Этот показатель аналогичен цифрам других работ, выполненных в США [29, 30]. Таким образом, в большинстве исследований сообщалось о распространенности УКН в диапазоне 11-20% [29].

Высокий уровень прогрессирования деменции среди субъектов с УКН подчеркивает необходимость определения методов предотвращения УКН, снижения бремени УКН и выявления лиц с повышенным риском развития УКН, которые могут извлечь выгоду из ранних вмешательств. С учетом того, что высокую долю факторов риска можно предотвратить, крайне важно, чтобы врачи и медицинский персонал:

- обучили пациентов, как уменьшить вероятность возникновения УКН с помощью диетических мер, физических упражнений, участия в когнитивно-стимулирующих действиях, профилактики инсульта;
 - выявлять и уменьшать факторы риска, обеспечивать адекватный контроль факторов и результатов сердечно-сосудистых заболеваний;
 - инициировать нетерапевтические и терапевтические вмешательства, когда они становятся доступными.
- Эти меры потенциально могут снизить риск развития УКН и предотвратить переход УКН в деменцию [31].

Выводы

УКН — это этап, который поддается вмешательствам, способным предотвратить дальнейшее развитие синдрома деменции на стадии когнитивных нарушений, оказывающего существенное негативное влияние на повседневную жизнь. Классификация УКН со временем улучшается, а включение изображений и других биомаркеров может дополнительно улучшить обнаружение лиц с УКН. Это позволит облегчить сравнение между исследованиями, будет способствовать повышению качества выбора направлений для клинических испытаний, обеспечит лучшее понимание результатов УКН и более раннее выявление субъектов с УКН. Лица с УКН смогут извлечь пользу из вмешательств, которые снизят риск прогрессирования деменции, и получать лечение с помощью болезней-модифицирующих препаратов, предотвращающих дальнейшее снижение когнитивных функций и развитие синдрома деменции.

Литература

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: руководство для врачей / 4-е изд. — М.: МЕД-пресс-информ, 2013. — С. 7.
2. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer report, 2015.
3. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. N.Y.: University Press, 1983. — P. 768.
4. Лурия А.П. Высшие корковые функции человека. — М.: изд-во МГУ, 1969.
5. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. — 2001. — Vol. 56. — P. 1133-1142.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // J Intern Med. — 2004. — Vol. 256. — P. 183-194.
7. Winblad B., Palmer K., Kivipelto M. et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment // J Intern Med. — 2004. — Vol. 256. — P. 240-246.
8. Petersen R.C. Does the source of subjects matter?: absolutely! // Neurology. — 2010. — Vol. 74. — P. 1754-1755.
9. Jungwirth S., Weissgram S., Zehetmayer S. et al. VITA: subtypes of mild cognitive impairment in a community-based cohort at the age of 75 years // Int J Geriatr Psychiatry. — 2005. — Vol. 20. — P. 452-458.
10. Pioggiosi P.P., Berardi D., Ferrari B., et al. Occurrence of cognitive impairment after age 90: MCI and other broadly used concepts // Brain Res Bull. — 2006. — Vol. 68. — P. 227-232.
11. Kral V.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant // Can Med Assoc J. — 1962. — Vol. 86. — P. 257-260.
12. Crook T., Bartus R., Ferris S. et al. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group // Dev Neuropsychol. — 1986. — Vol. 2. — P. 261-276.
13. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. International psychogeriatrics // IPA. — 1994. — Vol. 6. — P. 63-68.
14. Busse A., Hensel A., Guhne U., Angermeyer M.C., Riedel-Heller S.G. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes // Neurology. — 2006. — Vol. 67. — P. 2176-2185.
15. Das S.K., Bose P., Biswas A. et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 2019-2026.
16. Palmer K., Backman L., Winblad B., Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease // Am J Geriatr Psychiatry. — 2008. — Vol. 16. — P. 603-611.
17. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study // Neurology. — 2006. — Vol. 67. — P. 229-234.
18. Hanninen T., Hallikainen M., Tuomainen S. et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects // Acta Neurol Scand. — 2002. — Vol. 106. — P. 148-154.
19. Busse A., Bischof J., Riedel-Heller S.G. et al. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEI-LA75+) // Br J Psychiatry. — 2003. — Vol. 182. — P. 449-454.
20. Ward A., Arrighi H.M. Michels S. et al. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates // Alzheimers Dement. — 2012. — Vol. 8. — P. 14-21.
21. Manly J.J., Bell-McGinty S., Tang M.X. et al. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community // Arch Neurol. — 2005. — Vol. 62. — P. 1739-1746.
22. Artero S., Ancelin M.L., Portet F. et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2008. — Vol. 79. — P. 979-984.
23. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Crawford J. et al. Risk profiles for mild cognitive impairment vary by age and sex: the sydney memory and ageing study // Am J Geriatr Psychiatry. — 2012. — Vol. 20. — P. 854-865.
24. Busse A., Hensel A., Guhne U., Angermeyer M.C., Riedel-Heller S.G. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes // Neurology. — 2006. — Vol. 67. — P. 2176-2185.
25. O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T. et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1 // Arch Neurol. — 2003. — Vol. 60. — P. 1385-1389.
26. Manly J.J., Tang M.X., Schupf N., Stern Y., Vonsat-tel J.P., Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community // Ann Neurol. — 2008. — Vol. 63. — P. 494-506.
27. Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1793-1796.
28. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G. et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States // Ann Intern Med. — 2008. — Vol. 148. — P. 427-434.
29. Katz M.J. et al. Age and sex specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's dementia in blacks and whites: A report from the Einstein Aging Study // Alzheimer disease and associated disorders. — 2012. — Vol. 26.— № 4. — P. 335.
30. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The mayo clinic study of aging // Neurology. — 2010. — Vol. 75. — P. 889-897.
31. Manly J.J., Tang M.X., Schupf N. et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community // Ann Neurol. — 2008. — Vol. 63. — P. 494-506.
32. Fisk J.D., Merry H.R., Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment // Neurology. — 2003. — Vol. 61. — P. 1179-1184.
33. Unverzagt F.W., Gao S., Baiyewu O. et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 1655-1662.
34. Luck T., Riedel-Heller S.G., Kaduszkiewicz H. et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) // Dement Geriatr Cogn Disord. — 2007. — Vol. 24. — P. 307-316.
35. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study // Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 115-121.
36. Ganguli M., Chang C.C., Snitz B.E. et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project // Am J Geriatr Psychiatry. — 2010. — Vol. 18. — P. 674-683.

Статья печатается в сокращении

Нейрохирургия и неврология Казахстана. — 2018. — № 1 (50). — С. 47-53.

Новая шкала для прогнозирования вероятности ранней смерти при инсульте

В настоящее время инсульт является второй по значимости причиной смерти во всем мире, а также основной причиной длительной нетрудоспособности. В высокоразвитых странах ранняя 30-дневная летальность при ишемическом инсульте оценивается примерно в 15%. Известен ряд факторов риска, увеличивающих вероятность средне- и долгосрочной смертности пациентов с ишемическим инсультом. Что касается предикторов ранней смерти от инсульта, информации о них пока недостаточно несмотря на ее распространенность в клинической практике. Вашему вниманию предлагается обзор метаанализа, проведенного австрийскими учеными T. Gatttringer et al. с целью разработки простого и легко применимого на практике подхода для выявления пациентов с высоким риском ранней смертности после ишемического инсульта (Stroke, 2019; 50 (2): 349-356).

Австрийские исследователи отмечают, что ранее также были доступны различные методы оценки и разработаны показатели для прогнозирования смертности вследствие инсульта, но в целом они позволяют анализировать лишь вероятность поздней смертности. Доктор медицины Томас Гаттрингер (Thomas Gatttringer) из Грацского университета имени Карла и Франца (Австрия) совместно с коллегами разработал шкалу, позволяющую расширить возможности оценки риска ранней смерти от инсульта на основе

показателей состояния пациентов специализированных отделений в первые несколько дней после перенесенного ишемического инсульта. Целью применения новой методики было распределение больных по блокам, которые различались интенсивностью мониторинга состояния пациентов в соответствии с риском летального исхода. Такое разделение на блоки становится все более распространенным в клинической практике, однако количество койко-мест в них пока ограничено.

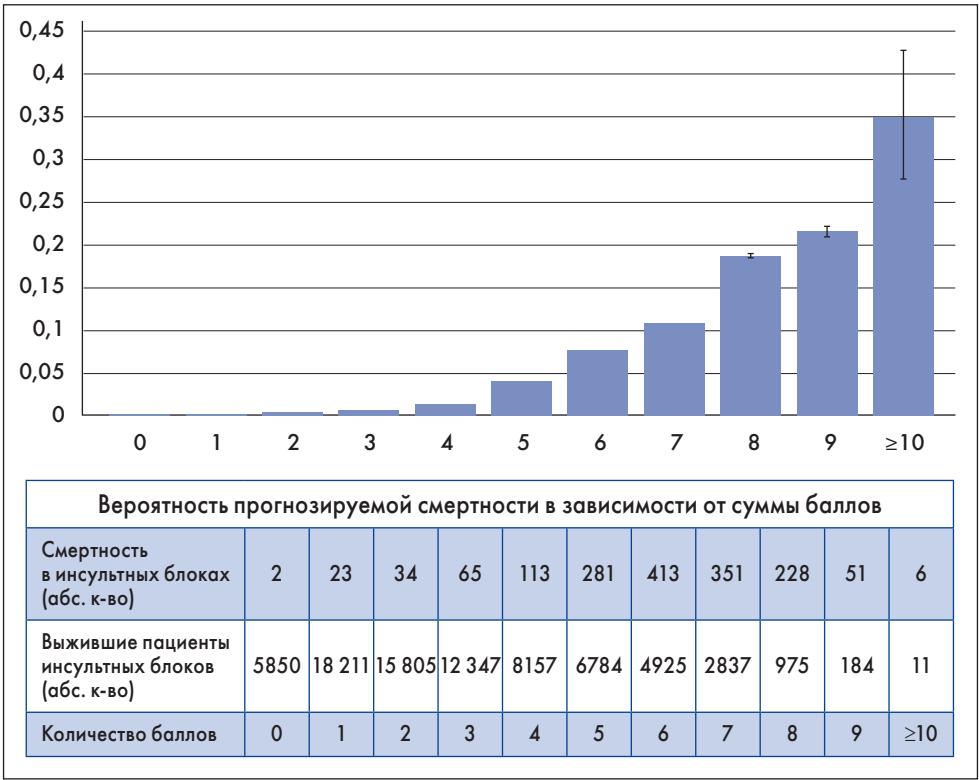


Рисунок. Риск смерти от инсульта в соответствии с баллами по шкале прогнозирования ранней смертности от ишемического инсульта (PREMISE)
Адаптировано по T. Gatttringer et al., 2019.

Таблица. Шкала оценки риска для ранней смертности от ишемического инсульта (PREMISE)	
Факторы риска	Баллы
Возраст	
60-69 лет	+1
>70 лет	+2
Функциональные нарушения до инсульта, от 1 до 5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина	+1
Баллы по шкале NIHSS	
5-11	+2
12-23	+4
>24	+5
Сахарный диабет	+1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	+1
Инсульт в вертебробазилярном бассейне	+1
Нелакунарный инсульт	+1
Максимальное количество баллов	12

«Если удастся определить, что у пациента высок риск ранней смерти, мы признаем необходимость более интенсивного мониторинга, что также помогает в общении с родственниками больного, — сообщает доктор Гаттрингер. — Преимуществом этой шкалы является то, что большинство используемых показателей очень легко получить при клиническом и неврологическом обследовании, а также из истории болезни, а суммарный балл несложно просчитать. Оценки по другим шкалам составляют до 240 баллов, и для расчета по ним необходим калькулятор. Но нашей шкалой предусмотрено всего 12 баллов, причем определить результат можно за несколько секунд, находясь у постели больного».

При метаанализе данных общенационального австрийского реестра инсультных блоков был использован метод многомерного регуляризованного логистического регрессионного анализа для определения демографических и клинических переменных, связанных с ранней (≤7 дней после инсульта) смертностью пациентов, госпитализированных с ишемическим инсультом. Эти переменные затем применялись для разработки шкалы прогнозирования ранней смертности от ишемического инсульта. Были использованы данные, взятые у 77 653 больных (медиана возраста — 74 года, 47% женщин), проходивших лечение с 2006 по 2017 гг.; проанализирован полный список переменных и проведен сравнительный анализ данных пациентов, умерших в течение первых семи дней после инсульта, а также тех, кто выжил. Затем был выполнен многомерный анализ с целью установить, какие факторы чаще всего ассоциировались с ранней смертью от инсульта. Смертность в инсультных блоках составляла 2%, а медиана пребывания в них умерших пациентов — три дня.

Исследователи выделили ключевые переменные, связанные с ранней смертностью после инсульта:

- возраст;
- тяжесть инсульта, измеренная по шкале Национального института здоровья США (NIHSS);
- выраженность функциональных нарушений до инсульта, оцененная по модифицированной шкале Рэнкина (>0);
- предшествовавшие заболевания сердечно-сосудистой системы;
- сахарный диабет;
- инсульт в вертебробазилярном бассейне;
- нелакунарный инсульт.

Баллы распределялись по каждой из этих переменных, в зависимости от того, насколько сильно они были связаны с ранней смертностью (таблица).

Из-за ограничений в исследовании суммы показателей 10, 11 и 12 были объединены и составили категорию ≥10 баллов. Согласно результатам, у пациентов с такой суммарной оценкой риск умереть в течение первых 7 дней пребывания в инсультном блоке составлял 35% (95% доверительный

интервал 28-43). На рисунке показана вероятность смерти от инсульта, соответствующая определенному количеству баллов по шкале риска.

Показатель площади под кривой операционной характеристики диагностического метода PREMISE был 0,879. По утверждению Т. Гаттрингера, такая оценка может быть предиктором ранних случаев смерти от инсульта почти в 88% случаев. Это очень высокий результат. Показатели >0,75 означают высокую достоверность прогноза. Частота смертности пациентов по данным реестра (лишь 2%) свидетельствует о высокой дискриминативности (способности метода к дифференцировке испытуемых).

Достоверность оценок с помощью шкалы PREMISE была подтверждена двумя методами:

- первый метод валидации, известный как бутстреппинг (буквально — «вытаскивание»), позволил генерировать искусственные данные на основе исходных реальных и провести их множественный анализ;
- второй метод предусматривал темпоральный (связанный с протяженностью во времени) подход, в соответствии с которым пациентов из того же реестра оценивали с помощью шкалы PREMISE в более поздний период времени.

Показатель площади под кривой при повторном анализе составил 0,884. Т. Гаттрингер отметил, что наиболее важной, взвешенной переменной была оценка инсульта по шкале NIHSS. Так, согласно данному методу, пациенты с самой высокой степенью тяжести инсульта набрали 5 баллов, а это почти половина максимальной суммы значений по шкале PREMISE.

Однако доктор Гаттрингер предупредил, что данная оценка может измениться в будущем, в «эпоху тромбэктомии». Ведь после этой процедуры вероятно уменьшение балльной оценки по NIHSS, а кроме того, исследователи использовали для расчетов показатель при госпитализации. Однако доля пациентов, которым проводят тромбэктомию, относительно невелика, и в будущем может быть сделано уточнение, согласно которому состояние таких больных будет оцениваться по шкале NIHSS после данной процедуры.

Еще одна сильная сторона новой шкалы заключается в том, что она основана на данных исследований в условиях реальной клинической практики. При разработке этой методики были учтены данные каждого пациента, которому был поставлен диагноз инсульта за указанный период времени.

В настоящее время шкала применима только для оценки риска у больных инсультных отделений. Т. Гаттрингер отметил, что пока она не использовалась у пациентов, получавших лечение в других условиях, однако вполне может применяться для всех лиц с ишемическим инсультом.

Следующая цель исследователей состоит в том, чтобы проверить результаты использования новой шкалы в австрийской сети инсультных отделений. Специалисты уверены, что это позволит получить больше информации о возможностях ее применения в клинической практике, а также о том, как она влияет на выбор лечения.

Подготовила Юлия Паламарчук



Е.Б. Адильбеков, З.Б. Ахметжанова, С.Г. Медуханова, АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан; **Н.А. Жаркинбекова**, ГКП «Областная клиническая больница», г. Шымкент, Казахстан; **М.Ж. Исмаилова**, КГП на ПХВ «Атырауская областная больница», г. Атырау, Казахстан; **М.Б. Мартазанов**, ГКП «Акмолинская областная больница», г. Кокшетау, Казахстан

Открытое овальное окно как возможный этиологический фактор криптогенного инсульта и мигрени

По данным литературы, в 30–40% случаев у пациентов с ишемическим инсультом не удается установить истинную причину заболевания, что клиницистами трактуется как криптогенный инсульт, т.е. неясной этиологии. Одним из этиологических факторов криптогенного инсульта является открытое овальное окно (ООО). В этой статье обсуждаются вопросы распространенности ООО, его связь с криптогенным инсультом, транзиторной ишемической атак (ТИА) и мигренью, а также безопасный метод диагностики ООО с помощью ультразвуковой эхокардиографии (ЭхоКГ) с проведением процедуры bubble test («контрастирование пузырьками»). Также представлены последние рекомендации по выбору вмешательств и их эффективности при ООО.

Согласно данным отчета Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update Американской ассоциации сердца (АНА), распространенность инсульта по миру составила 33 млн человек, причем 16,9 млн — впервые установленные случаи инсульта, из которых 5,2 млн — лица в возрасте <65 лет. Заболеваемость ишемическим инсультом с 1990 по 2010 гг. в странах с высоким уровнем дохода снизилась на 13%, а геморрагическим — на 19%. Однако никаких существенных изменений в странах с низким и средним уровнем дохода не наблюдалось, более того, показатели заболеваемости в этих странах геморрагическим инсультом выросли на 22% [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также объявила инсульт эпидемией, распространяющейся по всему миру.

Причины возникновения инсультов во всем мире включают такие распространенные факторы риска, как артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет, врожденные аномалии сосудов головного мозга, злоупотребление алкоголем и никотином, неправильное питание, низкая физическая активность. Однако в 30–40% случаев у лиц с ишемическими инсультами не удается определить истинную причину заболевания, что клиницистами трактуется как криптогенный инсульт, т.е. неясной этиологии [4]. Согласно данным литературы, подобные случаи возникновения криптогенного инсульта связывают с наличием у пациентов ООО в сердце.

Прошло 133 года с тех пор, как немецкий анатомист J. Cohnheim впервые установил связь между смертью молодой женщины от негеморрагического инсульта и наличием у нее ООО [5]. Попытки определить корреляцию ООО с криптогенным инсультом проводили и ученые P. Lechat и M. Webster с 1988 г. K. Nakanishi et al. (2017) указывают, что наличие открытого овального окна связано с повышенным риском криптогенного инсульта во многих исследованиях по методу случай/контроль [6]. В тоже время D. Consoli et al. отрицали эту корреляцию (2015), в связи с чем данный вопрос по сей день остается открытым [7].

В общей популяции распространенность ООО относительно — как показали некоторые испытания, около 25% здорового населения имеет ООО [8, 9]. В исследованиях аутопсии были получены сходные результаты, а также доказан тот факт, что распространенность уменьшается с возрастом. В тоже время исследования ЭхоКГ показали, что показатель распространенности может варьировать от 3,2 до 18%. Таким образом, проанализировав медицинские базы данных по итогам испытаний за последние 20 лет, можно констатировать тот факт, что из 13 исследований по типу случай/контроль относительно распространенности ООО при инсульте среди всех возрастов в 11 была продемонстрирована положительная корреляция ООО с криптогенным инсультом, а в двух — отсутствие связи [10, 11, 12].

Существуют различные теории механизма возникновения инсульта у пациентов с ООО:

- парадоксальная эмболия, при которой венозный сгусток перемещается (например воздух, жир, инфекционные частицы) через ООО в артериальное кровообращение, минуя фильтрации через легкие и вызывая эмболию в мозге;
- первичное образование тромбов в канале ООО из-за различных анатомических особенностей;
- связанные с аритмией предсердий тромбы из-за ООО;
- сопутствующее гиперкоагуляционное состояние, predisposing к образованию напрямую тромба или венозного свертывания, создавая условия для парадоксальной эмболии.

Нулевого пациента с парадоксальной эмболией впервые описал J. Cohnheim в 1877 г. Молодая женщина с инсультом, вероятно, также имела сопутствующее гиперкоагуляционное состояние [5].

Данные международной литературы свидетельствуют, что 30–40% ишемических инсультов являются криптогенными. У значительной части больных, перенесших ишемический инсульт, причина его возникновения остается невыясненной, а значит и тактика лечения не принесет желаемого результата. Это указывает на то, что, вероятно, следует ожидать повторных инсультов или фатальных исходов. Более того, заболеваемость среди молодого населения в возрасте от 16 до 40 лет составляет около 5% от общего количества лиц с ишемическим инсультом, т.е. ежегодно только 540 человек данной возрастной категории переносят криптогенный инсульт, причиной которого, возможно, является ООО. Таким образом, предоставленные данные служат основой для инициирования эпидемиологических научных исследований этой когорты больных.

Для диагностики ООО используется классическая трансэзофагеальная и трансторакальная ЭхоКГ. Также за рубежом получил широкое распространение относительно новый эффективный и безопасный метод ультразвуковой ЭхоКГ с проведением так называемой процедуры bubble test, т.е. «контрастирования пузырьками». Суть метода заключается в перемешивании крови пациента с физиологическим раствором и введением полученных растворенных микропузырьков в венозный кровоток во время проведения трансторакальной ЭхоКГ, что позволяет обнаружить ООО [5]. Однако данная процедура не так широко распространена среди врачей УЗД.

На сегодняшний день медицинская помощь пациентам с инсультом предусматривает проведение тромболитической терапии и эндоваскулярных операций. Однако при этом обследование сердечно-сосудистой системы не является рутинным мероприятием для выявления причины криптогенного инсульта, в связи с чем больные остаются недиагностированными и имеют повышенный риск возникновения повторного инсульта.

Согласно медицинскому статистическому глобальному исследованию бремени болезней 2010 г. (Global Burden Disease), мигрень считается третьим по распространенности заболеванием в мире после зубного кариеса и головной боли напряжения и составляет от 12 до 15% [13–15]. По международным данным, частота обнаружения ООО у пациентов с мигренью, сопровождающейся визуальной аурой, составляет около 50% против 20% в общей популяции лиц с мигренью без ауры. Процент больных мигренью без ауры ничем не отличается от частоты возникновения ООО во всей популяции [16].

Исследователи T. Nauman et al. проанализировали 34 клинических исследования, в которых оценивали связь между мигренью и ООО, в частности, распространенность мигрени у пациентов с ООО и отдельно ООО у лиц с мигренью. Общее число больных в первом виде исследований составило 2602 (диапазон выборки — от 42 до 603 участников), где распространенность мигрени у лиц с ООО колебалась от 16 до 64%. Во второй части исследований в 20 из них было обследовано 2444 пациента с мигренью в возрасте от 12 до 61 года на наличие ООО. Однако получены противоречивые результаты: распространенность ООО у лиц с мигренью без ауры составила от 15 до 90%, с аурой — от 16 до 90% [15].

Теории относительно того, почему у пациентов с ООО проявляется мигрень или наоборот, основаны на возможных механизмах субклинической эмболии и/или более высоких концентрациях серотонина, обходящих легкие, и, таким образом, непосредственно проникающих в системный кровоток. Один или оба из этих механизмов могут привести к активации тройничного нерва и сосудистой сети мозга, вызывая мигрень [15].

Обнаружение пороков сердца, то есть наличия сообщающегося отверстия между правым и левым отделами сердца, является показанием для проведения трансэзофагеальной или трансторакальной ЭхоКГ. По сравнению с трансэзофагеальной трансторакальная ЭхоКГ с использованием метода bubble test является более точным методом для выявления ООО. По данным руководства Американского общества эхокардиографии (ASE) и Американского общества анестезиологов (ASA) 2013 г., чувствительность метода bubble test по обнаружению внутрисердечного отверстия составляет 99%, а специфичность — 85% [13].

Для проведения данного диагностического исследования специальная подготовка пациентов не требуется. В качестве расходного материала на одного больного необходим периферический катетер диаметром 18G, трехходовой краник Stop-Cock и два перфузорных шприца.

В ходе проведения стандартной трансторакальной ЭхоКГ медсестра вводит катетер в локтевую вену пациента, к которому присоединяют трехходовой краник. В первый шприц набирают физиологический раствор 5 мл и подсоединяют к трехходовому кранику Stop-Cock. Второй шприц также присоединяют к трехходовому кранику и делают забор крови в объеме 2 мл. С помощью этих двух шприцов добиваются образования пузырьков, которые по команде врача вводят обратно в вену. Пациент лежит на левом боку, врач УЗИ устанавливает ультразвуковой датчик трансторакальной ЭхоКГ в области позиции верхушки сердца для лучшего выведения эхокартины в четырехкамерной проекции. В норме, если нет внутрисердечного отверстия, внутривенно введенные пузырьки из смеси крови пациента с физиологическим раствором фильтруются в легких и не появляются в левом отделе сердца.

Возникновение более трех пузырьков в левом отделе сердца вскоре после помутнения правого отдела на экране эхокардиографа (в течение трех циклов) указывает на наличие ООО (рисунок) [14]. Процедура на этом заканчивается.

Как известно, эффективность лечения острого инсульта с помощью реперфузионной терапии весьма ограничена ввиду узкого терапевтического окна. Однако все пациенты с инсультом могут получить эффективную вторичную профилактику, особенно в случаях высокого риска повторного инсульта или ТИА. Немедленное опознание ТИА и последующее обследование больного с непосредственным началом лечения является необходимым условием для уменьшения риска повторного инсульта. Доказательства снижения частоты рецидивов инсульта и ТИА у пациентов, в анамнезе которых имелись цереброваскулярные нарушения с последующим закрытием ООО, можно найти во многих нерандомизированных одноцентровых исследованиях. В большинстве из них частота возникновения нарушений (ТИА и инсульт) за год до закрытия сравнивается с показателем в течение года после закрытия. Процент частоты нарушений до закрытия колеблется от 2 до 26%, а диапазон повторных нарушений после закрытия составляет от 1 до 2,5% [17].

На сегодняшний день существуют различные подходы в лечении пациентов с ООО: терапевтические и хирургические. В перспективном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании CLOSURE I оценивали безопасность и эффективность системы закрытия перегородкой STARFlex в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с инсультом и ТИА вследствие, предположительно, парадоксального эмбола из-за наличия ООО. Полученные результаты не показали существенного преимущества закрытия ООО устаревшим устройством STARFlex в течение двух лет наблюдения.

Чрескожное закрытие ООО может быть особенно оправданным у пациентов с ООО и ассоциированной аневризмой перегородки предсердий [18]. Открытое хирургическое закрытие ООО в настоящее время уступает место чрескожному хирургическому методу закрытия ввиду развития специальных устройств.

Данные трех рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в 2012 г. (CLOSURE I, PC Trial и RESPECT), не подтвердили превосходства чрескожного вмешательства с установкой закрывающих девайсов в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией. Данная процедура приводила к еще более высокой частоте рецидивов фибрилляции предсердий, а также осложнений в виде тромбообразования, связанных с устройством, что делает ее эффективность сомнительной [19].

Тем не менее, самая важная новость 2017 г. в неврологии связана с профилактикой криптогенного инсульта, доказанная тремя независимыми исследованиями, в которых сравнивали антитромботическую терапию и хирургическое закрытие ООО у пациентов в возрасте до 60 лет с криптогенным инсультом. Закрытие ООО явно превосходило антитромботическую терапию, особенно с ассоциированной аневризмой предсердной перегородки или наличием крупного межпредсердного шунта. Частота рецидива инсульта была ниже среди больных, которым было назначено закрытие ООО в сочетании с антитромботической терапией, чем среди тех, кто получал только антитромботические препараты [20–23].

Ниже приведены основные рекомендации 2014 г. АНА и Американской ассоциации по инсульту (ASA) по профилактике инсульта и ТИА у пациентов с ООО:

1. Данных, чтобы установить, является ли антикоагулянтная терапия эквивалентной или превосходит аспирин для профилактики вторичного инсульта у пациентов с ООО, недостаточно (*класс IIb, уровень доказательности B*).

2. Для пациентов с ишемическим инсультом и/или ТИА и ООО, которым не показана антикоагулянтная терапия, рекомендуется применение антиагрегантных средств (*класс I, уровень доказательности B*).

3. Для пациентов с ишемическим инсультом и/или ТИА и наличием в обоих случаях ООО, а также эмболии венозного происхождения показана антикоагулянтная терапия в зависимости от симптомов инсульта (*класс I, уровень доказательности A*). Когда такое лечение противопоказано, целесообразно проводить имплантацию кава-фильтров в нижней полой вене (*класс IIa, уровень доказательности C*).

Также молодых пациентов с криптогенным инсультом и/или ТИА и ООО следует дополнительно обследовать на наличие тромбоза в нижних конечностях или венозной впадины, что является показанием для назначения антикоагулянтной терапии [24].

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

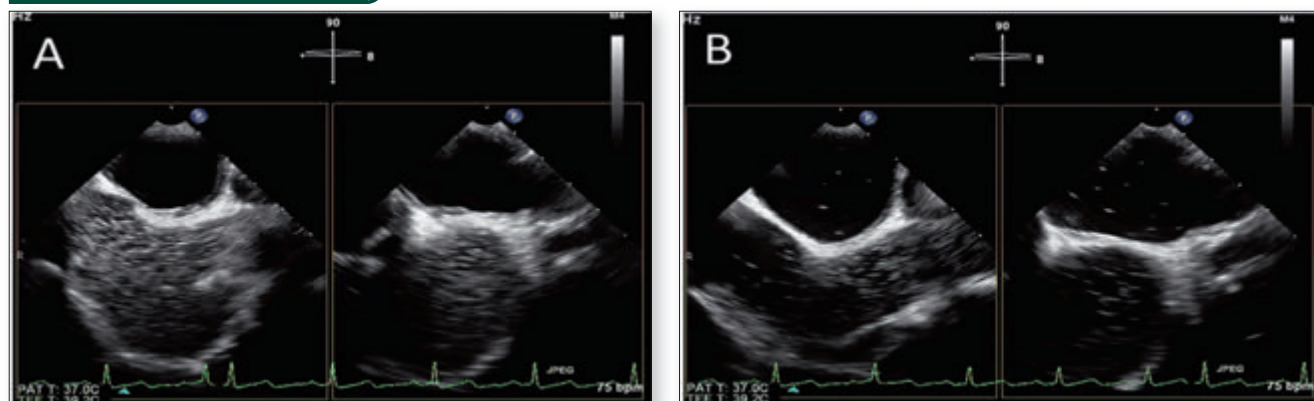


Рисунок. Исследование с пузырьковым контрастированием: после помутнения правого отдела сердца (А) появление более трех солевых пузырьков в левом отделе (В) соответствует наличию ООО

Примечание: Адаптировано по Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, 2013.

G. Falanga et al. (2015) на основании проведенного широкого обзора литературы предлагают практическую блок-схему для лечения пациентов с ООО и криптогенным инсультом в соответствии с рекомендациями АНА/ААА:

- учитывать только молодых пациентов (<55 лет);
- исключить фибрилляцию предсердий;
- проанализировать признаки очаговых изменений на снимках нейровизуализации;
- оценить наличие анатомических дефектов (таких как аневризма предсердной перегородки, большое ООО, шунт крови справа налево в покое, евстахиев клапан >10 мм, наличие сети Киари и длинного туннеля ООО) и клинические факторы риска повторения криптогенного инсульта: множественные ишемические поражения, повторные цереброваскулярные нарушения, историю тромбоза глубоких вен или протромботическое состояние, легочную эмболию, событие, связанное с путешествием или длительной иммобилизацией;
- использовать показатель шкалы риска парадоксальной эмболии (RoPE).

Руководствуясь этой «дорожной картой» и международными рекомендациями, далее лечение необходимо продолжать следующим образом:

1. Назначить медикаментозное лечение при возникновении первых цереброваскулярных симптомов и отсутствии дополнительных факторов риска.
2. Предложить чрескожное закрытие в качестве альтернативы фармакотерапии в соответствии с последними

рекомендациями при криптогенном инсульте с тромбозом глубоких вен в зависимости от риска его повторного развития.

3. Рассмотреть чрескожное закрытие даже при отсутствии рекомендаций для пациентов с криптогенным инсультом, у которых есть более одного фактора риска (модифицируемые и не модифицируемые) развития повторного инсульта, и в случае появления первого или повторного криптогенного инсульта на фоне адекватной медикаментозной терапии (при приеме антиагрегантов и/или пероральных антикоагулянтов) [19].

Литература

1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update. A Report From the American Heart Association // Circulation, 2015.
2. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году // Статистический сборник, 2017. – 356 с.
3. World Stroke Organization. Global stroke statistics // International Journal of Stroke. – 2013. – Vol. 9.
4. Senadim S., Bozkurt D., Cabalar M., Bajrami A., Yayla V. The Role of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke // Arch Neuropsychiatr. – 2016. – Vol. 53. – P. 63-66.
5. Ning M., Lo E.H., Ning P.C., Xu S.Y. The Brain's Heart – Therapeutic Opportunities for Patent Foramen Ovale (PFO) and Neurovascular Disease // Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 139 (2). – P. 111-123.
6. Nakanishi K., Yoshiyama M., Homma Sh. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke PFO and stroke // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2017. – Vol. 27 (8). – P. 575-581.
7. Consoli D., Paciaroni M., Galati F., Aguggia M., Melis M. et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study // Cerebrovasc Dis. – 2015. – Vol. 39 (3-4). – P. 162-169.

8. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts // Mayo Clin Proc. – 1984. – Vol. 59. – P. 17-20.
9. Tullio D. Patent foramen ovale: Echocardiographic detection and clinical relevance in stroke // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. – P. 144-155.
10. Handke M., Harloff A., Olschewski M., Hetzel A., Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2262-2268.
11. Mattle H.P., Meier B., Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale // Int J Stroke. – 2010. – Vol. 5(2). – P. 92-102.
12. Force M., Massabau P., Larrue V. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack // Clin Neurol Neurosurg. – 2008. – Vol. 110 (8). – P. 779-783.
13. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S., Bruce C.J. et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists // J Am Soc Echocardiogr. – 2013. – Vol. 26 (9). – P. 921-964.
14. Belvis R., Leta R.G., Marti-Fabregas J., Cocho D., Carreras F., Pons-Llado G. et al. Almost perfect concordance between simultaneous transcranial Doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts // J Neuroimaging. – 2006. – Vol. 16. – P. 133-138.
15. Tariq N., Tepper S.J., Krieger J.S. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate – A Review // Headache. – 2016. – Vol. 56. – P. 462-478.
16. Tobis J.M., Azarbal B. Does Patent Foramen Ovale Promote Cryptogenic Stroke and Migraine Headache? // Texas Heart Institute Journal, Current Issues in Cardiology. – 2005. – Vol. 32.
17. Salinger M.H., Cilengiroglu M. et al. Closure to Prevent Recurrent TIA and Stroke. What is the evidence base for patent foramen ovale closure? // Cardiac interventions today. – 2010.
18. Meier B. et al. Secondary Stroke Prevention: Patent Foramen Ovale, Aortic Plaque, and Carotid Stenosis // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33.6. – P. 705-713.
19. Falanga G. et al. How to Understand Patent Foramen Ovale Clinical Significance – Part II: Therapeutic Strategies in Cryptogenic Stroke // Journal of Cardiovascular Echography. – 2015. – Vol. 25.2. – P. 46-53.
20. Diener H.C. 2017's Biggest Breakthroughs in Neurology. MedScape, 2017.
21. Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B. et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377. – P. 1011-1021.
22. Sondergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F. et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377. – P. 1033-1042.
23. Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E. et al. RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377. – P. 1022-1032.
24. Kernan W.N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association: American Heart Association, Inc., 2014.

Статья печатается в сокращении

Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2018. – № 1 (50). – С. 54-59.



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Анализ эффективности применения механической тромбэктомии у пациентов с ишемическим инсультом

На сегодняшний день накоплено недостаточно данных относительно эффективности тромбэктомии при остром ишемическом инсульте в бассейне сонной артерии, поэтому однозначного мнения о пользе такого вмешательства не сложилось. Этой проблеме посвящена статья Kaesmacher et al., опубликованная в журнале *Stroke* (2019; 50: 880-888), обзор которой предлагается вашему вниманию.

Целесообразно ли проводить механическую тромбэктомию пациентам с ишемическим инсультом и низким показателем по шкале ASPECTS — программе Alberta для оценки ранних изменений по данным компьютерной томографии (КТ) при инсульте головного мозга? Этот вопрос остается нерешенным, поскольку в недавние опорные исследования по тромбэктомии было включено лишь небольшое количество таких пациентов (Goyal et al., 2016; Yoo et al., 2016). Соответственно, в действующих руководствах Американской ассоциации по инсульту и Американской ассоциации сердца (ASA/AHA) нет однозначных рекомендаций по лечению больных с оценкой 0-5 баллов по ASPECTS, а только предполагается, что у них можно использовать механическую тромбэктомию (Powers et al., 2018). Пациенты с низким значением по ASPECTS имеют более высокий риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния (СВМК) с увеличением зоны повреждения ткани мозга, что объясняет снижение у них функциональных показателей (Kaesmacher et al., 2017; Yonggang et al., 2017; Nezu et al., 2011; Soize et al., 2013; Goyal et al., 2016).

Результаты предыдущих исследований позволяют предположить, что успешная реперфузия может быть полезной для пациентов с оценкой по ASPECTS 0-5 или 0-6 баллов (при использовании диффузионно-взвешенной КТ) (Danière et al., 2015; Dargazanli et al., 2017; Mourand et al., 2018). Цель исследования Kaesmacher et al. (2019), по определению авторов, состояла в том, чтобы проанализировать влияние успешной реперфузии на функциональный исход, смертность и проявления СВМК у больных с показателем 0-5 по ASPECTS. Они были включены в Bernese-European Registry для пациентов с ишемическим инсультом после проведения тромбэктомии (вне соответствия с действующим руководством) с использованием прибора SOLITAIRE FR (BEYOND-SWIFT). В дальнейшем безопасность и эффективность эндоваскулярного лечения больных оценивали в сравнении

с группой лиц, чьи оценки по шкале ASPECTS составляли 6-10 баллов.

Материалы и методы исследования

BEYOND-SWIFT — это ретроспективный международный многоцентровой регистр наблюдений. Центры-участники предоставляли данные о пациентах с острым ишемическим инсультом, которым проводили нейротромбэктомию с применением зарегистрированного устройства производства компании Medtronic (Дублин, Ирландия). В исследование вошло 2046 субъектов; исходные характеристики — возраст, пол и оценка по шкале инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS). Большинство пациентов (n=1820), включенных в регистр BEYOND-SWIFT, проходили лечение по поводу инсульта в бассейне сонной артерии вследствие окклюзии крупных внутричерепных сосудов (внутренняя сонная артерия [BCA], сегменты M1 и M2). Из них для 1630 больных имелись документированные данные наблюдений (в течение не менее 90 дней), а для 1532 — дополнительно оценки по шкале ASPECTS перед тромбэктомией. В 237 случаях показатели по ASPECTS составляли 0-5 баллов.

Переменные и анализ изображений

Место окклюзии разделяли на внутричерепную BCA, каротидные сегменты T/L, M1, M2 и M3 средней мозговой артерии, сегменты A1 и A2 передней мозговой артерии, позвоночную, базилярную артерию, сегменты P1 и P2 задней мозговой артерии на основании нейровизуализации: КТ-ангиографии / магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудов. У семи пациентов данные о зоне окклюзии не были внесены. Показатели модифицированной шкалы оценки эффективности тромболитизиса при церебральном инфаркте (mTICI) определялись оператором центра и, в отдельных случаях, независимым сотрудником. Значение 2b по mTICI соответствовало реперфузии не менее 50% от первоначально окклюзированной (Zaidat et al., 2013).

Баллы по ASPECTS анализировали в каждом центре, у 910 из 1532 пациентов с окклюзией крупных внутричерепных сосудов оценка была основана на данных КТ при поступлении. В 600 случаях баллы по ASPECTS определяли с помощью диффузионной МРТ, а в 22 способ визуализации неизвестен. Функциональный клинический исход с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) оценивали врач или сертифицированная медсестра через 90 дней. Во всех центрах баллы по mRS анализировали при проведении плановых стандартизированных телефонных опросов или визитах пациентов. Неврологические симптомы при поступлении и через 24 часа после вмешательства оценивались неврологом по шкале NIHSS.

Статистический анализ

Первичной конечной точкой анализа была оценка 0-3 балла по mRS (благоприятный исход) на 90-й день (Rangaj et al., 2017). Вторичные результаты и безопасность определяли как 0-2 балла по mRS (функциональная независимость) на 90-й день, значительное раннее неврологическое улучшение (показатели по NIHSS при поступлении минус баллы по NIHSS через сутки ≥ 8 или показатель по NIHSS через сутки после поступления < 1) (Brown et al., 2004), смертность в период до 90 суток с момента инсульта и частота СВМК.

Однофакторные сравнения проводили с использованием стандартных статистических методов (точный критерий Фишера для категориальных переменных, U-критерий Манна — Уитни для аномального распределения или ординарно масштабированные переменные и t-критерий Уэлча для нормально распределенных данных). Связь успешной реперфузии со всеми параметрами исхода оценивали с использованием многопараметрической логистической регрессии с поправкой на следующие заранее определенные факторы: возраст, пол, балл по NIHSS при поступлении, наличие/отсутствие тандемной окклюзии (>90% стеноза/окклюзии в области шеи), особенности проведения обследования в зависимости от центра, баллы по ASPECTS (с разделением на ≤ 3 и 4-5), внутривенный тромболитизис, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, инсульт в стационаре, тип визуализации при поступлении, окклюзия внутричерепной BCA / каротидного сегмента T против каротидных сегментов M1/M2.

Для оценки чувствительности анализа были проведены повторно либо отдельно для когорты пациентов с 0-4 баллами по шкале ASPECTS, либо с применением следующих эффектов взаимодействия:

- успешная реперфузия (1: успешно) * процедура при поступлении (1: КТ).
- успешная реперфузия (1: успешно) * возраст ≤ 70 и > 70 лет (1: возраст ≤ 70 лет).

При окончательном анализе чувствительности показатели ASPECTS, согласно

результатам диффузионной МРТ, были увеличены на 1 балл, чтобы оценить соответствующие значения ASPECTS по данным неконтрастной КТ в соответствии с таковыми регистра SAMURAI (Nezu et al., 2011). После этого состоялся повторный анализ с пересчетом для группы пациентов с показателем 0-5 баллов по ASPECTS. Оценка была добавлена в план статистического анализа после завершения протокола и проверки данных.

Результаты исследования

Из 1532 пациентов, включенных в анализ, у 237 показатель по шкале ASPECTS составил 0-5 баллов, у 1295 — менее 5. Средний возраст больных в группе с 0-5 баллами по ASPECTS (n=237) был 67,1 $\pm$ 14,4 года, из них 43,5% (n=103) — женщины. У 93 субъектов значение составило 5 баллов, у 60 — 4 и у 84 — 0-3. Лица с тяжелым неврологическим дефицитом (медиана показателя по NIHSS 18, межквартильный размах [МКР] 15-22) были госпитализированы со средней задержкой от момента появления симптомов до поступления в 173 мин (МКР 85-278 мин; показатель доступен для 190 пациентов).

Реперфузия являлась успешной у 69,9% (n=165 из 236; в 1 случае отсутствовала информация о статусе реперфузии); медиана временного интервала от пункции в паховой области до достижения значения 2b по шкале mTICI была 48 мин (МКР 30-79; n=164). Общие показатели благоприятного исхода (по шкале mRS ≤ 3 баллов) и смертности до 90-го дня составили 40,1% (n=95 из 237) и 40,9% (n=97 из 237) соответственно. Раннее неврологическое улучшение наблюдалось у 21,2% (n=32) из 151 пациента, которых тестировали по NIHSS через сутки после госпитализации.

Внутри когорты больных с показателем 0-5 баллов по ASPECTS не было никакой разницы по исходным характеристикам, способу получения изображений, зоне окклюзии или причинам инсульта между лицами с успешной и неуспешной реперфузией (p>0,05). Однако однофакторное сравнение показало значимое превосходство у пациентов с удачной реперфузией по результатам лечения (рисунок).

В исследовании была выявлена связь между методом нейровизуализации и исходом — у пациентов, отображенных с помощью МРТ, результаты лечения были лучше, что подтверждает наблюдавшуюся в целом тенденцию. Эффект отмечался у субъектов с показателями по ASPECTS 5 и 4, но не 0-3, однако у последних прослеживалась тенденция к снижению смертности после успешной реперфузии (47,4 vs 66,7%; p=0,108). После корректировки с учетом заранее определенных клинических факторов было выявлено, что успешная реперфузия ассоциировалась с благоприятным клиническим исходом (оценка по mRS 0-3 балла; скорректированное отношение шансов [сОШ] 5,534; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,363-12,961), функциональной независимостью (mRS 0-2 балла; сОШ 5,583; 95% ДИ 1,964-15,873), значительным ранним улучшением неврологического статуса (сОШ 11,635; 95% ДИ 3,980-34,011) и снижением смертности (сОШ 0,180; 95% ДИ 0,083-0,390).

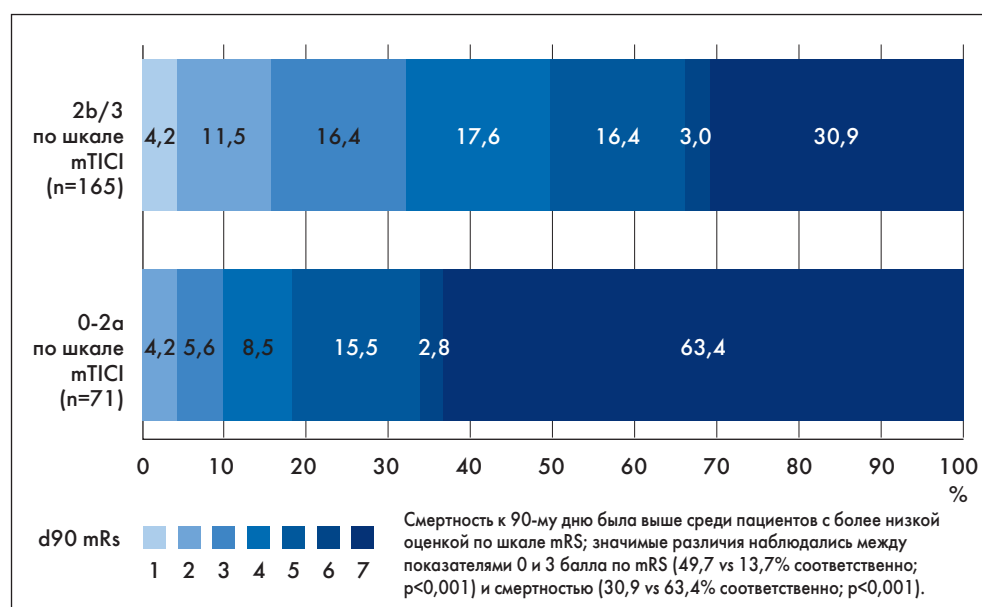


Рисунок. Показатель по шкале mRS к 90-му дню

Примечание: Адаптировано по Kaesmacher et al., 2019.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

После успешной реперфузии частота СВМК также снижалась (СОШ 0,235; 95% ДИ 0,062-0,887). Связи между видом нейровизуализации или возрастными показателями и влиянием удачной реперфузии не выявлено. Значимый эффект реперфузии наблюдался для оценки по mRS 0-3 балла и смертности независимо от вида визуализации. В подгруппе пациентов с успешной реперфузией достижение показателя 3 (по сравнению с 2b) по шкале mTICI демонстрировало дополнительные преимущества. Когда оценка ограничивалась пациентами со значением 0-4 по ASPECTS (n=144), положительная корреляция между успешной реперфузией и исходными переменными оставалась статистически значимой только для смертности (сОШ 0,168; 95% ДИ 0,056-0,499).

При окончательном определении чувствительности показатели ASPECTS по данным диффузионной МРТ были увеличены на 1 балл, чтобы оценить соответствующие показатели ASPECTS по данным неконстрастной КТ в соответствии с таковыми регистра SAMURAI. Повторный анализ данных 172 пациентов со скорректированными баллами по ASPECTS <5 продемонстрировал сопоставимые исходы, за исключением того, что связь между успешной реперфузией и снижением частоты СВМК была незначимой.

При сравнении исходных характеристик субъектов с оценками 0-5 и 6-10 по ASPECTS выявлено, что в первой группе больные были моложе, а также у них чаще наблюдалась окклюзия проксимальных сегментов сосудов, обусловленная диссекцией шейного участка каротидной артерии. У пациентов с 0-5 баллами были хуже показатели частоты успешной реперфузии (69,9 vs 83,9%; $p < 0,001$) и времени от начала тромбэктомии до реперфузии (медиана 53 мин; МКР 33-85 мин vs медиана 45 мин; МКР 30-74 мин; $p = 0,009$). Среди лиц с успешной реперфузией (mTICI >2b, n=1252) относительная частота показателя 3 по mTICI являлась сопоставимой (49,7 vs 55,2%; $p = 0,208$). В этой группе также чаще возникали различные периоперационные осложнения (16,9 vs 12,2%; $p = 0,058$). Распространенность СВМК в обеих группах оказалась сопоставимой (7,2 vs 6,0%; $p = 0,466$). Частота благоприятных исходов у пациентов с оценкой 0-5 баллов по ASPECTS была значимо ниже (mRS0-3; 40,1 vs 61,2%; $p < 0,001$), а смертность возрастала вдвое (40,9 vs 21,2%; $p < 0,001$) по сравнению с таковыми при показателе 6-10. Однако относительные преимущества обеспечения успешной реперфузии были сопоставимы.

Обсуждение

Вопрос о необходимости проведения механической тромбэктомии у пациентов с ишемическим инсультом и низкими баллами по ASPECTS остается актуальным. Авторы считают, что данный анализ большого многоцентрового ретроспективного регистра групп позволил сделать четыре основных вывода:

1. У пациентов с оценкой по ASPECTS 0-5 баллов успешная реперфузия (при лучших показателях по mTICI) была ассоциирована с повышением функциональных показателей, снижением смертности и частоты СВМК (Kaesmacher et al., 2018; Rizvi et al., 2019).

2. Эти эффекты оставались значимыми после корректировки дисперсии, связанной с модальностью визуализации,

но были менее заметными у пациентов с показателем 0-4 по ASPECTS, у которых только снижение смертности было значимым.

3. Как и ожидалось, у лиц с 0-5 баллами по ASPECTS клиническое течение было более тяжелым, чем при значении 6-10.

4. У пациентов с оценкой по ASPECTS 0-5 баллов тромбэктомия менее успешно обеспечивала реперфузию и чаще сопровождалась осложнениями, чем при показателе 6-10, однако частота СВМК в этих группах была сопоставимой.

Согласно данным регистра BEYOND-SWIFT, 15,5% пациентов (237 из 1532), которым провели тромбэктомию по поводу инсультов в бассейне сонной артерии вследствие окклюзии крупных внутричерепных сосудов, имели оценку 0-5 баллов по ASPECTS. По результатам Mourand et al. (2018), у субъектов с показателем 0-5 по ASPECTS после эндоваскулярной тромбэктомии исходы были благоприятнее, чем у таковых без выполнения процедуры. Другой недавний многоцентровой анализ выявил одинаковую частоту СВМК, однако более благоприятные исходы в группе больных с успешной реперфузией (mRS 0-2; СОШ 3,00; 95% ДИ 1,71-5,29) (Dargazanli et al., 2017). Авторы отмечают, что в этом исследовании, которое включало только пациентов с оценкой по ASPECTS <5 (по данным КТ или диффузной МРТ), у лиц с успешной реперфузией наблюдались более благоприятные исходы и снижение частоты СВМК, что также подтверждают результаты других исследований (Wang et al., 2015). Следовательно, можно утверждать, что риск СВМК не возрастает при реперфузии несмотря на быстрое восстановление кровотока в обширной зоне инфаркта.

Стоит отметить вероятность более благоприятных исходов после эндоваскулярного вмешательства, однако общая доля пациентов с функциональной независимостью (mRS 0-2) через три месяца была ограниченной (25% в целом и 32% при реперфузии). Следовательно, больных и их семьи необходимо информировать о том, что тромбэктомия в таких ситуациях все еще ассоциирована с высокой вероятностью инвалидизации или летального исхода, а при принятии решения о лечении необходимо учитывать и другие прогностические факторы.

Авторы отмечают, что у больных с оценкой 0-5 баллов по ASPECTS частота реканализации была ниже, несмотря на одинаковое количество попыток тромбэктомии, что, возможно, связано с решением нейрохирурга о прекращении процедуры из-за ее неэффективности при больших ишемических поражениях. Однако важно учитывать, что у субъектов с показателями 0-5 и 6-10 по ASPECTS имелись значительные различия в отношении распределения участков окклюзии, частоты диссекции шейного отдела каротидной артерии и причин инсульта, что также могло влиять на развитие осложнений.

Существует множество причин, обуславливающих клиническую пользу успешной реперфузии, несмотря на низкие баллы по ASPECTS, что, возможно, частично обусловлено ограничениями методики ASPECTS (Schröder, Thomalla, 2017). Во-первых, шкала ASPECTS является лишь неким суррогатом для оценки объема инфаркта, не учитывающим ряд факторов (de Margerie-Mellon et al., 2013). Во-вторых, некоторые поражения, принимаемые во внимание при оценке по ASPECTS, могут быть обратимыми, особенно в первые три часа

после появления симптомов, что приводит к переоценке инфарктного ядра (Soize et al., 2015; Labeyrie et al., 2012). Однако было показано, что клиническое значение и объемы тканей, связанные с реверсией поражения, минимальны (Inoue et al., 2014; Albach et al., 2013). В-третьих, ASPECTS предполагает просто дихотомическое течение ишемических поражений (инфаркт vs неинфаркт), что, вероятно, не соответствует действительности.

В нескольких исследованиях оценивали важность постепенного снижения значений измеряемого коэффициента диффузии и его паттернов внутри очага поражения для исхода и риска геморрагической трансформации (Lestro Henriques et al., 2015; Tong et al., 2000). С учетом этого, а также различной ишемической толерантности серого и белого вещества (серое более чувствительно к гипоксии), ткани могут подвергаться инфаркту в разные моменты времени (Koga et al., 2005; Falcao et al., 2004; Arakawa et al., 2006). Есть возможность спасти проводящие пути белого вещества в ASPECTS-позитивном участке (где серое в значительной степени подверглось инфаркту) благодаря быстрой реперфузии (Kleine et al., 2017; Tisserand et al., 2014; Rosso et al., 2011; Payabvash et al., 2017). Однако при низких баллах по ASPECTS ядро инфаркта переоценивается, и недооценивается потенциальный положительный эффект успешной реперфузии в этой области (Kleine et al., 2017).

В целом инсульт в пожилом возрасте зачастую связан с плохим исходом, в основном из-за большего количества сопутствующих заболеваний и снижения функционального резерва (Fischer et al., 2012). Установлено, что возраст является основным предиктором во всех многомерных моделях логистической регрессии, применяемых в группе пациентов с оценкой 0-5 по ASPECTS. Mourand et al. (2018) предположили, что польза от эндоваскулярного вмешательства особенно значительна у пациентов до 70 лет с показателем 0-5 по ASPECTS, однако полученные данные не выявили связи между успешной реперфузией и возрастом больных.

Анализ Kaesmacher et al. (2019) включал пациентов с оценкой 0-5 по ASPECTS на основании данных как КТ (n=78), так и диффузной МРТ (n=154), в пяти случаях информация о способе визуализации отсутствовала. Выявлено, что у лиц с КТ, проведенной при поступлении, прогноз был хуже. Анализ чувствительности (с увеличением на 1 балл показателя ASPECTS по данным диффузионной МРТ) также не выявил изменения связи между успешной реперфузией и улучшением клинического исхода.

Ограничения исследования

Анализ баллов по ASPECTS проводили в каждом центре, участвовавшем в исследовании. Данные не были подтверждены в основной лаборатории, следовательно, возможны отклонения в оценках. Следует принимать это во внимание, поскольку согласованность показателей МРТ-ASPECTS и КГ-ASPECTS ограничена (Fahed et al., 2018; Farzin et al., 2016). В данном анализе использовали дихотомизацию показателей 0-5 по ASPECTS, которая в некоторой степени уменьшила различия в оценке (Fahed et al., 2018). Кроме того, больные с низкими баллами по ASPECTS были выявлены в основном в трех центрах, что ограничивает возможность обобщения результатов. Другим ограничением оценки по ASPECTS является то, что метод

не учитывает ишемию вне зоны кровоснабжения средней мозговой артерии.

Добавление даже 1 балла к показателю по ASPECTS может исказить соотношение данных, полученных при О' и диффузной МРТ в когорте, поскольку регистр SAMURAI не включал исключительно пациентов с окклюзией крупных сосудов (22,5% с окклюзией М2/М3 и 28,3% без видимой окклюзии) и содержал данные лишь немногих субъектов с низкими значениями по ASPECTS. К тому же важную роль играет неоднородная оценка по шкале mTICI исследователями разных центров, что может привести к дальнейшему искажению результатов. В-третьих, есть вероятность невыполнения обязательств и потери данных (10,1%). В-четвертых, в этот регистр включены только пациенты, подвергнутые эндоваскулярным процедурам, что может привести к смещению выборки по отношению к таковым с оценкой 0-5 по ASPECTS, у которых шансы на хороший исход были оценены как значимые (в соответствии с другими клиническими факторами, не скорректированными для многомерного показателя). Наконец, этот анализ включает вмешательства с использованием только одного устройства.

Таким образом, авторы считают, что из-за ретроспективного нерандомизированного характера данных и отсутствия необработанной контрольной группы полученные результаты следует рассматривать как основание для генерирования гипотез, предполагающих необходимость проведения рандомизированного контролируемого исследования в будущем. Если учесть, что исход для неудачно реперфузированных пациентов напоминает естественное течение заболевания и, вероятно, частично заменит контрольную группу, текущий анализ подтверждает мнение о том, что быстрая и полная реперфузия полезна. Однако следует принимать во внимание, что неуспешная процедура может фактически навредить больному, например, из-за осложнений и наркоза. Кроме того, в исследовании подчеркивается потенциальное влияние метода визуализации, используемого для оценки ASPECTS. Результаты подтверждают мнение о том, что ограничения для лечения, возможно, не могут быть напрямую сопоставимы между центрами, в которых применяют КТ или МРТ.

Выводы

В подгруппе пациентов с оценкой 0-5 баллов по шкале ASPECTS успешная реперфузия способствовала улучшению исхода и профиля безопасности по сравнению с теми, у кого реперфузия была неудачной. Снижение смертности оставалось значимым даже у больных с 0-4 баллами по ASPECTS. Кроме того, частота СВМК являлась сопоставимой у субъектов с показателями 0-5 и 6-10 по ASPECTS. Это свидетельствует о том, что резкое восстановление кровотока в очаге крупного инфаркта после успешной реперфузии не обязательно повышает риск развития СВМК.

Авторы подчеркивают, что полученные данные подтверждают необходимость проведения рандомизированного контролируемого испытания с целью сравнить эффективность эндоваскулярного вмешательства и золотых стандартов лечения таких пациентов. В заключение, в таких исследованиях следует отдельно оценивать группы больных, для отбора которых используются разные методы визуализации.

Подготовила **Марьяна Павленко**

Лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом: рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту

Дві провідні експертні організації США з серцево-судинних захворювань – Американська асоціація серця (AHA) та Американська асоціація інсульту (ASA) – переглянули рекомендації щодо ведення хворих на гострий інсульт з урахуванням результатів нових досліджень та реєстрів, які накопилися за останні 5 років. Суттєві зміни та доповнення внесені до розділів з організації маршруту пацієнтів, нейровізуалізації, лікування методом тромболізу, механічної тромбектомії, вторинної профілактики інсульту. Незмінною залишається концепція «час – це мозок», згідно з якою реагування медичних служб на випадки гострого неврологічного дефіциту має бути швидким і пріоритетним. До вашої уваги представлено огляд оновлених рекомендацій, підготовлений за матеріалом W.J. Powers et al., що був опублікований у виданні *Stroke* (2018; 49 (3): 46-110).

Слід зазначити, що рекомендації впорядковані в оновленому форматі, якщо порівнювати з попереднім документом. Нові або змінені рекомендації супроводжуються стислими коментарями щодо причин внесення змін. Використовується наочна кольорова схема сили доказовості та класу рекомендацій Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2015 р.

Як і раніше, експерти AHA/ASA рекомендують, щоб хворі на гострий ішемічний інсульт (ГІІ) отримували медичну допомогу в спеціалізованих інсультних відділеннях (центрах), де здійснюється етап реабілітації. Значного прориву в медикаментозному лікуванні інсульту не відбулося. Тромболізис шляхом внутрішньовенного (в/в) введення альтеплази в часовому вікні до 3 (з меншою силою доказовості) або 4,5 год після появи неврологічної симптоматики залишається стандартним методом патогенетичної терапії. Тож значна кількість нових та переглянутих рекомендацій стосуються організаційних заходів, спрямованих на підвищення доступу пацієнтів до цього виду лікування та поліпшення кваліфікаційного рівня фахівців.

Зокрема, в розділі щодо роботи служб невідкладної медичної допомоги уточнено рекомендацію пріоритетного I класу (наполегливо рекомендовано): пацієнти, що пройшли скринінг на інсульт при виклику «швидкої допомоги» та/або в яких є підозра на його розвиток, повинні бути чимдужче транспортовані до найближчого медичного закладу, що здатний забезпечити в/в введення альтеплази.

Нова рекомендація: в лікувальному закладі може бути доцільно запровадити вторинну часову мету 45 хв «від дверей до голки» для $\geq 50\%$ пацієнтів із ГІІ, які підлягають терапії методом в/в тромболізу.

Стандартна рекомендація I класу, яка перейшла з керівництва 2013 р., встановлює первинну часову мету 60 хв для $\geq 50\%$ пацієнтів. Тобто принаймні в кожного другого хворого, щодо якого прийняте рішення про проведення тромболітичної терапії, введення альтеплази слід розпочинати в часовому проміжку до 1 год від моменту надходження до стаціонара. Підставою рекомендувати медичним закладам звуження часових меж стали результати когортного дослідження, в якому були проаналізовані дані 888 лікарень інсультної мережі та майже 17 тис. хворих, які підлягали тромболізу. Медіана часу «від дверей до голки» становила 56 хв (міжквартильний розмах – 42-75 хв), при цьому близько 30% пацієнтів отримали болюс тромболітика в межах 45 хв після прибуття до лікарні (Xian et al., 2017).

Багатокомпонентні ініціативи з підвищення якості, що включають навчання персоналу відділу невідкладної допомоги та міждисциплінарних команд із доступом до неврологічної експертизи, рекомендовані для безпечного підвищення ефективності засосування в/в тромболізу. В медичних закладах, які не мають у штаті фахівця з лікування інсульту, заохочується використання можливостей телемедицини й телефонних консультацій для безпечного проведення тромболізу під керівництвом досвідчених фахівців із центрів вищого рівня.

Підкреслено та уточнено рекомендацію I класу щодо використання рейтингових шкал тяжкості інсульту, переважно міжнародної шкали Національного інституту здоров'я (NIHSS). Стандартизований інструмент дозволяє кількісно оцінити неврологічний дефіцит, поліпшує комунікацію між лікарями, допомагає виокремити пацієнтів, яким показаний тромболізис, що мають підвищений ризик ускладнень інсульту, об'єктивізує зміни клінічного статусу під впливом лікування.

Нейровізуалізація

Суттєво розширений розділ рекомендацій, присвячений візуалізаційним методам дослідження – комп'ютерній (КТ) та магнітно-резонансній томографії (МРТ). Залишається в силі основна рекомендація I класу: всім пацієнтам із підозрою на гострий інсульт слід виконувати візуалізаційне дослідження головного мозку після прибуття до лікарні. У більшості випадків КТ без контрастного підсилення надає необхідну інформацію для прийняття рішень стосовно ведення хворого.

Для практики залишається актуальним питання про переваги того чи іншого методу візуалізації – КТ чи МРТ. Економічна доцільність діагностичного методу визначається тим, чи може він надати інформацію для зміни терапії, яка здатна вплинути на результати. Хоча МРТ у режимі дифузійно-зважених зображень чутливіша, ніж КТ у діагностиці ГІІ, її рутинне використання у всіх пацієнтів американські експерти визнають економічно нераціональним. Доцільність КТ обґрунтовується тим, що цей метод дозволяє виявити внутрішньочерепний крововилив і уникнути анти-тромботичної терапії у таких хворих, що убезпечує їх від фатальної загрози. Стосовно МРТ наразі недостатньо даних, щоб встановити, які пацієнти можуть отримати користь від цього дослідження.

Нова рекомендація I класу: внутрішньолікарняні маршрути хворих слід організувати таким чином, щоб мати змогу провести візуалізаційне дослідження мозку в межах 20 хв після прибуття до відділення невідкладної допомоги принаймні у 50% пацієнтів, які можуть бути кандидатами на тромболізис альтеплазою та/або механічну тромбектомію.

У коментарі експерти нагадують, що успіх і тромболітичної терапії, і механічної тромбектомії залежить від часу: чим раніше розпочате лікування у межах «вікна терапевтичних можливостей», тим більшою є користь у вигляді поліпшення функціональних наслідків. Візуалізація мозку для виключення внутрішньочерепного крововиливу рекомендована як обов'язкове початкове обстеження пацієнтів, що є потенційними кандидатами на вказані методи лікування. Скорочення проміжку часу від прибуття у відділення невідкладної допомоги до проведення візуалізаційного дослідження дозволяє раніше розпочати терапію. Крім того, можливість звуження цих часових меж вже доведено практично: випробування показали, що середнього часу «від дверей до візуалізації» ≤ 20 хв можна досягти у лікарнях різного рівня (Aghaebrahim et al., 2017; Messe et al., 2016; Zaidi et al., 2017).

Нова рекомендація: гіперденсний сигнал від середньої мозкової артерії не слід розцінювати як показник відмови від проведення тромболізу альтеплазою, якщо пацієнт підходить за іншими критеріями. Аналіз даних рандомізованих контрольованих досліджень в/в введення альтеплази для лікування гострого інсульту (NINDS¹, IST-3²) не виявив статистично значущого негативного впливу гіперденсного КТ-сигналу від середньої мозкової артерії на результати лікування (Qureshi et al., 2006; Mair et al., 2016).

Нова рекомендація: рутинне використання МРТ для виключення церебральних мікрокрововиливів перед внутрішньовенним введенням альтеплази не рекомендоване.

Проведення мультимодальної КТ або МРТ, включно із режимом перфузійних зображень, не має затримувати початок тромболітичної терапії.

Загальне підтримуюче лікування

Без змін залишаються рекомендації щодо ключових реанімаційних заходів та базисного лікування при гострому інсульті: забезпечення прохідності дихальних шляхів, респіраторна підтримка, киснева терапія при сатурації крові менш ніж 94%, обов'язкова корекція гіпертермії та гіперглікемії.

Нова рекомендація класу I: гіпотензія та гіповолемія мають бути відкореговані, щоб підтримати системну перфузію на достатньому рівні для функціонування органів.

Проте експерти зазначають, що оптимальний рівень артеріального тиску (АТ) для пацієнтів із гострим інсультом не встановлено. Одні обсерваційні дослідження показали зв'язок між низьким АТ і гіршими результатами лікування, інші ж його не підтвердили. Не проводилося випробувань, присвячених терапії гіпотензії у хворих на інсульт. За даними систематичного огляду та метааналізу 12 досліджень, ефективність колоїдних і кристалоїдних розчинів виявилася порівнянною за ймовірністю настання смерті або інвалідизації пацієнтів. Немає даних, які б обґрунтовували об'єми та тривалість парентерального введення розчинів для корекції гіповолемії.

Із настанови 2013 р. перейшла рекомендація щодо артеріальної гіпертензії (АГ): пацієнти з підвищеним АТ, які підходять як кандидати на тромболітичну терапію, мають отримати лікування, спрямоване на зниження АТ до рівнів систолічного АТ < 185 та діастолічного АТ < 110 мм рт. ст. до початку введення альтеплази.

Нова рекомендація: у пацієнтів із ГІІ раннє лікування АГ показане, якщо це необхідно з огляду на супутні стани (наприклад, гострий коронарний синдром, гостра серцева недостатність, дисекція аорти, посттромболітичний внутрішньочерепний крововилив, преєклампсія/еклампсія).

Зниження АТ на 15% від вихідного, ймовірно, безпечне. У коментарі експерти нагадують, що надмірне зниження АТ інколи може погіршувати церебральну ішемію. Ідеальним у таких ситуаціях є індивідуалізований підхід. Проте загалом зниження АТ на 15% є раціональною початковою метою лікування.

Нова рекомендація: у пацієнтів з АТ $\geq 220/120$ мм рт. ст., які не отримували альтеплазу в/в або ендovasкулярне лікування і не мають коморбідних станів, а також потребують ургентної антигіпертензивної терапії, переваги від початку або продовження лікування АГ протягом перших 48-72 год не з'ясовані.

¹ Дослідження Національного інституту інсульту та неврологічних розладів США tPA – рекомбінантного активатора плазміногену тканинного типу.

² Third International Stroke Trial – міжнародне рандомізоване випробування ефективності в/в введення tPA.

Початок на попередній стор.

Може бути доцільним знижувати АТ на 15% протягом перших 24 год після появи симптомів інсульту. Пацієнти з АГ тяжкого ступеня ($\geq 220/120$ мм рт. ст.) виключалися із клінічних досліджень, в яких вивчали антигіпертензивну терапію після інсульту. Зниження АТ традиційно рекомендоване у таких випадках, проте користь спеціально не аналізували.

До переліку рекомендованих антигіпертензивних препаратів для використання у пацієнтів із ГП увійшли здебільшого інфузійні β -блокатори та антагоністи кальцію: лабеталол, нікардипін, клевідіпін, а також гідралазин та еналаприлат, проте допускається індивідуалізація терапії відповідно до коморбідних станів та інших клінічних ситуацій.

Тромболітична терапія

Без змін залишилися рекомендації щодо застосування тромболітизму альтеплазою: препарат вводять в/в із розрахунку 0,9 мг/кг маси тіла хворого (максимальна доза — 90 мг) протягом 60 хв. Перші 10% дози слід ввести болюсом упродовж 1 хв. Вікно терапевтичних можливостей для альтеплази — до 3 (рівень доказовості А) або 4,5 год (рівень доказовості В) після появи симптомів ішемічного інсульту. При розв'язанні питання про проведення тромболітизму лікарі мають керуватися переліком критеріїв та протипоказань до в/в застосування альтеплази.

Нова рекомендація: у пацієнтів із легким інсультом, які підходять за іншими критеріями, проведення тромболітизму альтеплазою в межах терапевтичного вікна 3-4,5 год може бути доцільним. При цьому слід оцінити співвідношення потенційної користі та ризику.

У дослідженні ECASS III не було встановлено суттєвих відмінностей між ефективністю або безпекою тромболітизму в підгрупах пацієнтів за вихідною тяжкістю інсульту: від 0 до 9, 10-19 та >20 балів за шкалою NIHSS. Пацієнти з мінімальним неврологічним дефіцитом не включалися у дослідження. Лише 128 хворих з оцінкою за шкалою NIHSS від 0 до 5 балів брали у ньому участь, але їхні дані не аналізувалися окремо. За даними міжнародного реєстру випадків тромболітизму SITS-ISTR, хороші функціональні результати (оцінка 0-1 за модифікованою шкалою Ренкіна через три місяці) без підвищення ризику внутрішньочерепних крововиливів спостерігалися, зокрема, у пацієнтів із легким інсультом, яких лікували в межах до 3 або до 4,5 год після появи симптомів. Схожі дані стосовно осіб із легким інсультом були отримані в реєстрі GWTG, тож експерти вирішили включити категорію пацієнтів із легким інсультом до рекомендацій.

Ще одна нова рекомендація цього розділу стосується проведення тромболітизму в пацієнтів із нейровізуалізаційними ознаками мікрокрововиливів. У хворих із невеликою кількістю (1-10) за даними МРТ, які підходять за іншими критеріями, виконання тромболітизму альтеплазою є доцільним. В осіб із великою кількістю (>10) мозкових мікрокрововиливів за даними МРТ, які підходять за іншими критеріями, внутрішньовенне введення альтеплази може підвищувати ризик внутрішньочерепного крововиливів, а користь від лікування не встановлено. Тромболітизм альтеплазою не слід застосовувати в пацієнтів, які отримували низькомолекулярні гепарини в лікувальних дозах у попередні 24 год.

Нова рекомендація: ризик антитромботичної терапії протягом перших 24 год після проведення тромболітичної терапії (з наступним ендovasкулярним лікуванням або без нього) не встановлено.

Застосування антитромботичного лікування можна розглядати за наявності супутніх станів, щодо яких відома його користь, або якщо без призначення пацієнт підлягає значному ризику.

Ретроспективний аналіз даних пацієнтів з ішемічним інсультом, які послідовно перебували до інсультного центру в м. Сеул (Південна Корея), не виявив підвищення ризику геморагічних ускладнень при ранньому початку антиагрегантної або антикоагулянтної терапії (протягом першої доби) після тромболітизму альтеплазою порівняно з пізнішим початком (Jeong et al., 2016). Однак у коментарі зазначається, що це дослідження має ризики систематичних помилок включення пацієнтів.

Нова рекомендація: щодо введення тенектеплази в дозі 0,4 мг/кг єдиним в/в болюсом, не підтверджено переваг або порівнянності з введенням альтеплази, але тенектеплаза може розглядатися як альтернатива альтеплазі у пацієнтів із мінімальним неврологічним дефіцитом і без масивної інтракраніальної оклюзії.

Тенектеплаза порівнювалася з альтеплазою в межах терапевтичного вікна до 6 год після появи симптомів інсульту в трьох дослідженнях фази II і одному — фази III, які були сплановані для виявлення переваг над альтеплазою. Тенектеплаза виявилася досить безпечною, але не вдалося встановити, чи дійсно вона так само або більш ефективна, ніж альтеплаза.

У наймасштабнішому випробуванні NOR-TEST за участю 1100 пацієнтів тенектеплаза в дозі 0,4 мг/кг не виявилася більш ефективною, ніж альтеплаза, але було продемонстровано порівнянні профілі безпеки та ефективності. В цьому дослідженні брали участь переважно пацієнти з мінімальним неврологічним дефіцитом (медіана оцінки за NIHSS — 4 бали) та без оклюзії великих внутрішньочерепних артерій (Logallo et al., 2017). Слід зауважити, що, на відміну від тривалої інфузії альтеплази, тенектеплазу вводять одномоментно.

Механічна тромбектомія

Цей порівняно новий метод ендovasкулярного лікування гострого інсульту, попри високу вартість, технічні труднощі та складну історію клінічних випробувань, продовжує розвиватися. В нових рекомендаціях йому присвячено цілий розділ. Але на перше місце поставлена рекомендація, яка не залишає сумнівів у тому, що є стандартом терапії.

Рекомендація: пацієнти, що підходять як кандидати на тромболізис альтеплазою, повинні її отримати, навіть якщо планується проведення механічного видалення тромбу мозкової артерії (клас рекомендації I, сила доказовості А).

З іншого боку, тромбектомію рекомендовано проводити якнайшвидше, не очікуючи клінічної відповіді на тромболітичну терапію.

Ця рекомендація обґрунтована численними доказами із програми вивчення ендovasкулярного лікування інсульту HERMES, яка включала п'ять досліджень і показала, що функціональні наслідки лікування, так само як і при тромболізісі, обернено пропорційно залежать від часу з моменту появи перших симптомів ГП до відновлення кровотоку в ураженій мозковій артерії. Кандидати на механічну тромбектомію із застосуванням стент-ретриверів мають відповідати таким критеріям:

- пацієнти з доінсультною оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна від 0 до 1;
- інсульт викликаний оклюзією внутрішньої сонної артерії або в сегменті М1 середньої мозкової артерії;
- вік ≥ 18 років;
- тяжкість інсульту за шкалою NIHSS ≥ 6 ;
- оцінка за шкалою ASPECTS (програма Alberta для оцінки ранніх КТ-змін при інсульті головного мозку) ≥ 6 ;
- лікування може бути розпочате в межах 6 год після появи симптомів.

Перелічені критерії застосовувалися у клінічних дослідженнях, які довели ефективність ендovasкулярного лікування і тому мають клас рекомендації I та рівень доказовості А. При невиконанні деяких із перелічених умов (наприклад, оцінка за ASPECTS <6 або за шкалою NIHSS <6 , оклюзія внутрішньої сонної артерії чи в інших судинних басейнах) механічну тромбектомію також можна розглядати в індивідуальних випадках, але її наслідки не вивчені в рандомізованих дослідженнях.

Як пристрої першої лінії для механічної тромбектомії рекомендовано використовувати стент-ретривери, оскільки доведено їхні переваги над такими типу MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) та іншими приладами для ендovasкулярних втручань.

Антитромбоцитарна терапія

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) залишається найдешевшим та найбільш масовим засобом для поліпшення прогнозу в ранні терміни після ГП. Без змін із керівництва 2013 р. перейшла рекомендація призначати АСК протягом 24-48 год після появи симптомів інсульту.

У тих пацієнтів, які отримали тромболітичну терапію альтеплазою, призначення першої дози АСК (300 мг) рекомендовано відстрочувати до 24 год, але можна розпочинати одразу за наявності супутніх станів, які без антиагрегантного лікування несуть значний ризик для пацієнта.

Нова рекомендація: у пацієнтів із малим інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК + клопідогрель) протягом 21 дня, розпочата в перші 24 год, може бути корисною для ранньої вторинної профілактики інсульту в період до 90 днів після появи симптомів.

Рекомендація базується на аналізі результатів рандомізованого дослідження CHANCE, в якому подвійна терапія (АСК + клопідогрель) на 32% ефективніше запобігала повторним інсультам у перші 3 міс, ніж застосування лише АСК. У випробуванні брали участь пацієнти з легкими інсультами (≤ 3 бали за шкалою NIHSS) та транзиторними ішемічними атаками.

Антикоагулянти та гемоциліція

Як і раніше, швидка антикоагуляція з метою профілактики раннього повторного інсульту, зменшення неврологічного дефіциту або поліпшення функціональних наслідків у хворих після ГП не рекомендована.

Ще одне підтвердження на користь цієї рекомендації, що перейшла без змін із керівництва 2013 р., надали два метааналізи, за результатами яких ургентна антикоагулянтна терапія не забезпечувала жодних переваг (Whiteley et al., 2013; Sandercock et al., 2015).

Скринінг на дисфагію та харчування

До базових рекомендацій із догляду за пацієнтами з інсультом, як і раніше, належить перевірка хворого на дисфагію. Надано нові рекомендації з харчування: ентральне слід розпочинати протягом семи днів після госпіталізації. Особам із дисфагією раціонально розпочинати годування через назогастральний зонд у ранній післяінсультний період (перші 7 днів), а пацієнтам із довшим передбачуваним часом труднощів із ковтанням ($>2-3$ тижнів) рекомендовано встановлювати гастростому.

Дослідження FOOD, проведене на базі 131 лікарні у 18 країнах, показало, що збалансоване харчування хворих на інсульт асоціюється з абсолютним зменшення смертності на 0,7%, а раннє зондове харчування знижує ризик смерті на 5,8%.

Нова рекомендація стосується впровадження заходів гігієни порожнини рота у пацієнтів з інсультом.

На думку експертів, це допоможе знизити ризик розвитку післяінсультної аспіраційної пневмонії. R.T. Sorensen et al. (2013) показали, що стандартизований скринінг на дисфагію, дієта та гігієна порожнини рота (полоскання антибактеріальним розчином, що містить хлоргексидин) знижували ризик розвитку пневмонії (7% проти 28%) порівняно із групою історичного контролю.

Профілактика тромбозу глибоких вен

Застосування еластичних компресійних панчіх у пацієнтів із гострим інсультом не рекомендоване. У знерухомлених інсультних хворих без протипоказань інтермітуюча пневматична компресія нижніх кінцівок додатково до рутинних заходів (АСК та гідратація) доцільна для застосування з метою зниження ризику тромбозу глибоких вен.

Користь гепарину в профілактичних дозах (нефракціонованого або низькомолекулярного) у знерухомлених пацієнтів із ГП не встановлено. Щодо застосування профілактичної антикоагулянтної терапії зазначено, що немає даних про доведені переваги низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах перед нефракціонованим у профілактичній дозі. Низькомолекулярні гепарини зручніші у використанні, але дорожчі за звичайний. Слід пам'ятати, що профілактики тромбозу можна досягти ціною підвищення ризику кровотеч, зокрема внутрішньочерепних крововиливів.

Підготував **Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа читайте на сайті <http://stroke.ahajournals.org>

CHA₂DS₂-VASc

Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Сумма баллов	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Категория риска	Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендованная антитромботическая терапия
1 «крупный» или ≥2 клинически значимых «некрупных» факторов риска	≥2	Антагонист витамина К (например, варфарин) с целевым МНО 2,5 (2,0-3,0)
1 клинически значимый «некрупный» фактор риска	1	Пероральный антикоагулянт (предпочтительно) или аспирин в дозе 75-325 мг/сут
Нет факторов риска	0	Аспирин по 75-325 мг/сут или отсутствие антитромботической терапии (предпочтительно)

CHADS₂

Шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	1
Сахарный диабет	1
Умеренное или тяжелое снижение сократимости ЛЖ / недавние симптомы сердечной недостаточности	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Сумма баллов	Ожидаемая частота инсультов за год (в среднем и 95% ДИ)
0	1,9 (1,2-3,0)%
1	2,8 (2,0-3,8)%
2	4,0 (3,1-5,1)%
3	5,9 (4,6-7,3)%
4	8,5 (6,3-11,1)%
5	12,5 (8,2-17,5)%
6	18,2 (10,5-27,4)%

Примечания: ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, МНО – международное нормализованное отношение, ДИ – доверительный интервал.

Индекс активностей повседневной жизни Бартел

Индекс Бартел (Barthel ADL Index) отражает реальные, а не предполагаемые действия пациента (не то, как бы он мог выполнять те или иные функции). Основной целью оценки является необходимость установить степень независимости клиента от любой помощи, физической или вербальной, как бы она ни была незначительна, а также какими бы причинами ни вызывалась.

Необходимость присмотра означает, что пациент не относится к категории тех, кто не нуждается в помощи. Категория «независимый» допускает использование 20 вспомогательных средств. Средние категории означают, что клиент прилагает более 50% необходимых для выполнения той или иной функции усилий.

Прямое тестирование не требуется. Это может быть расспрос пациента, его друзей/родственников, ухаживающего персонала и др. Обычно оценивается функционирование клиента в период 24-48 часов, однако иногда обоснован и более продолжительный отрезок времени.

Контролирование дефекации

- 0 – недержание (или нуждается в применении клизмы, которую ставит ухаживающее лицо);
- 5 – случайные инциденты (не чаще одного раза в неделю) либо требуется помощь при использовании клизмы, свеч;
- 10 – полное контролирование дефекации, при необходимости может использовать клизму или свечи, не нуждается в помощи.

Контролирование мочеиспускания

- 0 – недержание или используется катетер, управлять которым самостоятельно клиент не может;
- 5 – случайные инциденты (максимум один раз за 24 часа);
- 10 – полное контролирование мочеиспускания (в том числе те случаи катетеризации мочевого пузыря, когда клиент самостоятельно управляется с катетером).

Персональная гигиена (чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причесывание, бритье, мывание)

- 0 – нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены;
- 5 – независим при мывании, причесывании, чистке зубов, бритье (приборы для этого обеспечиваются).

Посещение туалета (перемещение по комнате, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета)

- 0 – полностью зависим от помощи окружающих;
- 5 – нуждается в некоторой помощи, однако часть действий, в том числе гигиенические процедуры, может выполнять самостоятельно;
- 10 – не нуждается в помощи (при перемещениях, снятии и надевании одежды, выполнении гигиенических процедур).

Прием пищи

- 0 – полностью зависим от помощи окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью);

- 5 – частично нуждается в помощи, например, при нарезании продуктов, намазывании масла на хлеб и т.д., при этом принимает пищу самостоятельно;
- 10 – не нуждается в помощи (способен есть любую нормальную пищу, не только мягкую; самостоятельно пользуется всеми необходимыми столовыми приборами; пища готовится и сервируется другими лицами, но не нарезается).

Перемещение (с кровати на стул и обратно)

- 0 – перемещение невозможно, не способен сидеть (удерживать равновесие), для поднятия с постели требуется помощь двух человек;
- 5 – при вставании с постели требуется значительная физическая помощь (одного сильного/обученного или двух обычных лиц), может самостоятельно сидеть в постели;
- 10 – при вставании с постели требуется незначительная помощь (физическая, одного лица) или присмотр, вербальная помощь;
- 15 – не нуждается в помощи.

Мобильность (перемещения в пределах дома/палаты и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства)

- 0 – не способен к передвижению;
- 5 – может передвигаться с помощью инвалидной коляски, в том числе огибать углы и пользоваться дверями;
- 10 – может ходить с помощью одного лица (физическая поддержка либо присмотр и моральная поддержка);
- 15 – не нуждается в помощи (но может использовать вспомогательные средства, например, трость).

Одевание

- 0 – полностью зависим от помощи окружающих;
- 5 – частично нуждается в помощи (например, при застегивании пуговиц, кнопок и т.д.), но более половины действий выполняет самостоятельно, некоторые виды одежды может надевать полностью самостоятельно, затрачивая на это разумное количество времени;
- 10 – не нуждается в помощи, в том числе при застегивании пуговиц, кнопок, завязывании шнурков и т.д., может выбирать и надевать любую одежду.

Подъем по лестнице

- 0 – не способен подниматься по лестнице, даже с поддержкой;
- 5 – нуждается в присмотре или физической поддержке;
- 10 – не нуждается в помощи (может использовать вспомогательные средства).

Прием ванны

- 0 – принимает ванну (входит и выходит из нее, моется) без посторонней помощи и присмотра или моется под душем, не требуя присмотра и помощи;
- 5 – нуждается в помощи.

Примечание: Адаптировано по F. Mahoney, D. Barthel, 1965; C. Granger et al., 1979; D. Wade, 1992.

Оценка состояния по шкале Рэнкина (mRS)

Балл	Описание состояния
0	Нет симптомов
1	Отсутствие значимых нарушений жизнедеятельности несмотря на имеющиеся симптомы заболевания; пациент способен выполнять свои обычные повседневные обязанности
2	Легкое нарушение функций жизнедеятельности; пациент неспособен выполнять ряд своих прежних обязанностей, но может еще справляться со своими делами без посторонней помощи
3	Нарушение жизнедеятельности, умеренное по своей выраженности. Нуждается в некоторой помощи со стороны, но передвигается пешком (прогуливается) без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение проявлений жизнедеятельности. Невозможность передвигаться самостоятельно (без помощи другого человека). Пациент не способен справляться со своими естественными потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности. Пациент прикован к постели. Имеется недержание кала и мочи. Нуждается в постоянном внимании, помощи и уходе
Примечание: Адаптировано по UK-TA Study-Group, 1988.	

Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS)

Название	Определение значений баллов шкалы
1a. Исследователь должен выставить соответствующий балл, даже если оценка затруднена вследствие наличия интубационной трубки, оротрахеальной травмы, повязки, языкового барьера. Три балла выставляется только в том случае, если в ответ на болевой стимул у пациента не возникает двигательных реакций (исключение – защитные знаки). Задайте пациенту два или три общих вопроса касательно обстоятельств его поступления в стационар. Основываясь на полученных ответах, оцените результаты. Помните, что не следует помогать пациенту	
1a. Сознание: уровень бодрствования	0 – ясное 1 – оглушение (заторможен, сонлив, но реагирует даже на незначительный стимул – команду, вопрос) 2 – сопор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту) 3 – кома (речевому контакту недоступен, отвечает на раздражения лишь рефлекторными двигательными или вегетативными реакциями)
1b. Спросить у пациента: «Какой сейчас месяц? Сколько вам лет?» Близкие, но неверные ответы не засчитываются. Пациенты с афазией и/или снижением уровня бодрствования, которые не могут правильно ответить на два поставленных вопроса, получают 2 балла. Пациенты, которые не могут говорить вследствие эндотрахеальной интубации, оротрахеальной травмы, тяжелой дизартрии, ввиду языкового барьера либо по другим причинам (кроме афазии) получают 1 балл. Засчитывается только первая попытка, не допускаются вербальная и невербальная помощь со стороны врача	
1b. Сознание: вопросы подразумевают ответ больного какой нынче месяц, год и свой возраст	0 – правильные ответы на оба вопроса 1 – правильный ответ на один вопрос 2 – неправильные ответы на оба вопроса
1с. Необходимо попросить пациента закрыть и открыть глаза, сжать кисть непаретичной руки в кулак, а затем разжать. Если для оценки данного пункта не может быть использована рука пациента, то можно заменить данную команду другой. Если пациент не может понять команды, то задание может быть ему продемонстрировано. Пациенты с травмой, ампутацией или другим физическим дефектом должны быть оценены при помощи одной шаговой команды. Засчитывается только первая попытка. Вопросы задаются только один раз	
1с. Сознание: выполнение инструкций (больного просят закрыть и открыть глаза, сжать пальцы в кулак и разжать)	0 – выполняет обе команды правильно 1 – выполняет одну команду правильно 2 – обе команды выполняет неправильно
2. Учитываются только горизонтальные движения глазных яблок. Оцениваются самостоятельные или рефлекторные (окулоцефалический рефлекс) движения глазных яблок. Проведение калорического теста не допускается. Если у пациента имеется содружественное отведение глазных яблок, которое он может преодолеть самостоятельно либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса, выставляется 1 балл. В случае наличия у пациента изолированного пареза мышц глазного яблока, иннервируемых III, IV или VI парами черепных нервов, выставляется 1 балл. Движения глазных яблок должны исследоваться у всех больных, в том числе у лиц с афазией. Пациенты с травмой глазного яблока, повязкой, предшествующей слепотой или другими расстройствами остроты или полей зрения должны быть обследованы при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса. С целью выявления частичного пареза взора рекомендуется установить зрительный контакт со стороны пациента и походить относительно него из стороны в сторону	
2. Движения глазных яблок (слежение за движением пальца)	0 – норма 1 – частичный паралич взора (но нет фиксированной девиации глазных яблок) 2 – фиксированная девиация глазных яблок
3. Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются отдельно. При необходимости может использоваться счет пальцев или внезапное появление в поле зрения пациента зрительного стимула (палец исследователя). Во время проведения тестирования пациент должен смотреть в лицо исследователю, однако, если он следит за движением пальцев, это может оцениваться как нормальная положительная реакция. При наличии односторонней слепоты или энуклеации, поля зрения оценивают в здоровом глазу. При наличии четко очерченного выпадения поля зрения в виде верхне- или нижне-квадрантной гемианопсии выставляется 1 балл. В случае слепоты пациента по каким-либо другим причинам ставится 3 балла. Также должна быть выполнена синхронная двусторонняя стимуляция. Если в результате выявляются различия (уменьшение поля зрения в сторону больного глаза), выставляется 1 балл, и результаты теста используются для ответа на вопрос № 11. Два балла соответствуют случаям полной гемианопсии, а наличие какого-либо частичного нарушения поля зрения, включая квадрантную гемианопсию, соответствует 1 баллу	
3. Поля зрения (исследуют с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон)	0 – нет нарушений 1 – частичная гемианопсия 2 – полная гемианопсия
4. Используя вербальные и невербальные приемы, попросите пациента показать зубы, поднять брови, закрыть глаза, зажмурить глаза. Допускается демонстрация данных команд врачом. Оцените симметричность болевой гримасы в ответ на болевой стимул у пациентов, которые не могут Вас понять. В случае наличия повязки на лице, оротрахеальной интубации или других барьеров они должны быть удалены (насколько это возможно) на время оценки	
4. Лицевая мускулатура	0 – нет 1 – легкий (асимметрия) 2 – умеренно выраженный (полный или почти полный паралич нижней группы мимических мышц) 3 – полный (отсутствие движений в верхней и нижней группах химических мышц)
5a. Конечности больного необходимо установить в следующем положении: вытянуть руки (ладонями вниз) под углом 90° (если пациент сидит) или 45° (если пациент лежит на спине). Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной руки. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у лиц с афазией. Не допускается нанесение болевых стимулов. В случае ампутации конечности или поражения плечевого сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до десяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы больной это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента	
5a. Движения в руке на стороне пареза. Руку просят удержать в течение 10 с в положении 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и в положении сгибания 45°, если он лежит	0 – рука не опускается 1 – больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться 2 – рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести 3 – рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести 4 – нет активных движений

Название	Определение значений баллов шкалы
5b. Конечности устанавливаются в соответствующее положение: под углом 30° в положении лежа на спине. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Нанесение болевых стимулов не допускается. Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной ноги. Только в случае ампутации конечности или повреждения тазобедренного сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до пяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы больной это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента	
5b. Движения в ноге на стороне пареза. Лежащего на спине больного просят удержать в течение 5 с согнутую в тазобедренном суставе ногу, поднятую под углом 30°	0 – нога в течение 5 секунд не опускается 1 – больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем она начинает опускаться 2 – нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести 3 – нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести 4 – нет активных движений
6. Оцениваются односторонние мозжечковые симптомы. Тест проводится с открытыми глазами. В случае наличия какого-либо дефекта зрения проведите тестирование в ненарушенном поле зрения. Атаксия будет отсутствовать у пациента, который не понимает, что от него требуется, или парализован. При повреждении суставов или ампутации конечности выставляется UN (untestable). Попросите больного выполнить пальце-носовую, пальце-пальцевую и пяточно-коленную пробы обеими конечностями. В случае слепоты необходимо исключить пальце-пальцевую пробу. Пациент с афазией часто будет способен выполнить тест нормально, если перед этим исследователь подвигает конечностью	
6. Атаксия в конечностях ПНП и ПКП (атаксия оценивается в баллах лишь в том случае, когда она непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируется буквой «Н»)	0 – нет 1 – имеется или в верхней, или в нижней конечности 2 – имеется и в верхней, и в нижней конечности
7. Учитывается только снижение чувствительности, обусловленное настоящим заболеванием. Исследователь должен подвергнуть тестированию как можно больше участков тела пациента (лицо; руки, кроме кистей; ноги, кроме стоп; туловище). У лиц в сопоре и/или с афазией выставляется 1 балл, у больных с инсультом в стволе мозга и билатеральным нарушением чувствительности – 2 балла. Если пациент не реагирует на внешние раздражители, и имеется тетраплегия, то выставляются 2 балла, также как при нарушении уровня сознания до комы.	
7. Чувствительность исследуется при помощи булавки, учитываются только нарушения	0 – норма 1 – незначительно снижена 2 – значительно снижена
8. Для выявления игнорирования (невнимания) достаточно информации, полученной в ходе выполнения предыдущих тестов. Если в силу тяжелого нарушения зрения у пациента одновременная двусторонняя визуальная стимуляция проведена быть не может, но реакция на кожные стимулы удовлетворительная, то его состояние оценивается как нормальное. Если у больного афазия, но по всем признакам он внимательно следит за голосом с двух сторон, то его состояние оценивается как нормальное. Наличие зрительного пространственного игнорирования, или анозогнозия, расценивается как патология. Поскольку патология оценивается в баллах только в случае ее наличия, данный пункт тестируется всегда. Комментарий: можно предположить, что при оценке этого пункта возможна значительная вариация мнений исследователей, поскольку все неврологи используют несколько различающиеся методы для тестирования игнорирования. Поэтому с целью повышения достоверности исследования проводите только двустороннюю одновременную стимуляцию на визуальные и тактильные стимулы. При одностороннем игнорировании стимулов обеих модальностей оценивайте невнимание как 2, а при одностороннем игнорировании стимула одной модальности – как 1. Если пациент в сознании, но демонстрирует какой-либо другой ярко выраженный тип игнорирования, оценивайте уровень невнимания как 1	
8. Игнорирование	0 – не игнорирует 1 – частично игнорирует зрительные, тактильные или слуховые раздражения 2 – полностью игнорирует раздражения более одной модальности
9. Если состояние больного оценивается как нормальное, он должен быть способен адекватно разговаривать, отвечая на просьбу исследователя прочесть что-либо или повторить слова из прилагаемого списка. В случае наблюдения у пациента признаков тяжелой афазии четкость артикуляции оценивается в процессе спонтанной речи. Только если пациент интубирован, или существует какое-либо другое физическое препятствие речи, выставляется оценка в 9 баллов, и исследователь должен предоставить четкое письменное объяснение причины невозможности оценить состояние больного. Не сообщайте пациенту причину проведения тестирования. Комментарий: для тестирования всех пациентов пользуйтесь предлагаемым списком слов и не сообщайте им, что вы проводите тест проверки ясности речи. Как правило, при неотчетливом произношении одного или нескольких слов такое состояние оценивается как нормальное. Ноль баллов выставляется пациентам, которые читают все слова внятно. Лица, страдающие афазией или те, кто не читает, оцениваются на основании качества спонтанной речи или повторения произносимых исследователем вслух слов. Два балла ставят тогда, когда пациента совершенно невозможно понять или тем, кто молчит	
9. Дизартрия	0 – нормальная артикуляция 1 – легкая или умеренная дизартрия (произносит невнятно некоторые слова) 2 – выраженная дизартрия (произносит слова почти неразумительно или хуже)
10. Афазия. Пациента просят описать прилагаемую картинку, перечислить изображенные на листе бумаги предметы и прочесть предложения из прилагаемого списка. В случае слепоты больной должен назвать предметы, взяв их в руку, повторить что-либо за исследователем или сказать что-то самостоятельно. Интубированного пациента следует просить отвечать письменно. Три балла выставляют только в том случае, если пациент не реагирует ни на одну команду и не отвечает на вопросы. Легкая форма афазии оценивается в 1 балл. Для правильного выбора между 1 и 2 баллами используйте предлагаемые материалы; предполагается, что пациент, пропустивший более 2/3 предлагаемых для этого предметов или выполнивший небольшое количество простых команд, получит 2 балла. В случае коматозного состояния выставляется 3 балла	
10. Афазия	0 – нет 1 – легкая или умеренная (ошибки в названии, парафазии) 2 – грубая 3 – тотальная

Стандартизированное скрининговое тестирование функции глотания

Прежде чем проводить тестирование, заполните этот лист (в течение первых трех часов с момента поступления пациента в стационар)

Ф. И. О. _____ Отделение _____ Палата _____

1. Пациент бодрствует или может быть разбужен? Реагирует на обращение?

☐ ДА ☐ НЕТ
2. Может ли пациент быть посажен? Может ли сидя контролировать положение головы?

☐ ДА ☐ НЕТ
3. Может ли пациент покашливать, если его попросить об этом?

☐ ДА ☐ НЕТ
4. Может ли пациент контролировать слюну: вовремя проглатывать, не допускать истечение слюны изо рта?

☐ ДА ☐ НЕТ
5. Может ли пациент облизать губы?

☐ ДА ☐ НЕТ
6. Может ли пациент свободно дышать?

☐ ДА ☐ НЕТ

Если ответы на 3-6 вопросы «ДА» — переходите к тестированию

Если на любой из вопросов вы ответили «НЕТ» — обратитесь за консультацией к специалисту по глотанию

7. Голос пациента влажный или хриплый?

☐ ДА — обратитесь к специалисту по глотанию ☐ НЕТ — приступайте к тестированию

Если сомневаетесь, обсудите со специалистом по глотанию и/или врачом

Лист заполнил(-а): _____

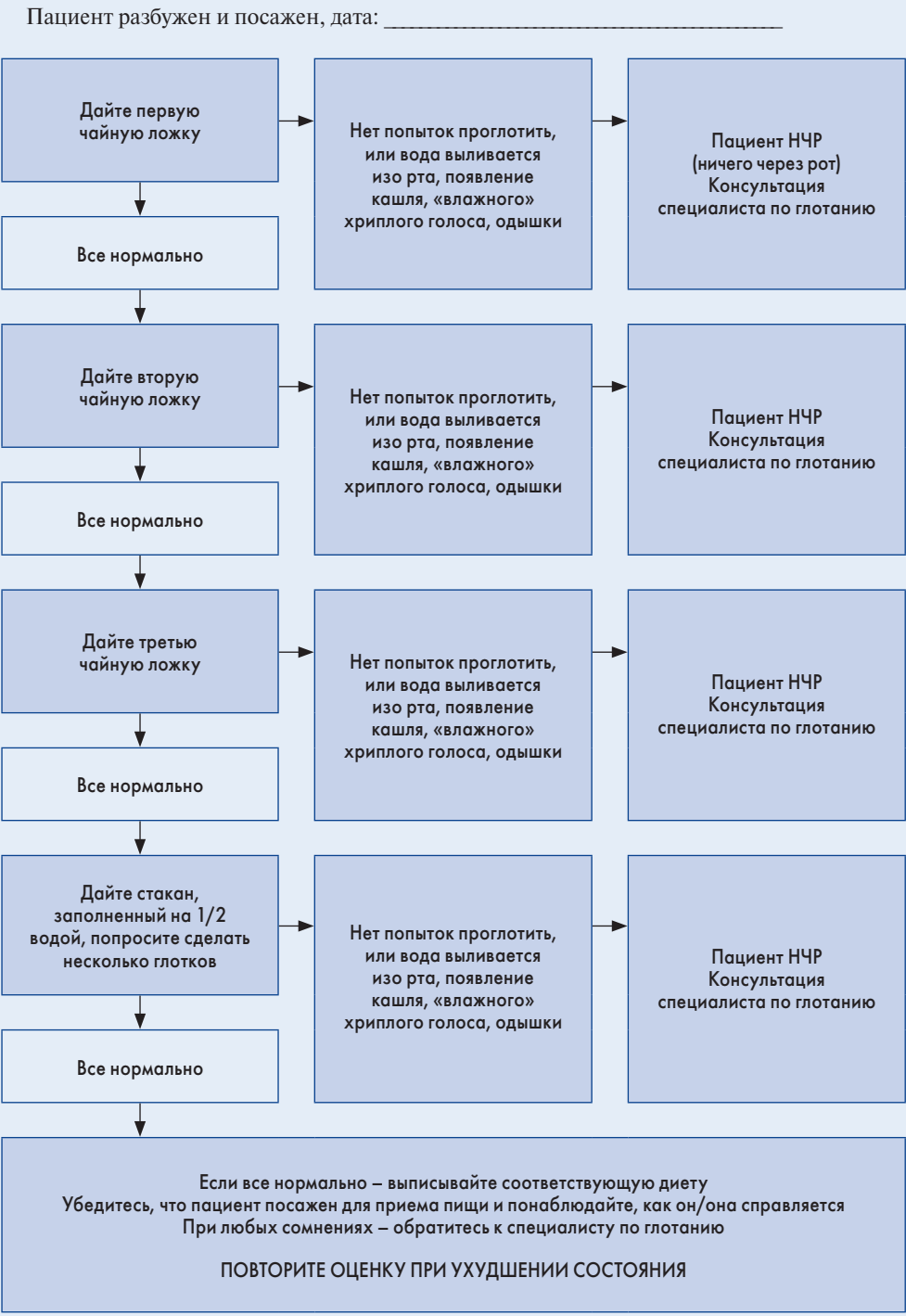
Дата: «____» _____ 20____ Время: часов _____ минут _____

Подпись: _____ Фамилия _____

Шкала комы Глазго (GCS)

Действие	Оценка
Открытие глаз	
Нет	1 – даже при давлении на супраорбитальную область
На боль	2 – боль при давлении на грудину/конечность / супраорбитальную область
На речь	3 – неспецифический ответ, не обязательно на команду
Спонтанное	4 – глаза открыты, не обязательно сознательно
Двигательные реакции	
Нет	1 – на любую боль конечности остаются неподвижными
Разгибательные	2 – плечо приведено, плечо и предплечье ротированы внутрь
Патологические сгиба тельные	3 – отдергивание или принятие гемиплегической позы
Отдергивание	4 – отдергивание руки и отведение плеча в ответ на боль
Локация боли на супраорбитальную область/ грудь	5 – рука тянется, чтобы убрать давление
Выполнение команд	6 – выполняет простые команды
Речевые реакции	
Нет	1 – никакой вербализации любого типа
Нечленораздельные	2 – стоны/вздохи, речи нет
Неадекватные	3 – членораздельно, нет последовательных предложений
Спутанные	4 – доступен речевому контакту, но речь спутанна, дезориентирована
Ориентированные	5 – доступен речевому контакту, ориентирован
Итого (3-15):	
Примечание: Адаптировано по G. Teasdale, B. Jennett, 1974.	

Скрининговое тестирование глотания



Скрининговое тестирование произвел: _____

Модифицированная шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте (mTICI)

Балл	Определение
0	Отсутствие перфузии
1	Антеградная реперфузия дистальнее места первоначальной окклюзии с ограниченным заполнением дистальных ветвей с небольшой или медленной дистальной реперфузией
2a	Антеградная реперфузия менее чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви средней мозговой артерии и ее территории)
2b	Антеградная реперфузия более чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (двух крупных ветвей средней мозговой артерии и их территорий)
3	Полная антеградная реперфузия ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии с отсутствием визуализируемой окклюзии во всех дистальных ветвях
Примечание: Адаптировано по R.D. Higashida et al., 2003; J.L. Saver et al., 2015.	

Источник: www.neurojournal.kz



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® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/09/2018.

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.

Протипоказання. 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 та інше. **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.** 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® №509 від 12.05.2017. 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-02-2019_V1_Poster. Затверджено 25.03.2019



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**