



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Тематичний номер «Інсульт»
№ 1, 2022 р.
15 000 примірників*

Внутрішньовенний
тромболізис
для лікування гострого
ішемічного інсульту

Читайте на сторінці **16**

Ведення пацієнтів
після позасерцевих
і не неврологічних операцій:
обстеження та лікування
для зниження ризику
гострого інсульту

Читайте на сторінці **34**

Ішемічний інсульт:
маско, я вас знаю?

С.М. Стаднік

Читайте на сторінці **38**

Ключові аспекти ведення
пацієнтів із транзиторною
ішемічною атакою

Читайте на сторінці **46**

Роль рівня ліпідів крові
та ліпідознижувальної
терапії у пацієнтів
з інсультом і різними
ураженнями мозкових
артерій

Читайте на сторінці **49**

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Реєстраційне посвідчення МОЗ України
№UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03
від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для
розповсюдження серед медичних і фармацевтичних
працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях,
симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження:
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁶
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷
- Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷
- Високий рівень безпеки⁹



1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- und Handparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARS) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar, 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації

Церебролізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стан після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсна від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізин®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



М. Брайнін

Шановний професоре Брайнін, дуже вдячні Вам за те, що знайшли час для інтерв'ю. Хотіли б обговорити з Вами фармакологічний засіб Церебролізін®, зростання клінічної ефективності якого Ви відзначаєте і підтримуєте вже понад 20 років. Чому цей препарат становить для Вас інтерес?

Це дуже цікавий лікарський засіб. Коли я починав свій шлях у медицині багато років тому, його вже активно використовували. Але останнім часом рівень клінічної доказової бази Церебролізіну суттєво змінився, і тепер він належить до іншої категорії. На сьогодні вже накопичено дані фундаментальних досліджень, які підтверджують нейровідновлювальну дію препарату на головний мозок. До того ж проведено чимало експериментальних випробувань, які доводять, що Церебролізін® може бути застосований також для терапії пацієнтів, які перенесли інсульт.

Отже, з моменту Вашої першої участі у клінічних дослідженнях ефективності Церебролізіну, наприклад у CASTA, було проведено безліч інших випробувань. Які ключові висновки було зроблено на основі їх результатів? А також які основні зміни в дизайні зумовили досягнення позитивних результатів у дослідженні CARS?

CASTA (багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Церебролізіну в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, проведене в Азії — прим. ред.) було останнім дослідженням, що включало велику кількість медцентрів і понад 1 тис. учасників (Heiss, Brainin et al., 2012). Це був кінець епохи, коли ми орієнтувалися тільки на глобальні результати, які загалом виявилися нейтральними. Проте одночасно спостерігалися й цікаві позитивні тенденції, які було покладено в основу дизайну інших випробувань, що дозволили отримати точніші результати.

Саме так було у CARS (рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні впливу Церебролізіну на відновлення після інсульту — прим. ред.) (Muresanu et al., 2016). Зокрема, було розглянуто відновлення функції верхніх кінцівок як позитивний результат реабілітації після інсульту в пацієнтів, які отримували Церебролізін®, порівняно із групою плацебо. Як наслідок, спостерігався значущий сприятливий ефект Церебролізіну в цій когорті хворих.

Як Ви поясните той факт, що поєднання стандартної програми нейро-реабілітації з лікуванням Церебролізином може настільки ефективно поліпшити відновлення після інсульту?

Як я вже зазначав, це лише один із показників ефективності, але коли є можливість змоделювати клінічні реалії у дослідженні, він стає більш переконливим і здатний вплинути на загальний результат. Саме так було у дослідженні CARS, в якому поєднання стандартної програми нейрореабілітації з терапією Церебролізином забезпечило кращий клінічний результат. Тому я переконаний, що це був

Раннє відновлення пацієнтів після інсульту: доказова база ефективності препарату Церебролізін®

У світі кількість осіб, які переносять інсульт, продовжує зростати. Пріоритетне значення мають як проблеми профілактики інсульту, так і ранньої медикаментозної реабілітації. За останні декілька років у провідних країнах світу препарат Церебролізін® включено до клінічних настанов щодо відновлення після інсульту, які є референтними для України. Якість доказів і рекомендацій Європейської академії неврології (EAN) коментує експерт світового рівня, австрійський невролог та почесний професор Дунайського університету Кремс (Австрія), экс-президент Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO, 2018-2020) та Європейської організації боротьби з інсультом (ESO, 2012-2014), професор Майкл Брайнін.

детально продуманий і доцільний дизайн, який згодом стали використовувати у подальших клінічних дослідженнях.

Як відомо, у 2019 р. на основі результатів цих досліджень Австрійське товариство інсульту, а потім декілька організацій з нейрореабілітації в Польщі, Німеччині та Канаді почали рекомендувати концепцію лікування, застосовану в дослідженні CARS, у своїх національних клінічних настановах. На Ваш погляд, якщо певна терапія або препарат рекомендовані в настановах різних медичних спільнот, які висновки можна зробити для фахівців з охорони здоров'я?

Добре, коли є дослідження або низка досліджень із позитивними результатами, але для їх запровадження у медичну практику потрібні клінічні рекомендації, яких дотримуються лікарі. Тому, якщо існують чіткі аргументи на користь застосування Церебролізіну, це повинно бути окреслено в настановах і впроваджено у клінічну практику. Адже клінічні рекомендації — це інструмент, за допомогою якого принципи доказової медицини впроваджуються в повсякденну клінічну практику. І дуже важливо, що розробники європейських та інших настанов взяли це до уваги, оскільки процес їх створення зазвичай суворо контролюється і ретельно обговорюється.

У травні 2021 р. Європейська академія неврології (EAN*) опублікувала нові настанови з реабілітації після інсульту, в яких Церебролізін® рекомендований для застосування. Як включення Церебролізіну в клінічні рекомендації цієї організації може бути інтерпретоване експертами з лікування інсульту в усьому світі?

Так, EAN протягом багатьох років використовує систему GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) — метод оцінки якості доказів і вірогідності результатів. Свого часу я брав активну участь у її впровадженні, коли очолював Комітет із розробки настанов.

Тому я маю всі підстави вважати рекомендацію із застосування Церебролізіну як найбільш сильну з усіх можливих, завдяки такій досконалій системі підтвердження, як GRADE, до того ж рекомендованою Європейською академією неврології (EAN), яка представляє всю Європу.

Не вся наша аудиторія так добре знайома з системою GRADE, переважна більшість — із класифікацією Американської асоціації серця (АНА). Як можна порівняти ці дві класифікації, або ж адаптувати метод GRADE щодо класифікації АНА?

Звісно, це, так би мовити, зіткнення двох культур, і не існує загально визнаного способу переведення з однієї системи в іншу. Але клінічне обґрунтування та клінічна реальність показують, що рекомендація стосовно Церебролізіну, надана згідно з методом GRADE, є еквівалентною доказам і рекомендації АНА класу II.

Церебролізін® у клінічних рекомендаціях

У рекомендаціях із фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту EAN та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNS) 2021 р. зазначено, що лише два препарати можуть поліпшити результати ранньої рухової реабілітації — Церебролізін® та циталопрам.

На основі аналізу накопичених даних щодо застосування амфетаміну, декстро-амфетаміну, флуоксетину, літію, препаратів DiHuang-Yi-Zhi, MLC601 та інгібітора 5-фосфодіестерази PF-03049423 експерти дійшли висновку, що через незначну кількість і низьку якість доказів слід надати слабкі рекомендації проти застосування цих препаратів для пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. При цьому вони зазначили, що результати майбутніх досліджень можуть змінити ці положення. Що стосується циталопраму, на підставі доказів середньої якості було надано рекомендацію призначати його для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після гострого ішемічного інсульту в дозі 20 мг/добу (але не 10 мг/добу).

Своєю чергою Церебролізін® продемонстрував сприятливий ефект щодо поліпшення ранньої рухової активності за тестом для оцінки функції верхньої кінцівки (ARAT), підкріплений даними високої якості (Guekht et al., 2017). Препарат покращував загальний функціональний результат у пацієнтів через один місяць після інсульту.

Дані рандомізованого клінічного дослідження (n=59) підтвердили, що через місяць після інсульту застосування Церебролізіну статистично достовірно сприяло поліпшенню загального функціонального результату за модифікованою шкалою Ренкіна (Stan et al., 2017). Подібні докази високої якості при застосуванні препарату було отримано через три місяці після інсульту (Muresanu et al., 2016).

Частота серйозних побічних ефектів у дослідженнях не відрізнялася між групами терапії Церебролізином та контролю, що свідчить про безпеку препарату. Експерти вважають, що включення Церебролізіну до стратегії терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього і важкого ступенів (бал за NIHSS >8) (Bornstein et al., 2018).

Таким чином, призначення Церебролізіну (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) є доцільним для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й важкого ступенів.

Окрім того, у Канадському науково-обґрунтованому огляді доказових даних щодо методів реабілітації після інсульту (EBRSR, 2020) оцінено ефективність методів відновлення функцій верхньої кінцівки за геміплегічної форми ураження. Для фармакотерапії використовують антидепресанти, пептиди і ботулінічний токсин, але найчастіше — препарати групи пептидів, зокрема Церебролізін®, діючими речовинами якого є низькомолекулярні нейропептиди та вільні амінокислоти.

Серед властивостей препарату варто відзначити (Muresanu et al., 2016):

- нейропротекторний ефект;
- зменшення ексайтотоксичності;
- інгібування утворення вільних радикалів;
- сприяння зниженню нейрозапалення;
- здатність впливати на апоптоз через його ефектор — протеазу кальпаїн.

Зазначається, що ефективність Церебролізіну стосовно відновлення рухових функцій пацієнтів після інсульту доведено в якісних рандомізованих клінічних дослідженнях. Поєднання лікування Церебролізином зі стандартною програмою реабілітації може сприяти потенційному синергетичному ефекту в осіб із підгострою стадією інсульту.

Церебролізін® поліпшує відновлення моторної функції верхньої кінцівки (I, A), якість життя (II, A) та знижує тяжкість інсульту (II, A). При цьому безпека при застосуванні препарату порівнянна із такою плацебо, що свідчить про сприятливе співвідношення користь/ризик. Загалом комбінування стандартної реабілітаційної терапії з Церебролізином зумовлює отримання додаткової користі для відновлення рухової функції та зміни пластичності кортикоспінального тракту в осіб із тяжкими порушеннями моторики внаслідок інсульту.

У рекомендаціях Робочої групи наукових медичних товариств Німеччини (AWMF, 2020) щодо реабілітаційної терапії при парезі рук після інсульту вказується, що призначення Церебролізіну можна розглядати для пацієнтів із гострим та підгострим інсультом та відповідним парезом верхньої кінцівки з метою поліпшення рухової функції кисті/руки та загального функціонального відновлення (I, B). Також у документі зазначено, що профіль безпеки Церебролізіну був таким, як при лікуванні плацебо. Внутрішньовенне введення препарату слід розпочинати якомога раніше (в період від 24 до 72 год після інсульту) та застосовувати щоденно протягом 21 дня (I, B).

У настанові Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS, 2018) щодо постінсультної нейрореабілітації пацієнтів зазначено, що існують лікарські засоби, які можуть відігравати суттєву роль у медикаментозній нейропротекції. Зокрема, наявні підтвердження позитивного ефекту Церебролізіну в дозі 30 мл протягом ≥3 тижнів під час реабілітації (II, B). Окрім того, вказується, що Церебролізін® може пришвидшити відновлення рухових розладів верхніх кінцівок після інсульту (Bornstein et al., 2018; Guekht et al., 2017).

Висновки

Таким чином, Церебролізін® — нейротрофічний препарат із мультимодальною дією, що має доведену ефективність та безпеку застосування в пацієнтів з інсультом. Він використовується у клінічній неврології у понад 50 країнах світу та включений у клінічні настанови провідних міжнародних неврологічних організацій. Препарат рекомендовано застосовувати для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього й важкого ступеня.

Підготувала **Олександра Демецька**

* Європейська академія неврології (EAN) — найбільше неврологічне товариство у світі, яке налічує більш ніж 45 000 членів та представляє 47 національних товариств.



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН²**



**По 1 таб.
2 рази на день²**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять¹**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання²**
- **Підвищення контрольованості лікування¹**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні¹**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1,2}**

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

Прамістар. Прамірацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: КОСМО С.П.А. Італія.
Адреса: Віа К. Колombo 1 - 20020 Лайнате (МІ), Італія
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

З М І С Т

Аспекти профілактики гострого інсульту в пацієнтів із COVID-19.....

7

Чи є нейропротективні засоби корисними у хворих на ішемічний інсульт?

8

Нові можливості запобігання інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь

10

Лікування постінсультної депресії у пацієнтів молодого віку

12

Сучасні досягнення у вивченні механізмів та лікуванні постінсультних епілептичних нападів

14

Внутрішньовенний тромболізис для лікування гострого ішемічного інсульту

16

Лікування постінсультної депресії: аналіз відповіді пацієнтів на есциталопрам

19

Хвороба Фабрі як одна із форм патології малих судин головного мозку

21

Діагностування та лікування тромбозу церебральних венозних синусів і вакциноіндукованої імунної тромботичної тромбоцитопенії

23

Сучасні підходи до лікування фібриляції передсердь із метою поліпшення вторинної профілактики інсульту

25

Тромболітична терапія при ішемічному інсульті: вплив різних факторів на ефективність та несприятливі результати С.М. Стаднік

27

Аналіз ефективності терапії прегабаліном у пацієнтів із післяінсультним невропатичним болем центрального ґенезу

31

Проблема порушень сну під час пандемії COVID-19

32

Ведення пацієнтів після позасерцевих і неневрологічних операцій: обстеження та лікування для зниження ризику гострого інсульту

34

Ішемічний інсульт: маско, я вас знаю? С.М. Стаднік

38

Оцінка ефективності та безпеки агомелатину, сертраліну й есциталопраму при старечій післяінсультній депресії

41

Віддалений період ішемічного інсульту: сучасні можливості захисту нейроваскулярного юніту М.А. Тріщинська

43

Ключові аспекти ведення пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою

46

Роль рівня ліпідів крові та ліпідознижувальної терапії у пацієнтів з інсультом і різними ураженнями мозкових артерій

49

Порівняння переваг і ризиків подвійної та однокомпонентної антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту

51

Практичні рекомендації щодо вторинної профілактики ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки

53

Результати опитування читацької аудиторії Видавничого дому «Здоров'я України»

Видавничий дім (ВД) «Здоров'я України» провів дослідження професійних інформаційних зацікавлень та вподобань серед читацької аудиторії своїх видань

Ми розпитали лікарів із числа наших постійних читачів про таке:

- Їхнє ставлення до інформаційних продуктів ВД «Здоров'я України» та ступінь затребуваності різноманітних інформаційних матеріалів
 - Які найпопулярніші серед читачів канали онлайн-комунікації
- Про особливості сприйняття ними інформаційних і рекламних матеріалів (зображень) стосовно фармацевтичних препаратів
 - Як часто наші читачі діляться з колегами такими матеріалами або інформацією та чи обговорюють їх із колегами

Тож як виглядає профіль читача ВД «Здоров'я України»? Це лікар, який:

- Цінує реферативну форму подачі актуальних зарубіжних публікацій та хоче бути в курсі наукових подій в Україні, тому й віддає перевагу вітчизняним професійним виданням
 - Для отримання якісної інформації використовує цілеспрямований пошук в інтернеті, регулярно відвідує спеціалізовані веб-сайти та покладається на e-mail-підписки
 - При виборі способу отримання професійних даних онлайн бере до уваги такі фактори, як зручність, вільний доступ, оперативність та можливість завантажити інформацію
 - Серед месенджерів та соцмереж надає перевагу Viber, YouTube та Facebook, користується Telegram
 - Найбільше цікавиться інформацією у таких форматах подання, як стислі переклади
- клінічних настанов та досліджень, аналіз клінічних випадків, огляди конференцій
 - Стосовно джерел достовірної інформації про фармпрепарати більшою мірою покладається на клінічні рекомендації та дослідження
 - Обов'язково приділяє увагу рекламним матеріалам, вважає їх частиною важливої професійної інформації, завдяки їм часто дізнається про появу нових препаратів на фармринку України
 - Ділиться з колегами інформацією щоразу, як її отримує, при цьому надає перевагу особистому контакту (очному або за допомогою месенджерів) та електронній пошті
 - Обговорює інформаційні матеріали про фармпрепарати зі своїми колегами

Нам є чим пишатися!

Більш як третина нашої аудиторії читає «Здоров'я України» понад 10 років! При цьому високий відсоток тих, хто знає про нас відносно недавно, може свідчити про активне збільшення кількості читачів за останні декілька років (імовірно, за рахунок розвитку онлайн-комунікації). Для детальнішого ознайомлення з результатами дослідження, будь ласка, перейдіть за QR-кодом.



Ми цінуємо кожного із вас і дякуємо за довіру та цікавість до наших видань!

ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Медична газета «Здоров'я України»

Редакційна колегія

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
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 ПРОДАКШН»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку: лютий 2022 р.
Замовлення № 0900222
Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB № 25002-14942P від 13.08.2021 р.

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 **Р** публікуються на правах реклами.

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Оформити передплату на тематичний номер
«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати:

- на 1 місяць – 129,50 грн
- на 6 місяців – 253,00 грн
- на 1 рік – 501,00 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA283052990000026001000107530 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 305299, код ЄДРПОУ 41393830
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників

Опитувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 283052990000026001000107530 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.	Період	Сума
		 місяців (2022 р.)	
Опитувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 283052990000026001000107530 Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.	Період	Сума
		 місяців (2022 р.)	

ПОВІДОМЛЕННЯ

КВИТАНЦІЯ

Касир

Касир

Аспекти профілактики гострого інсульту в пацієнтів із COVID-19

Тема профілактики гострого інсульту в пацієнтів із коронавірусною інфекцією залишається актуальною через продовження пандемії у світі. Цій проблемі, а також важливості своєчасного виявлення факторів ризику розвитку ішемічного й геморагічного інсультів на тлі перебігу COVID-19 присвятила доповідь професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Марина Анатоліївна Тріщинська у межах науково-практичної конференції «Когнітивні порушення та деменція при цереброваскулярних та нейродегенеративних порушеннях», що відбулася торік у червні.

Етіологія та фактори ризику ішемічного інсульту на тлі COVID-19

Спікерка нагадала слухачам, що цереброваскулярні захворювання, зокрема гострий інсульт, переважно розвиваються через кілька днів після початку симптомів COVID-19. Частота гострого інсульту в осіб із COVID-19 становить від 2,5 до 5, максимум 6%, що включає як ішемічні, так і геморагічні інсульти. Також, окрім безпосередньо викликаного вірусом SARS-CoV-2 інфекції, не можна ігнорувати традиційні причини інсульту, серед яких кардіоемболія, емболія артерій, захворювання дрібних судин *in situ*.

Фактори ризику, які впливають на розвиток ішемічного інсульту, можна умовно поділити на дві групи:

1. Пов'язані зі способом життя пацієнта — харчування, куріння, вживання алкоголю, стрес тощо.

2. Пов'язані із фоновими захворюваннями пацієнта, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія та ін.

Також важливою є генетична схильність (наявність родичів першої лінії, які перенесли інсульт та мали цереброваскулярні хвороби).

Механізми ураження ЦНС при COVID-19

COVID-19 є важливим фактором ризику, зокрема, ішемічного інсульту. Як відомо, вірус SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) і, відповідно, блокує їх. З одного боку, це призводить до накопичення у кров'яному руслі ангіотензину (Ang) II, з іншого ж — Ang II не перетворюється на Ang (1-7), який чинить вазодилататорний ефект і балансує дію Ang II.

Коронавірусна інфекція може вражати всі органи і системи, де знаходяться зазначені рецептори: верхні та нижні відділи дихальних шляхів, серце, кишечник, нирки, гладкі м'язи судин. І що найголовніше у контексті розвитку інсульту на тлі COVID-19 — АПФ2 експресується нейронами, гліальними клітинами, ендотеліоцитами (Cascella et al., 2021).

За словами доповідачки, на сьогодні існує гіпотеза, що COVID-19 — це насамперед ураження дрібних судин, тобто мікробаскулярне захворювання. Даний патологічний процес передбачає (Gusev et al., 2021):

- швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення і тромбозу капілярів;
- індукцію експресії прокоагулянтних білків, зокрема тканинного фактора, який ініціює зовнішній шлях згортання крові;
- активацію ендотелію (експресію фактора фон Віллебранда, Р-селектину, утворення та вивільнення цитокінів);
- гіперзапалення (або «цитокіновий шторм») — підвищення рівня прозапальних маркерів, як-то С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлини, інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, що асоційовані з тяжким перебігом хвороби та високою смертністю пацієнтів.

Відтак, з'явився ще один фактор ризику на додаток до судинних, що вже є у пацієнтів. Такі хворі схильні до розвитку гіперв'язкості або гіперкоагуляції. Тож закономірно, що одним із частих тяжких ускладнень у них є ішемічний інсульт, особливо в осіб, які належать до груп ризику: це пацієнти із гіпертонією, дисліпідемією, цукровим діабетом, атеросклерозом (Rajdev et al., 2020).

Як було зазначено, рецептори АПФ2 експресуються в ендотеліальних клітинах судин головного мозку і регулюють симпатоадреналову систему, авторегуляцію цих судин

та церебральний кровотік. Зв'язування вірусу із рецепторами АПФ2 у ЦНС може призвести до порушення її авторегуляції, що викликає підвищення артеріального тиску (АТ) та розрив судини (Reddy et al., 2020).

Коли йдеться про ураження ЦНС, варто відзначити шляхи проникнення COVID-19 в головний мозок: трансневральний (через *n. olfactorius*) і трансгематогенний шлях (через гематоенцефалічний бар'єр). Головний мозок стає ще уразливим при цій вірусній інфекції за рахунок загальної гіпоксії, коморбідних станів, схильності до гіперкоагуляції або імунотомовлених станів, зокрема гіперімунної відповіді та автоімунних процесів. Серед таких станів виділяють переважно гіпоксичну травму головного мозку та імунотомовлене ураження нервової тканини, що в сукупності можуть підвищувати ризик розвитку неврологічних ускладнень та погіршення неврологічних симптоматики у хворих на COVID-19 (Chen et al., 2020).

Слід зауважити, що мішенями SARS-CoV-2 є нейрони та гліальні клітини ЦНС, зокрема олігодендроцити, ураження яких призводить до демієлінізації або порушення процесів мієлінізації. Зокрема, важливий специфічний вплив вірусу SARS-CoV-2 на астроцити — місце реплікації вірусу в ЦНС і тригер для зниження життєздатності нейронів. Інфіковані астроцити змінюють енергетичний метаболізм, що використовується для трофіки нейронів і біогенезу нейротрансмітерів (Crunfli et al., 2020).

Тромбози та їх профілактика

Окремо доцільно звернути увагу на тромботичні ускладнення коронавірусної інфекції. Так, навіть при адекватній тромбопрофілактиці венозні й артеріальні тромбози можуть розвиватися у 8% випадків. Найчастіше це симптоматичний гострий легеневий емболізм, тромбоз глибоких вен, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда і системний артеріальний емболізм (Wang et al., 2020).

Тож немає сумнівів, що тромбопрофілактика — один із найважливіших напрямів лікування COVID-19. Клініцист має оцінити наявність і ступінь ендотеліальної дисфункції та системного запалення. Чим тяжчі ці прояви і що більший вміст D-димеру, то вищий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із гіперкоагуляцією (Wang et al., 2020).

Лікування: фокус на тромбопрофілактику

Дестабілізація АТ є одним із ключових факторів ризику розвитку ішемічного інсульту. У дослідженнях було доведено доцільність застосування інгібіторів АПФ для контролю АТ у пацієнтів із коронавірусною інфекцією. Окрім антигіпертензивної дії, ці препарати навіть знижували рівні СРБ і прокальцитоніну (Wang et al., 2020).

Враховуючи механізм дії коронавірусу, обґрунтованим є застосування антикоагулянтів. Однак з метою первинної та вторинної профілактики цього руйнівного ускладнення слід пам'ятати про необхідність антитромбоцитарної терапії.

Так, у дослідженні J.H. Chow et al. (2021) серед 412 госпіталізованих із приводу COVID-19 у 98 хворих, що приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в дозі 150 мг як анти-тромбоцитарну терапію, ризик необхідності лікування в умовах відділення інтенсивної терапії знизився на 43%, штучної вентиляції легень — на 44%, летальності — на 47%.

Однак для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотеч, наприклад через хронічні захворювання нирок або застосування певних препаратів, як-то глюкокортикостероїди, АСК може виявитися небезпечною.

У даному контексті доцільно відзначити переваги засобу трифлузал (оригінальний препарат **Дісгрєн**). Трифлузал — високоселективний антиагрегант із мультимодальним механізмом дії, низьким геморагічним ризиком та наявністю плейотропних ефектів. Препарат знижує синтез тромбоксану А2, блокує циклооксигеназу-1 та фосфодіестеразу-3, що сприяє зменшенню кальційзалежної агрегації тромбоцитів. Трифлузал сприяє збереженню рівня біосинтезу природного антиагреганту й вазопротектора простагліну та збільшенню концентрації циклічного аденозинмонофосфату, що зумовлює вазодилатацію.

Серед важливих сприятливих ефектів трифлузалу варто відзначити:

- ендотеліопротекторний — за рахунок підвищення синтезу оксиду азоту ендотелієм;
- протизапальний — завдяки підвищенню експресії РНК генів, що кодують цитокіни.

Дісгрєн за своїм значенням у профілактиці інсульту не менш важливий, ніж АСК, а за ризиками геморагічних ускладнень має суттєвіші переваги. Так, згідно із даними

C. Fernandez et al., та тлі приймання трифлузалу ризик церебральних ускладнень був на 72,2% нижчий порівняно з АСК.

Вищу ефективність трифлузалу порівняно з АСК було також доведено в метааналізі результатів антитромбоцитарної профілактики повторного інсульту, що в умовах пандемії COVID-19 має колосальне значення (Xie et al., 2015). Стосовно профілактики нефатальних цереброваскулярних подій, трифлузал продемонстрував більш як 60% зниження ризику порівняно з АСК (Cruz-Fernández et al., 2000).

Слід зазначити, що трифлузал (**Дісгрєн**) перешкоджає утворенню медіаторів запалення, як-то ІЛ-6, фактор некрозу пухлин α та достовірно знижує рівень СРБ (Acarin et al., 2002). Примітно, що трифлузал має здатність запобігати процесам тромбоутворення у дрібних судинах, а, як було зауважено вище, тромботичні ускладнення коронавірусної інфекції є здебільшого мікробаскулярними (Mok, Kim, 2015).

Марина Анатоліївна не оминула увагою постковідний синдром, при якому часто спостерігається порушення когнітивних функцій. За даними T. Karakaya et al. (2013), у когорті пацієнтів, які отримували трифлузал, ризик прогресування когнітивного дефіциту був на 52% нижчим, ніж у контрольній групі.

На завершення професорка зауважила, що трифлузал (**Дісгрєн**) рекомендований для вторинної профілактики інсульту (*I, A*) і є так само ефективним, як АСК щодо зниження частоти повторних епізодів, але викликає менше побічних ефектів (ESO, 2008). Також трифлузал ефективний при тривалому використанні в пацієнтів із некардіоемболічним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (*II, B*). Згідно з доказами високої якості за системою GRADE, терапія трифлузалом порівняно з АСК рідше супроводжувалася нефатальними великими екстракраніальними кровотечами (ACCP, 2012).

Підготувала Ірина Войцеховська



EUROPEAN STROKE ORGANISATION

RECOMMENDED (Class I, Level A)¹

Дісгрєн

Трифлузал

КОМПЛЕКСНА ДІЯ, БЕЗПЕКА ТА НАДІЙНІСТЬ!

- ❖ ПОТРІЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ДІЯ¹
- ❖ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЯ СУДИН²
- ❖ ЗМЕНШЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ³
- ❖ ПОЛІПШЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА ПЕРФУЗІЇ ТКАНИН⁴
- ❖ МІНІМІЗАЦІЯ ГЕМОРАГІЧНИХ РИЗИКІВ⁵

Група Uriach

1. Drugs. 1998 Jun; 55(6): 823-33.
2. "Профілі, старіння і довголіття", 2014, 23, № 1. — С. 52-59.
3. J Immunol November 1, 2004, 173 (9): 5721-5729;
4. Yonsei Med J. 2015 Sep; 56(5): 1227-34. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1227.
5. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD 004296

РП № UA/9509/01/01
Склад: діюча речовина: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу; Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C18.
Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим пацієнтам внутрішньо. Рекомендована доза — 600 мг (2 капсули) на добу окремо або по два триплі або 900 мг (3 капсули) на добу за три прийоми. Препарат рекомендується застосовувати під час прийому їжі. Показання. Профілактика повторних судинних порушень ішемічного характеру, таких як інфаркт міокарда, стабільна і нестабільна стенокардія; цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу. Профілактика оклюзії шлунка після операції аортокоронарного шунтування.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна печітнична виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Чи є нейропротективні засоби корисними у хворих на ішемічний інсульт?

У листопаді 2021 р. у Києві відбувся III Український регіональний конгрес «Controversies in Neurology» в гібридному форматі. У межах заходу провідні вітчизняні та міжнародні спеціалісти в галузі неврології детально розглянули такі теми, як інсульт, головний біль, розсіяний склероз, епілепсія, нейропсихіатрія та рухові розлади. Зокрема, було проведено круглий стіл, присвячений ефективності терапії ішемічного інсульту нейропротекторами, навколо якої досі точаться суперечки.

Ефективність терапії нейропротекторами: роль нейроваскулярної одиниці



Як зауважив Натан М. Борнштейн, професор неврології, завідувач відділення головного мозку Медичного центру «Шааре Цедек» (Єрусалим, Ізраїль), основною функцією нейропротекторів є превенція загибелі нейронів у зоні пенумбри. За останні десятиліття було чимало спроб забезпечення нейропротекції за допомогою різних молекул, проте позитивної динаміки досягти так і не вдалося. C.S. Kidwel et al. (2001) здійснили аналіз даних більш ніж 150 рандомізованих контрольованих досліджень (за період 1955–2012 рр.), присвячених вивченню ефективності 60 нейропротекторів для лікування інсульту, із залученням понад 4 тис. пацієнтів. На жаль, жодного позитивного результату щодо користі нейропротекторів в осіб з ішемічним інсультом отримано не було.

Беручи до уваги складний патофізіологічний каскад, пов'язаний із гострим ішемічним інсультом, основою для підвищення ефективності терапії слід вважати мульти-модальний підхід, орієнтований на масив ключових механізмів. Ідеальними кандидатами є препарати із трофічними та регенеративними ефектами (Rogalewski et al., 2006).

Перше уявлення, що впливає з нової оцінки нейроваскулярної одиниці (НВО), стосується ефекту реперфузії після тривалого періоду ішемії. Реперфузія впливає на всі елементи НВО, серед яких:

- нейрони;
- астроцити;
- ендотеліальні клітини;
- перицити.

Реперфузія призводить до розвитку патологічних механізмів, що не відбуваються під час ішемії без реперфузії. При реперфузійному ураженні відбувається кілька процесів, які перешкоджають мікросудинному рефлексу, а також ведуть до порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Під час реперфузії зруйновані мітохондрії утворюють вільні радикали кисню та азоту, які опосередковують шляхи пошкодження клітин у всій НВО. Ураження ендотеліальних клітин викликає агрегацію тромбоцитів і мікротромбоз, що може посилити порушення перфузії (Bai et al., 2015).

Останні дані підтверджують, що різні елементи НВО поведуться по-різному під час ішемії: астроцити довше переносять позбавлення субстрату (видалення кисню і глюкози), ніж нейрони (Lyden et al., 2018).

Клітинні елементи НВО взаємодіють із кров'ю та периферичними імунними клітинами. Явище, назване вибірковою вразливістю, було описане багато років тому (Mordecai et al., 1991; Collins et al., 1989; Kirino et al., 1984). Було встановлено, що нейрони є найбільш уразливими, далі йдуть астроцити, потім — ендотеліальні клітини. Передбачалося, що ця ієрархія вразливості зумовлена відносною віддаленістю кожного типу клітин від прилеглої мікроциркуляції. Концепцію було оновлено в контексті НВО, елементи якої демонструють диференціальну вразливість (Lyden et al., 2018). Своєю чергою селективна вразливість пов'язана з регіональними відмінностями у загибелі клітин під час інсульту. Нейрони, як і раніше, є найуразливішими, але астроцити демонструють найбільшу стійкість до ішемії; механізми диференціальної вразливості залишаються неясними.

В іншому експерименті було доведено, що цитопротекторна стратегія, спрямована на захист одного клітинного елемента НВО, може завдати ненавмисної та значної шкоди іншому елементу. Агенти, які сприятливо впливають на один елемент НВО, на інший можуть діяти зовсім інакше, що відображено у несподіваних та гірших результатах клінічних випробувань (Lyden et al., 2018).

Тобто краще знання диференційної вразливості елементів у НВО забезпечує потужний інструмент, який можна використовувати для цільової терапії щодо різних її елементів.

Наприклад, якщо на нейрони було спрямовано дію нової сполуки, що чинила виключно нейропротекторну дію, її застосування в нижчій дозі дуже рано після початку ішемії забезпечить перевагу нейронам. І навпаки, васкулопротекторну терапію може бути призначено годинами або днями пізніше, коли розвивається постішемічне ураження ГЕБ. Таке націлювання сприятиме потенційному уникненню побічних ефектів, спричинених надмірним підвищенням дозування або надто тривалим лікуванням (Lyden et al., 2018).

Спікер зауважив, що успіх у цій сфері потребуватиме підвищеної уваги до плейотропних агентів, які діють через кілька механізмів (Lyden, 2021). Питання із приводу того, чи є майбутнє за нейропротекторами — досі залишається відкритим.

Перспективи нейропротекції як відновлювальної терапії



Денис Миколайович Храмцов, к. мед. н., асистент кафедри неврології Одеського національного медичного університету, керівник МЦ «Експерт Хелс», виклав свої доводи на користь нейропротекції та її перспективності як відновлювальної терапії. Він зазначив, що наразі дискусія з цього питання триває, і схоже, що найближчими роками однозначного рішення досягнуто не буде. Перевага в цій суперечці то схиляється на підтримку нейропротекторів, що пов'язано із даними нових клінічних досліджень, то її отримують прихильники прагматичного підходу до лікування інсульту.

Не можна заперечувати, що достовірно ефективними стратегіями при гострому інсульті є тромболітична та ендоваскулярна терапія (ЕВТ), проте нейропротекція — гідний союзник цих методів. Якщо «час — це мозок», а ЕВТ наближається до меж своєї швидкості та ефективності, то нейропротекція стає логічною мішенню лікування гострого інсульту (Buchan et al., 2021).

Доповідач звернув увагу на огляд даних 89 досліджень ефективності 56 препаратів, які розподілені на сім груп відповідно до впливу на різні фази ішемічного каскаду та фізіологічні механізми, як-от:

- системна гемодинаміка;
- ексайтотоксичність;
- нейрозапалення;
- порушення ГЕБ і вазогенний набряк;
- оксидативний та нітрозативний стрес;
- нейрогенез та регенерація.

До сьомої групи увійшли препарати, які не підійшли однозначно для жодної з шести попередніх (Mulder et al., 2021).

Препарати з мультимодальною дією були класифіковані за можливим первинним механізмом: ебселен, едаравон, сечова кислота, цитиколін, фасудил, глібурид, церебралізін, DL-3-н-бутилфталід (NBP), нейротропін (NTP), циклоспорин, фінголімод, міноциклін, DP-b99.

Ебселен — блокатор вільних радикалів, що сприяє поліпшенню індексу Бартел (BI) через 90 днів (у 64 vs 50% групи плацебо).

Едаравон — блокатор вільних радикалів, який покращує показник за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) через 90 днів лікування.

Сечова кислота — антиоксидант, що сприяє поліпшенню балів за mRS, шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) та BI через 90 днів, а також зменшенню обсягу ураження при інфаркті мозку в пацієнтів із високим рівнем глюкози; зокрема, результати є кращими у жінок.

Цитиколін — стабілізатор клітинних мембран, який зумовлює покращання показників за mRS, NIHSS та BI через 90 днів. У групі лікування спостерігалось значне зменшення обсягу ураження при інфаркті мозку з 1-го по 12-й тиждень.

Фасудил — інгібітор Rho-кінази, судинорозширювальний засіб, що зберігає цілісність ГЕБ. Препарат сприяє поліпшенню балів за mRS через 30 днів порівняно із плацебо, при субарахноїдальному крововиливі зменшує спазм.

Церебралізін — нейротрофічний засіб, який поліпшує показники за NIHSS та BI через 21 день. Препарат ефективніший за плацебо протягом 30-денної терапії (покращання показників за mRS, NIHSS та загальноклінічної оцінки).

Глібурид — препарат для лікування цукрового діабету 2-го типу, антиоксидант, що сприяє зниженню 30-денної смертності порівняно із плацебо (ефект можна пояснити зменшенням набряку мозку) та поліпшенню показників за mRS через 30 днів на відміну від плацебо (але різниця зникає через 90 днів).

DP-b99 — хелатор надлишкових двовалентних іонів металів (як-от цинк та кальцій). У групі лікування було виявлене значне покращання балів за mRS через 90 днів порівняно із плацебо.

DL-3-н-бутилфталід — препарат, що показав сприятливий результат порівняно із плацебо за NIHSS та BI через 21 день.

Нейротропін — небілковий екстракт зі шкірної клітковини кроликів, що в Японії використовується як анальгетик. Препарат сприяє зменшенню обсягу ураження при інфаркті мозку (різниця між 3-м та 11-м днем за даними комп'ютерної томографії порівняно із плацебо) й набряку, а також поліпшенню показника за шкалою інсульту Торонто.

Фінголімод — імуносупресор, що використовують при розсіяному склерозі. Препарат досліджувався у поєднанні з альтеплазою. Комбіноване лікування сприяло значущому поліпшенню порівняно з монотерапією альтеплазою (зменшення обсягу ураження за інфаркту мозку). Фінголімод знижував частоту крововиливів і покращував показники згідно із mRS та NIHSS через 90 днів на відміну від плацебо.

Міноциклін — антибіотик, що інгібує активацію мікроглії. Препарат вивчали у двох випробуваннях із використанням різних доз. В одному він сприяв значному поліпшенню показників за NIHSS, mRS та BI через 7, 30 і 90 днів порівняно із контрольною групою, в іншому ж при застосуванні меншої дози такого ефекту не спостерігалось.

Спікер зауважив, що в більшості випробувань аналізували переважно безпеку, а не ефективність ліків. Хоча жодна із досліджуваних сполук не показала послідовного поліпшення результатів терапії, є перспективні препарати для повторної оцінки цих компонентів.

Найліпші результати щодо ефективності було отримано для препаратів, що зменшують оксидативний і нітрозативний стрес, а також впливають на регенерацію та відновлення. На основі наявних даних необхідно визначити, який із них потребує повторної оцінки як ад'ювант при гострому ішемічному інсульті в епоху ЕВТ.

Більшість ефектів нейропротекторів досліджували з точки зору впливу на ішемічний каскад. Проте за кадром залишається важливий момент: нейровідновлення — це процес, складовими якого є нейротрофічність, нейропластичність та нейрогенез.

Особливу увагу Денис Миколайович звернув на низку досліджень нейропептидного ноотропу церебралізіну. За даними метааналізу дев'яти проспективних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань, було виявлено сприятливий вплив препарату на ранній глобальний неврологічний дефіцит у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (Bornstrin et al., 2017).

Підтверджено, що церебралізін сприяє поліпшенню рівня свідомості у хворих після перенесеного інсульту (Kim, 2019). Окрім того, він включений в актуальні настанови Австрійської асоціації боротьби з інсультом (ASS, 2018), Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR, 2020) та огляд доказових даних щодо методів реабілітації пацієнтів після інсульту (EBRSR, 2020), опублікований за підтримки Канадського партнерства з відновлення після інсульту (CPSR), спільної ініціативи Канадського фонду серця й інсульту (HSF) і канадських дослідних центрів.

У настанові Європейської академії неврології (EAN) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNS) представлено дані про чинну фармакологічну підтримку нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

На основі аналізу даних літератури О.І. Khan et al. (2021) вважають за доцільне застосовувати церебралізін і циталопрам (у дозі 20 мг/добу) для ранньої нейрореабілітації.

Наразі румунські вчені D.F. Muresanu та O.V. Rosu проводять IV фазу проспективного рандомізованого контрольованого подвійного сліпого випробування щодо ефективності та безпеки церебралізіну при лікуванні афазії після гострого ішемічного інсульту, яке почалося 2020 р. та має закінчитися у серпні 2022 р. Це дослідження дозволить отримати нові теми для подальшого обговорення.

Едаравон використовується у клінічній практиці Японії з 2001 р. як терапевтичний засіб при гострому інфаркті головного мозку; на сьогодні його застосовують у межах стандартної терапії гострого ішемічного інсульту в цій країні (Watanabe, 2018). Японський протокол передбачає 14-денне лікування едаравоном у стаціонарі, тоді як у Європі такі терміни не фігурують. Нещодавно протокол було адаптовано, щоб препарат міг пройти дослідження на території Європи.

Раннє використання едаравону пов'язане з найкращими функціональними результатами при виписці, нижчою лікарняною смертністю та зниженням частоти внутрішньочерепних крововиливів після госпіталізації. Функціональна незалежність при виписці зі стаціонара спостерігалася у 32,3% пацієнтів групи едаравону та у 25,9% – контролю (Enomoto et al., 2019). У 2017 р. едаравон був схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для лікування бічного аміотрофічного склерозу серед американців (ALS, 2017). На думку лектора, це є непрямим доказом підтвердження нейропротекторних властивостей сполуки, проте слід довести ефективність його впливу на перебіг інсульту.

У 2021 р. на VII конференції Європейської організації з інсульту (ESO) були представлені результати багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в 48 лікарнях невідкладної допомоги у восьми країнах із 2017 по 2019 рр. Науковці проаналізували дані 1105 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом унаслідок оклюзії великих судин, які протягом 12-годинного періоду отримували лікування блокатором оксиду азоту неринетидом. В осіб, які використовували неринетид перед ЕВТ, спостерігалось поліпшення результатів на 20% порівняно із плацебо. Переваг при порівнянні тільки неринетиду або тільки ЕВТ не виявлено; також препарат не був ефективним при застосуванні тромболітичної терапії (Hill, 2020).

У 2018 р. Національний інститут з вивчення неврологічних порушень та інсульту США (NINDS) запустив мережу доклінічної оцінки інсульту (SPAN), створену для пошуку нових нейропротекторів та їх використання. Такий крок підтверджує інтерес до цієї теми у світі, а подібні способи розв'язання питання можуть змінити думку на однозначну.

Наприкінці виступу Д.М. Храмцов наголосив, що наразі немає однозначних доказів неефективності нейропротекторів при інсульті. Щодо них отримано сприятливі результати доклінічних досліджень, які поповнюють знання про ішемічний каскад. Однак питання відсутності даних клінічних випробувань залишається відкритим і потребує подальшого з'ясування. Нейропротектори вже внесені до протоколів реабілітації економічно розвинених країн. Визнання ефективності цих препаратів при інших неврологічних захворюваннях є свідченням прихильності до них лікарів.

Брак безперечних аргументів на користь ефективності нейропротекції при ішемічному інсульті: причини й міркування



Протилежну думку та переконливі аргументи проти ефективності нейропротекторів висловив у своїй доповіді «Диявол у деталях» к. мед. н., лікар-невролог, асистент кафедри неврології Одеського національного медичного університету **Юрій Миколайович Ворохта**. Як зазначив спікер, за прогнозами маркетологів Market Reports World, розмір глобального ринку препаратів нейропротекції досягне 32 780 млн доларів США до 2027 р. із 23 400 млн доларів США у 2020 р., при середньому темпі зростання 4,5% протягом 2021-2027 рр. (Market Watch, 2021).

Лектор запропонував розділити нейропротектори на дві групи:

1. *Засоби для профілактики раннього ішемічного ушкодження*: антагоністи N-метил-D-аспартатних рецепторів (декстрофан, селфотел, аптіганел, лікостісел, ланіцеміл, гавестісел, ніренітід), фанпанел, іони магнію, солі літію, лімарізин, налмефен, лубелузол, клOMETІазол, бензодіазепіни, блокатори кальцієвих каналів, репіноптан,

тірилазад, натрію дісуфентон, ебселен, едаравон, пептидергічні препарати, рацемати, альбумін.

2. *Препарати для профілактики реперфузійних ушкоджень*: енлімомаб, Nu23F2G, тетрациклінові антибіотики (міноциклін), антитромбоцитарні антитіла (абциксімаб), цитиколін, холіну альфосцерат, пептидергічні препарати, фібласт (FGF), GCSF, стовбурові клітини.

Слід зауважити, що наразі немає переконливих даних щодо ефективності препарату жодної групи, проте тривають дослідження сполук для профілактики реперфузійних пошкоджень.

Також доцільно згадати аналіз L. Goenka et al. (2019), які дійшли висновку, що хоча в низці клінічних випробувань (Lampl et al., 2007; Padma Srivastava et al., 2012; Amiri-Nikpour et al., 2015) було отримано перспективні результати, ефективність міноцикліну для лікування гострого ішемічного інсульту далека від встановленої. Адже більшість досліджень мали високий ризик упередженості щодо генерації випадкової послідовності, приховування розподілу та засліплення учасників/персоналу. Таким чином, якість майбутніх випробувань міноцикліну має бути поліпшена.

Юрій Миколайович також висвітлив свою позицію стосовно невключення нейропротекторів у світові настанови із терапії інсульту. Так, у рекомендаціях щодо раннього лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом Американської асоціації серця / Американської асоціації з інсульту (AHA/ASA, 2019) зазначено, що на даний час не слід застосовувати медикаментозні або немедикаментозні стратегії з імовірною нейропротекторною дією.

Численні спроби встановити ефективність фармакологічних і нефармакологічних втручань із передбачуваною нейропротекторною дією при гострому інсульті зазнали невдачі під час клінічних випробувань. Починаючи з рекомендацій щодо гострого ішемічного інсульту 2013 р., було проведено ще кілька досліджень із тестування ймовірних нейропротекторних агентів, результати яких були негативними. FAST-MAG було першим випробуванням нейропротекторного препарату (догоспітальної інфузії магнію) при гострому інсульті, до якого залучали учасників під час транспортування в автомобілі швидкої допомоги. Результати не показали відмінностей між групою втручання та суб'єктами контролю (плацебо). Крім того, частини I та II дослідження ALIAS не продемонстрували ефективності внутрішньовенного вливання альбуміну при гострому ішемічному інсульті.

Схожу ситуацію відображено в рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості Великої Британії (NICE) «Інсульт і транзиторна ішемічна атака у пацієнтів віком від 16 років: діагностика та початкове лікування» (2019) і «Реабілітація після інсульту в дорослих» (2013).

Лектор нагадав, що за основу наказу МОЗ від 03.08.2012 р. № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» було взято настанову «Ведення пацієнтів з інсультом: реабілітація, профілактика та лікування ускладнень, планування виписки» Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних рекомендацій (SIGN, 2010). При обґрунтуванні лікування зазначено, що в гострому періоді ішемічного інсульту не підтверджено клінічної ефективності призначення препаратів багатьох груп, серед яких є нейропротектори.

Щодо специфічної (диференційованої) терапії ішемічного інсульту, в цьому наказі йдеться лише про три складові:

- системний тромболізис;
- антитромбоцитарну терапію;
- лікування набряку головного мозку й підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Серед інших обґрунтувань зазначено, що на сьогодні не існує нейропротекторної програми, яка продемонструвала б достовірне поліпшення результатів лікування в гострому періоді інсульту.

У пункті про специфічне лікування в ранньому періоді ішемічного інсульту йдеться про те, що комбіновані втручання (як-то внутрішньовенний тромболізис разом з ультразвуком, лазером, антитромботичними засобами, нейропротекторами, гіпотермією тощо) привертають багато уваги завдяки великому потенціалу сприяння відновленню перфузії та захисту мозку від ішемічного ураження. На жаль, наразі немає доказової бази, яка б підтвердила ефективність та безпеку комбінованої ревааскуляризації при ішемічних цереброваскулярних подіях. Бракує надійних доказів більшої ефективності механічних засобів порівняно із фармакологічним тромболізисом при ішемічному інсульті. Також відсутні дані щодо переваги використання разом із тромболізисом нейропротекторів чи будь-яких інших засобів.

Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування, а потреба у нейропротекторах сьогодні

є навіть більшою, ніж раніше. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з ішемічним інсультом було вивчено понад 1 тис. речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливими. Однак наразі щодо жодної з цих речовин не продемонстровано беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно поліпшувати клінічно значущі результати лікування) у контрольованих клінічних випробуваннях при ішемічному інсульті та, відповідно, не отримано дозволу на використання за цим показанням у розвинених країнах. Слід зазначити, що не всі потенційні нейропротектори виявилися безпечними – в деяких дослідженнях результати застосування активного лікування були гіршими, ніж у контрольній групі, або ж частота небажаних подій виявилася неприпустимою.

Експерти висловили чимало міркувань та припущень щодо причин негативних результатів клінічних досліджень нейропротекторів. Так, більшість із них були невеликими та/або мали певні вади дизайну. На додачу, складність ішемічного каскаду (зокрема, багатовекторна дія деяких сполук) робить малоімовірною результативність будь-якого засобу, який діє лише на одну з його ланок. Можливо, нові лікарські засоби та досконаліший дизайн клінічних випробувань дозволять отримати докази того, що нейропротекція є корисною при лікуванні ішемічного інсульту. У рекомендаціях до цього пункту зазначено, що натепер жодні втручання або засоби із потенційними властивостями нейропротектора (здатністю зменшувати пошкодження або стимулювати відновлення мозку) не мають доведеної ефективності (поліпшення клінічно значущих результатів лікування ішемічного інсульту) і не можуть бути рекомендовані для клінічного використання поза межами наукових досліджень (рівень обґрунтованості A) (AHA/ASA, 2007; ESO, 2008; RCP, 2008; NSF, 2010).

На думку доповідача, цей огляд даних свідчить, що застосування церебралізіну, можливо, не дозволяє досягти різниці у смертності після гострого ішемічного інсульту. Зокрема, наявні докази помірної якості, що терапія церебралізіном, імовірно, не впливає на зростання частоти серйозних побічних явищ, але можливе збільшення загальної кількості осіб із нефатальними серйозними несприятливими подіями. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на систематичному огляді доказів шкоди церебралізіну, але не його ефективності при гострому ішемічному інсульті (Ziganshina et al., 2020).

Юрій Миколайович навів цікаві висновки, отримані у кількох кокранівських оглядах результатів досліджень. У першому оцінювали клінічну користь і шкоду цитиколіну порівняно із плацебо або будь-яким іншим препаратом для стандартного лікування осіб із гострим ішемічним інсультом. Дані з низькою доказовістю свідчать, що між цитиколіном та його контрольними параметрами може бути невелика різниця щодо смертності від усіх причин, показників інвалідизації або залежності від сторонньої допомоги при повсякденній діяльності, функціонального відновлення, неврологічної функції та тяжких побічних явищ. У жодному із включених досліджень не оцінювали якість життя, а профіль безпеки цитиколіну залишається невідомим. Докази низької якості були отримані через обмеження у плануванні або проведенні випробувань (Martí-Carvajal et al., 2020).

Результати іншого огляду не показали статистично значущого впливу пірацетаму на ранню або пізню смерть. Однак у дослідженні PASS спостерігалася несприятлива тенденція щодо ранньої летальності. Як стверджують автори, це може бути пов'язано з дисбалансом у тяжкості інсульту між двома групами (Ricci et al., 2012).

Третій огляд містить дані деяких експериментальних і клінічних випробувань нейропротекторного засобу едаравон, який широко використовується в Китаї для лікування інсульту. Щоб отримати достовірну оцінку впливу препарату при гострому ішемічному інсульті, було розглянуто дані трьох досліджень помірної якості, в яких взяли участь 496 хворих. За результатами, едаравон може бути корисним для терапії гострого ішемічного інсульту. Однак для підтвердження цього висновку необхідні якісніші та масштабніші випробування, оскільки ризик упередженості у включених роботах був помірним, а вибірка – невеликою (Feng et al., 2011).

Наприкінці доповіді спікер зауважив, що наразі немає безперечних аргументів на користь ефективності нейропротекції при ішемічному інсульті. Вся наукова спільнота чекає результатів майбутніх досліджень, які можуть пролити світло на перспективи використання нейропротективної терапії.

Підготував **Денис Соколовський**

Нові можливості запобігання інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Тема інсульту завжди була актуальною для нашої спільноти. Лікарі повсякчас стикаються з пацієнтами, які мають високий ризик розвитку інсульту або вже його перенесли. Детально цю проблему обговорювали на науково-освітньому форумі для фахівців у сфері охорони здоров'я «Академія інсульту – 2021», який відбувся 28-30 жовтня 2021 р. у форматі онлайн. Захід був присвячений питанням профілактики інсультів, організації допомоги, лікування та реабілітації осіб із цим захворюванням. Із доповіддю про нові можливості запобігання розвитку повторного інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) виступив Юрій Володимирович Фломін, к. мед. н., доцент, лікар-невролог, завідувач інсультного центру клініки «Оберіг» (м. Київ).

Насамперед лектор представив до- сить сумну статистику щодо Украї- ни, яка вже протягом багатьох років входить у топ-5 країн світу за рівнем загальної смертності населення. Дані Всесвітньої книги фактів Центрального розвідувального управління США де- монструють, що станом на 2020 р. Укра- їна посідала п'яте місце у світі за цим показником, а на 2021 р. – четверте (табл. 1).

Проаналізовані Всесвітньою орга- нізацією охорони здоров'я (ВООЗ)

Табл. 1. Рейтинг країн за рівнем загальної смертності населення	
Країна	Кількість смертей на 1 тис. населення
Литва	15,05
Латвія	14,63
Болгарія	14,52
Україна	13,90
Сербія	13,49
Росія	13,40
Естонія	13,06
Білорусь	12,96

Адаптовано за The World Factbook – CIA, 2021

Табл. 2. Провідні чинники ризику інсульту в Центральній та Східній Європі		
Фактор ризику	ВШ	АПР, %
Артеріальна гіпертензія (АТ ≥140/90 мм рт. ст.)	2,20	42
Куріння	1,86	13
Високе відношення об'єму талії/стегон	1,16	3
Здорове харчування	0,53	26
Достатня фізична активність (≥4 год на тиждень)	0,79	18
Цукровий діабет або HbA _{1c} ≥6,5%	1,20	6
Алкоголь (надмірне споживання)	2,17	2
Психосоціальні фактори	1,72	15
Хвороби серця	3,18	20
Високе співвідношення АроВ/АроА	2,73	50
Примітки: АТ – артеріальний тиск; ВШ – відношення шансів (показує, наскільки зростає ризик інсульту в осіб із певним чинником ризику); АПР – атрибутивний популяційний ризик (показує, яка частка інсультів у популяції зумовлена впливом саме цього фактора ризику); HbA _{1c} – глікований гемоглобін; АроВ/АроА – співвідношення вмісту ліпопротеїнів В і А.		

Адаптовано за M. J. O'Donnell et al., 2016

причини смерті в більшості країн світу, зокрема в Україні, відображені на рисунку 1. Згідно з цими даними, у на- шій країні понад 90% усіх летальних випадків спричинені неінфекційними захворюваннями (ВООЗ, 2018). Наразі серцево-судинні захворювання (ССЗ) впевнено лідирують у переліку при- чин смерті українців: на них припада- ють майже дві третини (63%); близько 15% – на онкопатології і 10% – на інші хвороби.

Про склад цих неінфекційних за- хворювань свідчать результати одного з найавторитетніших досліджень у світі щодо глобального тягаря хвороб (GBD, 2019). Представлені дані для Украї- ни показують, що майже кожна друга смерть пов'язана з ішемічною хворобою серця, наступне місце відведене цере- броваскулярним патологіям.

Також слід враховувати те, до яких наслідків можуть призвести ці хворо- би. Показник Daily допомагає визна- чити кількість втрачених потенційних років «здорового» життя внаслідок пе- редчасної смерті, набутої інвалідності та обмежень повсякденної життєді- яльності людей. Перші місця у спис- ку провідних причин втрачених років життя для нашої країни 2019 р. посі- дали ішемічна хвороба серця (кожен 4-й втрачений рік здорового життя – 25,9%) і цереброваскулярні захворю- вання (майже кожен 10-й втрачений рік – 8,62%) (GBD, 2019).

Цікавими є дані дослідження з вив- чення глобального, регіонального



Рис. 1. Дані ВООЗ щодо частоти причин смерті в більшості країн світу

Адаптовано за Noncommunicable diseases country profiles. WHO, 2018

та специфічного для країни ризику інсульту протягом життя, проведеного з 1990 по 2016 рр. (Feigin et al., 2018). Згідно із прогнозами, у світі кожна чет- верта людина, якій зараз 25 років або більше, протягом життя захворіє на інсульт. Цей ризик ще вищий у краї- нах Східної Європи – 32%. Україна, на жаль, входить до групи з високим ри- зиком розвитку даного захворювання.

Хоча подібна статистика жахає, спі- кер звернув особливу увагу на гасло Всесвітньої організації боротьби з ін- сультотом (WSO), яке проголошує, що інсульт є відворотною та виліковною катастрофою. Інсульт – хвороба, яка дуже добре піддається профілактиці, але для цього потрібно знати основні чинники ризику та належним чином контролювати їх. Тож загальною метою є об'єднання зусиль професійної спіль- ноти медиків та пацієнтів для перемоги над інсультотом.

У таблиці 2 представлені провід- ні чинники ризику інсульту, які, згідно з результатами дослідження INTERSTROKE, зумовлюють понад 90% усіх інсультів у Центральній та Схід- ній Європі (O'Donnell et al., 2016).

Окрім того, важливість контро- лю факторів ризику можна побачити на прикладі артеріальної гіпертензії (АГ). Як відомо, АГ є основним чин- ником ризику для пацієнтів, збіль- шуючи ймовірність розвитку інсульту в 2,2 раза, а атрибутивний популяцій- ний ризик (АПР) становить 42%. Ін- шими словами, лівова частка інсультів



Ю.В. Фломін

зумовлена впливом АГ. Вагому роль ві- діграють також патології серця, серед яких домінує ФП, що утримчує збільшує імовірність розвитку інсульту. На до- даток, важливим чинником є дис- ліпідемія. В українській популяції 50% інсультів викликані недостатнім контролем гіперліпідемії в пацієнтів.

За словами Ю.В. Фломіна, не слід забувати, що всі пацієнти, які пережи- ли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають отримувати лікування з метою вторинної профі- лактики. Зокрема, на сьогодні доступні нові підходи до медикаментозної профі- лактики інсульту (Katsanos et al., 2020). Вони включають такі кроки, як:

- посилення антитромботичної те- рапії (комбінація антиагрегантів, анти- агрегант + антикоагулянт);
- агресивне лікування гіперліпідемії;
- застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду І та інших нових протидіабетичних засобів;
- використання нових можливостей профілактики інсульту при ФП;
- зменшення запалення та стабіліза- ція атеросклеротичних бляшок шляхом застосування колхіцину.

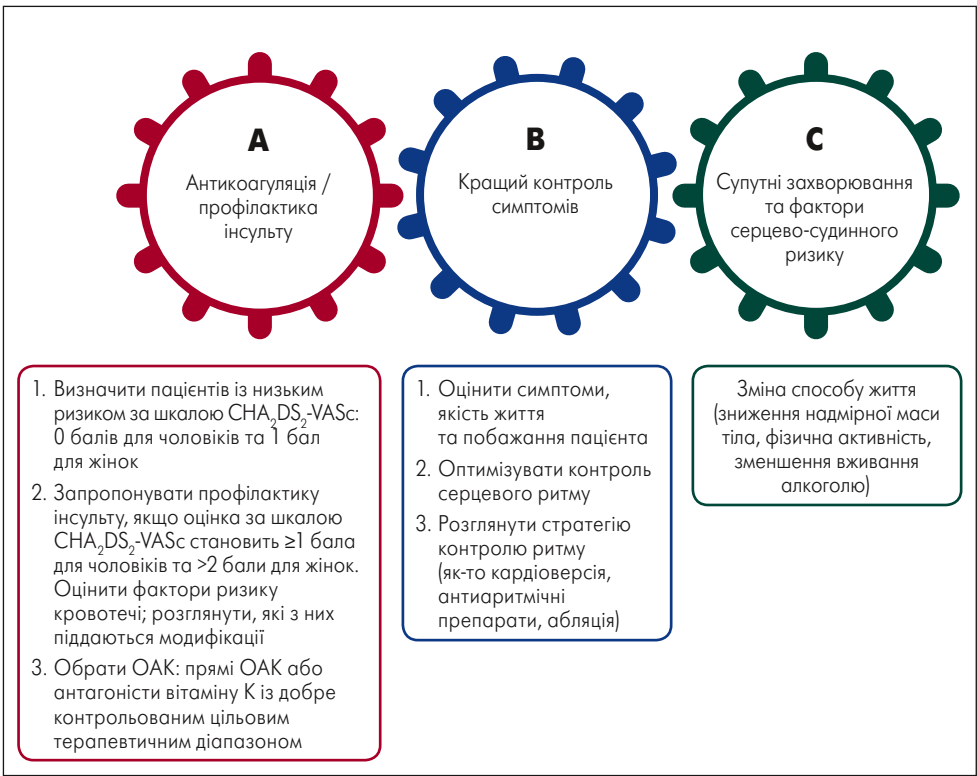


Рис. 2. Принципи лікування ФП: методика ABC

Примітка: CHA₂DS₂-VASc – шкала для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП, ОАК – оральні антикоагулянти.

Адаптовано за ESC/EACTS, 2020

Нещодавно було оновлено рекомендації стосовно діагностики й лікування ФП Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів (ESC/EACTS, 2020). На рисунку 2 представлені основні принципи ведення пацієнтів із ФП.

Особливу увагу варто звернути на такі положення:

1. Оцінка ризику кровотечі у разі відсутності абсолютних протипоказань для лікування прямими оральними антикоагулянтами (ПОАК) не має впливати на рішення щодо призначення цих препаратів із метою профілактики інсульту. В пацієнтів велика ймовірність кровотечі може поєднуватися з високим ризиком інсульту. Слід ретельно оцінити ситуацію, перш ніж відмовитися від застосування хворими ПОАК, оскільки ризик смерті від кровотечі майже завжди нижчий, ніж від інсульту.

2. Клінічний патерн ФП може бути будь-яким (вперше виявлена, пароксизмальна, персистувальна чи стійка), це не впливає на визначення показань для проведення тромбопрофілактики. Обов'язковою умовою є ФП,

підтверджена даними електрокардіографії.

Ще одну настанову, якою мають керуватися лікарі, розробила Європейська організація з інсульту (ESO) щодо антитромботичної терапії для вторинної профілактики інсульту та інших тромбоемболічних подій у пацієнтів з інсультом або ТІА та неклапанною ФП (Klijn et al., 2019). Головне її положення полягає в тому, що особам із неклапанною ФП, ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі не рекомендовано використовувати антитромбоцитарні засоби (як монотерапію або у комбінаціях) з метою вторинної профілактики всіх подій. Для таких хворих слід використовувати антикоагулянти, зокрема, надавати перевагу ПОАК. На даний час така позиція є дуже чіткою і визначеною, винятки можуть траплятися лише зрідка.

Як зауважив доповідач, надзвичайно важливо, що арсенал засобів для боротьби із зазначеними захворюваннями постійно поповнюється. Поява нових стратегій і препаратів є запорукою розвитку медицини. У цьому контексті доцільно звернути увагу на дослідження

R.P. Giugliano et al. (2013), присвячене порівнянню ефекту препаратів едоксабану та варфарину в пацієнтів із ФП. Загалом було включено понад 21 тис. осіб із помірним та високим ризиком інсульту: 67% мали оцінку за шкалою CHADS₂ 3 бали. Середня тривалість спостереження становила майже три роки.

Учасників було розподілено на три групи:

- I група отримувала едоксабан у дозі 60 мг/добу;
- II група застосовувала едоксабан по 30 мг/добу;
- III група отримувала лікування варфарином із корекцією дози для підтримання міжнародного нормованого відношення (MNV) 2,0-3,0.

Слід зазначити, що дане клінічне випробування не включало пацієнтів, у яких ішемічний інсульт трапився впродовж останніх 30 днів. Серед учасників дослідження були особи, які отримували лікування з метою вторинної профілактики. Оскільки дозу едоксабану 30 мг/добу не було схвалено для широкого використання, надалі йтиметься про порівняння ефективності та безпеки використання едоксабану по 60 мг/добу (майже 2 тис. учасників) та варфарину (близько 2 тис. осіб).

Отримані результати показали, що частота церебрального інсульту або системної емболії у групі едоксабану становила 2,44% на рік порівняно із 2,85% – варфарину. Зазначена різниця не досягла статистичної значущості. Частота тяжких масивних кровотеч та внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) була 3,25% на рік у групі едоксабану порівняно із майже 4% у групі варфарину; ці дані також не досягли статистичної значущості.

На увагу також заслуговує аналіз результатів цього дослідження, представлений N.S. Rost et al. (2016). Було показано, що ризик ішемічного/геморагічного інсульту і системних емболічних подій вищий у пацієнтів, яких лікували з метою вторинної профілактики. Проте як у разі первинної, так і вторинної профілактики застосування едоксабану хоч і незначно, але знижувало частоту всіх кінцевих точок порівняно з варфарином (відмінності між групами не досягли рівня значущості). На рисунку 3 представлені всі події разом для того, щоб можна було оцінити чисті клінічні переваги з урахуванням як ефекту препарату, так і його безпеки. Таким чином, лікування едоксабаном виявилось певною мірою ефективнішим і безпечнішим, ніж використання варфарину.

Дані щодо частоти ВЧК представлені на рисунку 4. У пацієнтів, які отримували лікування з метою вторинної профілактики, спостерігалися нижчі показники у групі едоксабану, ніж на тлі варфарину: 0,62 і 1,09% відповідно. У цьому разі відмінності досягли статистичної значущості. Дана тенденція зберігалася і для первинної профілактики (0,30 та 0,73% відповідно). Отже, можна зробити висновок, що як у межах первинної, так і вторинної профілактики лікування едоксабаном у дозі 60 мг/добу є безпечнішим, ніж варфарином. Пацієнти, які приймали едоксабан, мали нижчий ризик ВЧК.

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України з'явився перший едоксабан, представлений препаратом **Едоксакорд** від АТ «Київський вітамінний завод». Одним із показань для застосування едоксабану є запобігання розвитку інсульту і системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Сприятливий ефект препарату в цій групі хворих було підтверджено у низці клінічних досліджень.

На додаток, у процесі дослідження було зафіксовано цікаві висновки щодо вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП. При порівнянні з особами, які отримували варфарин, у пацієнтів на тлі лікування едоксабаном по 60 мг/добу, виявлено:

- зниження ризику геморагічного інсульту на 48%;
- зменшення кількості смертей від ССЗ на 21%;
- зниження частоти тяжких серцево-судинних подій на 16% та будь-яких кінцевих точок – на 17%;
- зниження частоти композитної кінцевої точки (тобто смерті від ССЗ – інфаркту міокарда, системної емболії) на 18%.

Таким чином, лікування едоксабаном у дозі 60 мг/добу було не менш ефективним, ніж варфарином, і водночас безпечнішим.

Однак перед лікарями постає законне питання: коли слід розпочинати лікування пацієнтів із ФП, які перенесли гострий мозковий інсульт? На жаль, сучасні настанови не дають однозначної відповіді. Для визначення оптимальних термінів початку чи відновлення терапії бракує даних. Рішення залишається на розсуд кожного окремого лікаря.

Також доцільно розглянути результати дослідження M. Paciaroni et al. (2019). Ключовим завданням науковців було визначення незалежних предикторів повторного ішемічного інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП, які отримували лікування ПОАК. До них належать:

- надто низька доза препарату, яку було обрано всупереч інструкції, або з інших міркувань;
- збільшене ліве передсердя;
- гіперліпідемія;
- високий показник згідно зі шкалою CHA₂DS₂-VASc.

На щастя, принаймні два чинники цілком піддаються контролю і корекції: це застосування фармакотерапії ПОАК та контроль гіперліпідемії.

Підсумовуючи доповідь, Юрій Володимирович зазначив, що лікарі зазвичай бояться розвитку можливої кровотечі та прагнуть знизити ризик для пацієнта шляхом зменшення дозування ПОАК, і закликав відмовитися від цієї небезпечної практики. Профілактика інсульту має здійснюватися препаратом групи ПОАК у високій дозі (едоксабан рекомендовано застосовувати по 60 мг/добу). Обов'язково слід використовувати гіполіпідемічні засоби для досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (<1,8 ммоль/л).

Зазначені заходи дозволять ефективніше запобігати розвитку інсульту, зменшуючи його тягар у нашій державі для пацієнтів, їхніх близьких та медичних працівників.

Підготувала **Євгенія Ніженець**

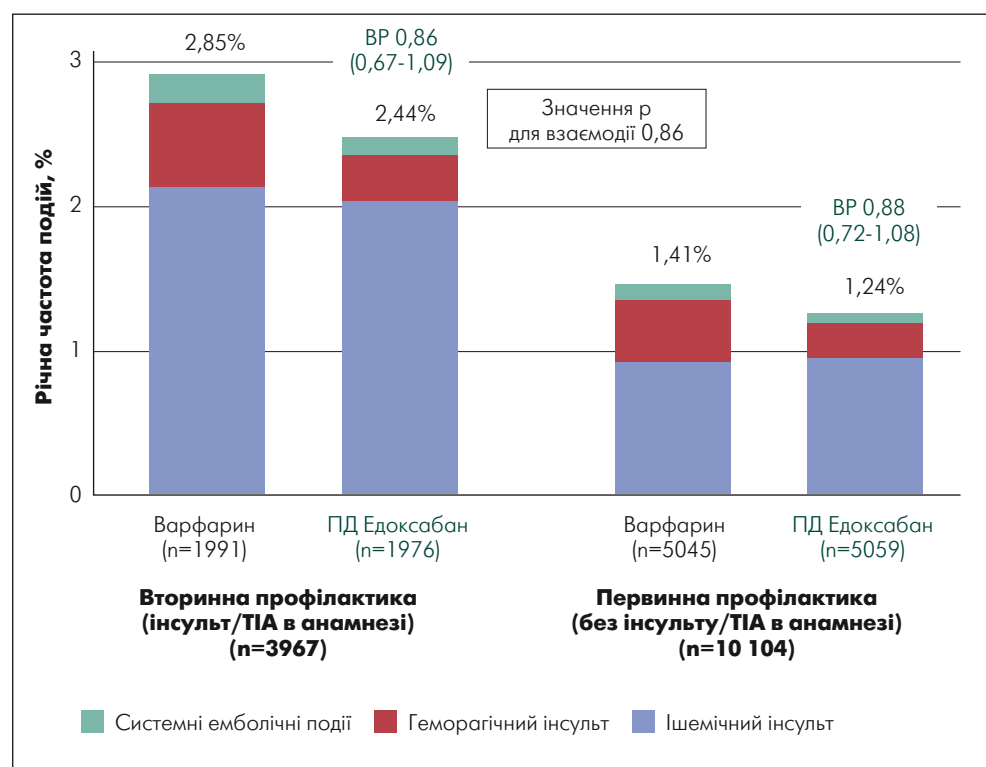


Рис. 3. Статистика розвитку первинних подій як показник ефективності едоксабану порівняно із варфарином

Примітки: ПД – підвищена доза; BP – відносний ризик.

Адаптовано за N.S. Rost et al., 2016

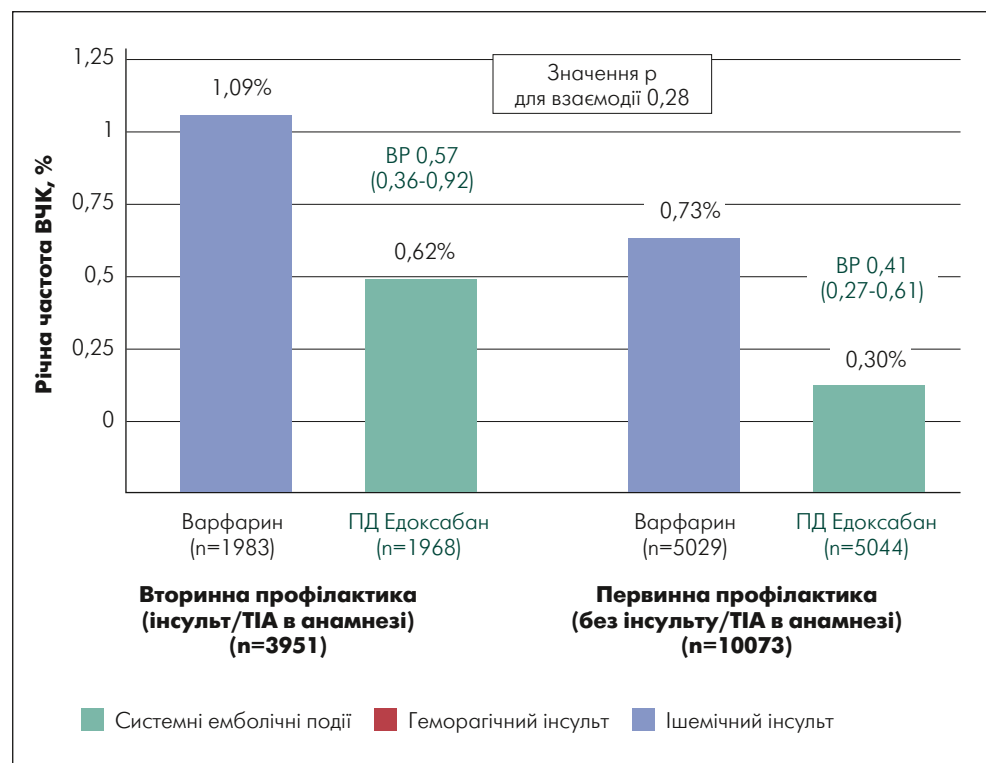


Рис. 4. Порівняння частоти ВЧК у групах терапії едоксабаном і варфарином

Примітки: ПД – підвищена доза; BP – відносний ризик.

Адаптовано за N.S. Rost et al., 2016

Лікування постінсультної депресії у пацієнтів молодого віку

Інсульт, або порушення мозкового кровообігу – поширена причина смерті та тривалої втрати працездатності в усьому світі. Найчастіше інсульт трапляється в осіб похилого віку, але з’являється все більше даних щодо зростання захворюваності серед молодого покоління. Пацієнти, які перенесли інсульт, можуть мати не лише довгострокові фізичні та когнітивні порушення, але й психологічні проблеми, такі як постінсультна депресія (ПІД). Депресія є найчастішим психоневрологічним ускладненням інсульту, проте нерідко залишається поза увагою лікарів. Як наслідок, спостерігається підвищений рівень захворюваності та смертності серед молодих осіб із ПІД порівняно із представниками того ж віку без неї. Е.Н. На та R. Gantioque здійснили огляд наявних джерел, присвячених лікуванню ПІД у молодих пацієнтів, які перенесли інсульт, з метою допомогти клініцистам у веденні таких хворих та поліпшенні якості їхнього життя. Отримані результати розміщені у виданні *Stroke Research & Therapy* (2020; 4 (1): 1–4).

Інсульт визначається як раптове зниження функції мозку через порушення його кровопостачання, спричинене тромбом, емболом або крововиливом (Stroke, 2019). Завдяки розвитку технологій та зростанню обізнаності щодо раннього виявлення й лікування інсультів загальна частота госпіталізацій пацієнтів з інсультом знижується (Ramirez et al., 2016). Проте цей стан призводить до життєво небезпечних ускладнень та є однією з основних причин смерті серед населення (Benjamin et al., 2019). До того ж поширеність інсульту є високою не лише в літньому віці, останнім часом вона зростає серед осіб молодшого віку (Tibæk et al., 2016).

Модифіковані фактори ризику інсульту в молодих пацієнтів подібні до таких в осіб похилого віку. Найчастішими чинниками ризику серед літніх хворих є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та захворювання серця. Однак їх поширеність між даними віковими групами різниться.

Так, у Європі серед 3944 молодих осіб з інсультом найчастіше зустрічалися такі фактори ризику, як (Smajlovic, 2015; Fox, 2019):

- куріння (49%);
- дисліпідемія (46%);
- артеріальна гіпертензія (36%).

Стосовно того, що ж саме означає поняття «молодий інсульт», дані досліджень значно відрізняються, і конкретної дефініції немає. Проте більшість науковців вважають, що це інсульт у хворих працездатного віку – від 18 до 64 років (Ramirez et al., 2016; Ekker et al., 2018).

Інсульт молодшає: дані наявних досліджень

Ramirez et al. (2016) проаналізували результати дослідження National Inpatient Sample (найбільшої бази даних стаціонарної допомоги у США) щодо частоти госпіталізації, пов’язаної з інсультом, із 2000 по 2010 рр. Автори виявили, що рівень потрапляння до стаціонара із приводу інсульту знизився у пацієнтів віком від 65 до 84 років. Проте спостерігалось збільшення кількості госпіталізацій через інсульт серед хворих віком від 25 до 44 років (16-23 на 100 тис.) та від 45 до 64 років (149-156 на 100 тис.).

В іншому дослідженні, проведеному в Данії, також мало місце значне зростання частоти госпіталізацій серед молодих осіб після ішемічного інсульту (Tibæk et al., 2016). Внаслідок спостереження за 4156 пацієнтами віком від 15 до 30 років, що перенесли перший інсульт, у період із 1994 по 2012 рр. науковці виявили, що рівень госпіталізацій, пов’язаних з інсультом, підвищився з 11,97 до 16,77 на 100 тис. людино-років у 1994 та 2012 рр. відповідно.

Поширеність депресії у молодих осіб з інсультом

Наслідки інсульту можуть бути виснажливими для хворих і перешкоджати їм повернутися до способу життя, який був у них до недуги. Окрім зниження функціональних здатностей, інсульт може також серйозно впливати на емоційне та психологічне здоров’я, призводити до розвитку тривоги й депресії (Dar et al., 2017). Поширеність ПІД є вельми високою; зокрема, у молодих пацієнтів симптоми

депресії є майже втричі частішими, ніж в осіб літнього віку (Amaricaï, Roenaru, 2016; Karoor et al., 2019; Srivastava et al., 2010). У дослідженні за участю 50 пацієнтів, які перенесли інсульт, симптоми депресії серед осіб віком 27-36, 37-46, 47-56 і 57-66 років спостерігалися у 100, 50, 60 і 29,63% відповідно (Ibeneme et al., 2017).

У 2013 р. було проведено оцінку ПІД протягом шести місяців у 72 пацієнтів віком 29-59 років після інсульту, які відвідували реабілітаційне відділення лікарні. За отриманими даними, депресія мала місце у 67% хворих:

- у 14% – межовий рівень клінічних проявів депресії;
- у 34,7% – помірна депресія;
- у 15,2% – тяжка депресія;
- у 2,9% – дуже тяжка депресія.

Як показали результати дослідження, є значуща кореляція між депресією та погіршенням функціональних результатів (Amaricaï, Roenaru, 2016).

Молоді пацієнти, які перенесли інсульт, будують свою сім’ю, кар’єру та майбутнє, однак ПІД зупиняє ці життєво важливі процеси. ПІД пов’язана зі зниженням якості життя, когнітивної активності та функціональних наслідків (Dar et al., 2017; Ji-hua, 2018). Незважаючи на руйнівні ускладнення, ПІД, на жаль, часто не беруть до уваги, а у 80% випадків лікування є неналежним (Lokk, 2010).

Наслідки ПІД у молодих пацієнтів

Як зазначалося вище, наслідки інсульту в молодих пацієнтів є вельми значущими (Karoor et al., 2019). Заходи щодо їх усунення, на додаток до симптомів депресії, можуть призвести до підвищення рівня ускладнень та смертності серед хворих (Robinson, Jorge, 2016; Brigadeiro et al., 2017; Towfighi et al., 2017). В осіб із ПІД спостерігається вища частота функціональних порушень, соціальної ізоляції та когнітивних розладів порівняно із пацієнтами після інсульту, в яких немає депресії (Dar et al., 2017).

Також існує значна кореляція між фізичними й інтелектуальними обмеженнями внаслідок інсульту та труднощами при поверненні до роботи (Balasooriya-Smeekens et al., 2016). Фізичні функції мають велике значення для чоловіків і жінок працездатного віку, оскільки вони часто є основним джерелом фінансової підтримки для своїх сімей.

Депресія – один із найгірших наслідків інсульту, оскільки вона заважає молодим пацієнтам повернутися до самостійності та роботи (Karoor et al., 2019). Відновлення після перенесеного інсульту в молодому віці у деяких випадках може тривати все життя (Ekker, 2018). Тому клініцисти мають уважніше ставитися до виявлення молодих пацієнтів, які входять до групи ризику розвитку ПІД, а також запобігання й лікування депресії з метою уникнення розвитку подальших ускладнень.

Сучасне лікування ПІД: огляд джерел Методи та пошук даних

Для зіставлення результатів щодо визначення проблеми та критеріїв терапії автори використали систему PICO, де P (Patient) означає пацієнт,

I (Intervention) – втручання, C (Comparison) – порівняння та O (Outcomes) – результати. Зокрема, було сформульоване запитання: «Якими є сучасні методи лікування постінсультної депресії у молодих осіб, що перенесли інсульт?». Для збору інформації були використані онлайн-бази даних MedLine, PubMed, база даних наукової літератури із сестринської справи та суміжних галузей охорони здоров’я (CINAHL) і Google Scholar; пошук проводили з вересня по грудень 2019 р.

Для пошуку статей в онлайн-базах даних ключовими термінами були обрані «молодий інсульт» та «депресія». Основну групу втручання, визначеного як поточне лікування, склали молоді пацієнти із ПІД, групу порівняння – молоді особи, які перенесли інсульт та не мали депресії. Результатом було визначено лікування ПІД у молодих хворих.

Для відбору літератури було використано блок-схему PRISMA (рисунок). Пошук виявив 46 статей, з яких були виключені: повторювані матеріали; статті не англійською мовою та опубліковані до 2010 р.; публікації з даними щодо пацієнтів з інсультом без симптомів депресії, а також щодо хворих віком до 18 або від 65 років. Нарешті, автори перевірили, чи надано в остаточному відібраних статтях відповідь на ключове запитання дослідження. Згідно з результатами пошуку, не було виявлено жодної статті, присвяченої вивченню сучасних методів лікування ПІД у молодому віці.

Результати

ПІД поширена приблизно у 20-50% пацієнтів з інсультом і є основною причиною інвалідності та смертності (Brigadeiro et al., 2017). До значущих факторів ризику розвитку депресії після інсульту належать:

- жіноча стать;
- раніше виявлені розлади настрою;
- молодший вік;
- моторні чи когнітивні порушення;
- низька соціальна підтримка;
- самотність;
- невротизм;
- генетичні чинники.

За наявними даними, зменшення проявів депресії корелює із поліпшенням функціональних результатів, якості життя та відновлення протягом усього життя, а отже, із кращими шансами повернутися до роботи (Towfighi et al., 2017).

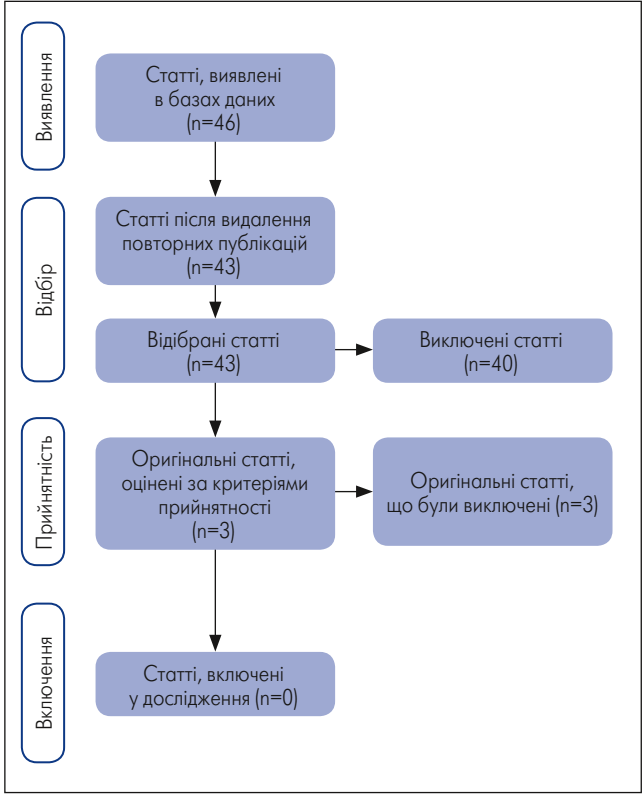


Рисунок. Блок-схема PRISMA

Адаптовано за Е.Н. На та R. Gantioque, 2020

Доступні дослідження показують, що найпоширенішими методами лікування ПІД є антидепресивні засоби, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і трициклічні антидепресанти (ТЦА) (Dwyer Hollender, 2014; Pompili et al., 2015; Xu et al., 2016). СІЗЗС і ТЦА допомагають відновити як фізичні, так і когнітивні функції хворих після інсульту, зменшуючи інтенсивність пов'язаних із симптомами депресії запальних процесів та, внаслідок цього, сприяючи подовженню їх виживання до 10 років (Robinson, Jorge, 2016; Villa et al., 2018). Також відомо, що антидепресанти мають високу ефективність щодо зменшення потреби у сторонній допомозі, поліпшення неврологічного статусу та функціональних результатів (Mead et al., 2012).

У 26-тижневому випробуванні, проведеному в чотирьох інсультних центрах у Швеції, пацієнти із ПІД були розподілені на групи для отримання сертраліну, СІЗЗС або плацебо. До кінця 26-го тижня у хворих, які приймали сертралін, спостерігалися суттєве поліпшення якості життя та зменшення проявів соціальної ворожості порівняно із групою плацебо ($p < 0,05$) (Murray et al., 2005).

На додаток, Х. Xu et al. (2016) здійснили огляд даних 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у межах яких 740 осіб із ПІД застосовували лікування антидепресантами або плацебо. Було показано, що пацієнти, які приймали антидепресанти, мали значні переваги порівняно із групою плацебо.

У рандомізованому контрольованому випробуванні R.G. Robinson та R.E. Jorge (2016) вивчали ефективність ТЦА нортриптиліну і СІЗЗС флуоксетину у пацієнтів із та без депресії. За отриманими результатами, антидепресанти виявилися дієвими не тільки щодо проявів депресії, але й щодо функціональних результатів хворих, виміряних за модифікованою шкалою Ренкіна протягом одного року спостереження.

Окрім фармакологічної терапії, для успішного лікування ПІД також доступні нефармакологічні підходи. Вони включають когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), електросудомну терапію (ЕСТ), екосистемно-орієнтовану терапію, точковий масаж, повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію, фізичні вправи, музико- та світлотерапію тощо (Pompili et al., 2015; Murray et al., 2005; Nadidi et al., 2017; Shen et al., 2017). Застосування цих нефармакологічних методів також асоціювалося зі зменшенням проявів депресії у пацієнтів після інсульту.

Х. Shen et al. (2017) провели систематичний огляд та метааналіз даних 22 РКД, які охоплювали 1764 пацієнтів. Автори дійшли висновку, що повторювана транскраніальна магнітна стимуляція пов'язана з позитивними результатами у пацієнтів із ПІД.

Огляд літератури Е.Н. На та R. Gantioque (2020) продемонстрував, що медикаментозна терапія СІЗЗС і ТЦА є дуже успішною і перевершує будь-які інші підходи до ведення осіб із ПІД. Проте досліджень, в яких би розглядали варіанти лікування пацієнтів молодого віку, не було виявлено.

Деякі лікарі-практики уникають застосування СІЗЗС або ТЦА через їх несприятливі ефекти. Проте, за наявними даними, вони переважно зустрічаються у хворих похилого віку. Відповідно, необхідні додаткові дослідження для визначення впливу антидепресантів на ПІД саме у молодих пацієнтів.

Обговорення

Основними цілями лікування має бути не лише зменшення проявів депресії, але й поліпшення якості життя пацієнтів та відновлення функціональної здатності, що дозволить їм продовжувати будувати кар'єру, сім'ю та майбутнє. Успішним результатом для літніх хворих може бути позбавлення потреби у сторонній допомозі в повсякденній діяльності. Своєю чергою метою пацієнтів працездатного віку є повернення до роботи та продовження планування свого життя. Тому для молодих пацієнтів слід застосовувати агресивніші підходи до лікування депресії.

При визначенні стратегії лікування для хворих клініцисти переважно зосереджуються на фізичних

аспектах наслідків інсульту. Однак, окрім призначення фізіо-, трудотерапії та логопедії, вони мають визнавати, що фармакологічне лікування депресії є не менш, якщо не більш, важливим для пацієнтів молодого віку з інсультом. Тож, на додачу до зазначених методик, раннє виявлення та медикаментозне лікування надзвичайно важливі як частина тактики терапії інсульту в молодих пацієнтів із ПІД.

Є певні розходження думок щодо того, що є найкращим варіантом лікування ПІД у загальній популяції осіб з інсультом. За даними більшості досліджень науковці дійшли висновку, що СІЗЗС і ТЦА є основою терапії ПІД.

Е.Н. На та R. Gantioque (2020) мали на меті проаналізувати сучасні знання стосовно лікування ПІД у молодих пацієнтів. Проте досліджень, у котрих увагу було б сфокусовано на цій конкретній темі, вони не виявили. Своєю чергою отримані результати роботи свідчать, що клініцисти, медсестри, терапевти тощо повинні бути чутливішими до психологічних потреб молодих пацієнтів, які перенесли інсульт.

Враховуючи суттєвий негативний вплив ПІД на одужання, хворі після інсульту мають проходити скринінг на наявність симптомів депресії, починаючи з гострої фази розладу. Особливу увагу слід

приділяти молодим пацієнтам, якомога швидше запроваджуючи терапію антидепресантами або інші альтернативні методи лікування. У поєднанні з медикаментозним лікуванням психологічні підходи також повинні бути пріоритетом у веденні осіб з інсультом під час гострої фази.

Висновки

Неврологи й медсестри відіграють вирішальну роль у наданні допомоги молодим пацієнтам з інсультом у видужанні, відновленні й поверненні до попереднього життя. Завдяки приділенню належної уваги молодим хворим та обізнаності в лікуванні ПІД клініцисти можуть допомагати їм у відновленні фізичної форми, соціального функціонування та психологічного стану.

Нині, на жаль, бракує рекомендацій щодо лікування, сфокусованих на ПІД у молодих пацієнтів, що перенесли інсульт. Незважаючи на те, що наразі доступні кілька варіантів терапії ПІД, необхідні подальші дослідження для оцінки ефектів поточних лікувальних методик депресії, спеціально націлених на молоду популяцію осіб з інсультом.

Підготувала **Олена Коробка**

3



Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2-8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг білістер, № 30; табл. в/о 100 мг білістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01-02.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Цереброваскулярні захворювання – одна з найпоширеніших причин виникнення епілептичних нападів у дорослих, особливо в літньому віці. Зі зростанням захворюваності на інсульт збільшилася популяція хворих із постінсультними епілептичними нападами, результатом чого стало підвищення обізнаності про цю недугу в суспільстві. Епілептичні напади, що розвиваються у пацієнтів після перенесеного інсульту, погіршують якість їхнього життя, а також фізичне та психічне здоров'я. На жаль, нині патологічні й фізіологічні процеси постінсультних епілептичних нападів ще не до кінця вивчені. Y. Fu et al. підсумували сучасні досягнення щодо патогенезу, факторів ризику, профілактики та терапевтичних цілей при постінсультних епілептичних нападах. Результати огляду опубліковані у виданні *Acta Epileptologica* (2021; 3 (14): 1-5).

Дисбаланс між вмістом збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів є ще однією причиною виникнення ранніх епілептичних нападів. У центральній нервовій системі збуджувальний нейромедіатор

Зокрема, було висунуто гіпотезу, що підвищення рівня глутамату на тлі гострого інсульту являє собою потенційний клінічно значущий біомаркер розвитку постінсультної епілепсії (Nicolo et al., 2019). Крім астроцитів, олігодендроцити та мікроглія також здатні проліферувати після інсульту, хоча їх зв'язок з епілептогенезом ще належить дослідити.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489–514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47–62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324–6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273–7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689–94. 6. Тюркнєв І. «Антека». <http://www.antenka.ua>

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group. | Ілєйцарія | www.acino.ua



Фактори ризику постінсультних епілептичних нападів

Виникнення постінсультних епілептичних нападів пов’язане з низкою комплексних факторів, серед яких:

- тип інсульту (ішемічний або геморагічний);
- локалізація та розмір ураження;
- тяжкість захворювання.

За даними обсерваційних досліджень, виявлено різні чинники ризику розвитку ранніх і пізніх епілептичних нападів. Внутрішньомозковий крововилив або ішемічний інсульт із геморагічною трансформациєю, вищий ступінь тяжкості інсульту або високий показник за шкалою інсульту Національних інститутів охорони здоров’я США (NIHSS) та алкоголізм асоційовані з підвищеним ризиком ранніх епілептичних нападів, тоді як значне ураження кори та вищий ступінь тяжкості інсульту вказують на більшу ймовірність пізніх судом.

У когортному дослідженні за участю 469 пацієнтів з інсультом, проведеному із 1982 по 2003 рр., було проаналізовано частоту постінсультних епілептичних нападів. Результати підтвердили, що помірна й тяжка інвалідність виявилися прогностичними чинниками епілептичних нападів після інсульту. Проте після лакунарного інсульту судоми не виникали (Stefanidou et al., 2017). Крім того, повідомлялося, що монотерапія вальпроєвою кислотою та пізній початок епілептичних нападів також є факторами ризику їх розвитку після інсульту.

Однак за даними метааналізу досліджень, опублікованих протягом 1990–2014 рр., не спостерігалось суттєвої різниці щодо ймовірності виникнення пізніх епілептичних нападів між пацієнтами із кроволивом у мозок та особами з ішемічним інсультом. На додачу, не було доведено, що стать є фактором ризику (Zhang et al., 2014).

Нещодавно було виявлено, що застосування медикаментозних методів лікування інсульту впливає на частоту постінсультних епілептичних нападів. Так, розвиток реперфузійної терапії, включно із внутрішньовенним (в/в) введенням тканинного активатора плазміногену (tPA) та ендоваскулярною тромбектомією, як-от внутрішньоартеріальна інфузійна терапія, сприяв збільшенню частки тих, хто вижив після ішемічного інсульту, на 68% (Naylor et al., 2018). Однак Y. Fu et al. (2021) зазначають, що ендогенний tPA здатний сенситивізувати мозок шляхом посилення регуляції N-метил-D-аспартатних рецепторів, що призводить до зниження порогу гіперзбудливості. Тому застосування рекомбінантного tPA також може підвищувати ризик виникнення постінсультних епілептичних нападів.

За даними ретроспективного когортного дослідження, до якого було залучено 1357 госпіталізованих пацієнтів у період із 2008 по 2015 рр., в осіб, які отримували тільки tPA в/в чи внутрішньоартеріальну інфузійну терапію, спостерігалось 3- і 5-кратне зростання частоти постінсультних епілептичних нападів відповідно порівняно із тими, які отримували фармакотерапевтичну підтримку (Naylor et al., 2018). Проте в іншому випробуванні було виявлено, що частота постінсультних епілептичних нападів у групі застосування рекомбінантного tPA та у хворих, що не отримували лікування, була подібною (Lekoubou et al., 2017). Розбіжності між цими двома роботами, ймовірно, пояснюються можливою відсутністю скорегованого аналізу щодо прогностичних факторів розвитку епілептичних нападів.

Примітно, що M. Galovic et al. (2018) розробили нову модель для прогнозування пізніх епілептичних нападів після ішемічного інсульту, яка базується на п’ятьох незалежних чинниках ризику. Дослідження, в якому виконували перевірку моделі багатофакторного прогнозування, включало 1200 учасників, що перенесли ішемічний інсульт. Для створення моделі було відібрано п’ять змінних, що відповідало:

- тяжкості інсульту;
- атеросклерозу великих артерій;
- ранньому початку епілептичних нападів;
- залученості кори мозку в патологічний процес;
- локалізації ушкодження середньої мозкової артерії.

Що ж до тяжкості інсульту, то показник 0 означав ≤ 3 балів згідно із NIHSS, 1 – від 4 до 10 балів, 2 – більш ніж 11 балів. Щодо атеросклерозу великих артерій, показник 0 балів означав його відсутність, 1 – наявність; щодо ранніх епілептичних нападів (у період ≤ 7 днів після інсульту) – показник 0 балів свідчив про їх відсутність, 3 – про наявність; щодо ураження кори мозку – показник 0 балів вказував на його відсутність, 2 – на наявність; щодо локалізації ураження середньої мозкової артерії – показник 0 балів означав його відсутність, 1 – наявність. На основі цієї моделі оцінка 0 балів була пов’язана із 0,7% ризиком пізніх епілептичних нападів, тоді як найвищий бал 9 – із 63% ймовірністю їх розвитку протягом одного року.

Врешті-решт оцінку за моделлю SeLECT було проведено у 1169 пацієнтів трьох незалежних міжнародних когорт у Німеччині, Австрії та Італії. Науковці отримали сприятливі результати для прогнозування пізніх епілептичних нападів після ішемічного інсульту (Galovic et al., 2018). Однак необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити надійність цієї моделі.

Окрім факторів ризику виникнення постінсультних епілептичних нападів, досліджуються також чинники ризику їх рецидиву. Як було зазначено, молодий вік і чоловіча стать корелюють із більшою ймовірністю повторення постінсультних епілептичних нападів (Kim et al., 2016). В іншому дослідженні повідомлялося, що відносно великий об’єм гематоми пов’язаний з їх рецидивом (Neshige et al., 2015).

За даними ретроспективного госпітального дослідження із залученням 153 пацієнтів, були отримані такі висновки (Tomati et al., 2017):

1. Наявність епілептичного статусу – предиктор повторення епілептичних нападів після епілептичних нападів із раннім початком.
2. Молодий вік вказує на високий ризик рецидиву епілептичних нападів із пізнім початком.
3. Пізній початок епілептичних нападів є незалежним предиктором їх повторного виникнення, оскільки пацієнти з ранніми нападами характеризуються нижчою ймовірністю рецидиву судом і менш частим використанням протиепілептичних препаратів (ПЕП).

Довідка «ЗУ»

За даними Ruiz-Gimenez et al. (2010), найрекомендованішими ПЕП для лікування пацієнтів з епілепсією після перенесеного інсульту є леветирacetам, ламотриджин і габапентин (останній як засіб додаткової терапії). Також показано, що у пацієнтів із постінсультною епілепсією показники утримання найвищі для леветирacetаму та ламотриджину, а найнижчі – для карбамазепіну та фенітоїну (Larsson et al., 2020).

Відповідно до настанови Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE, 2013), леветирacetам має найвищий рівень доказовості (А) за початкової монотерапії фокальних нападів у дорослих (Glauser et al., 2013). Окрім того, леветирacetам є препаратом вибору для терапії пацієнтів з епілепсією та кардіальними порушеннями, оскільки він не чинить вплив на діяльність серцево-судинної системи, ферментативну систему печінки, не взаємодіє з іншими ліками, не потребує титрування дози та, отже, дає можливість швидше скоротити частоту епілептичних нападів і ризик фатальних аритмій (Литовченко, Гримайло, 2015).

Лікування постінсультних епілептичних нападів

У разі розвитку постінсультних епілептичних нападів питання про те, чи слід приймати ПЕП, залишається дискусійним. Ці ліки не рекомендовано застосовувати після інсульту для профілактики епілептичних нападів, оскільки постінсультні судоми виникають лише у третини пацієнтів із ранніми нападами та у половини – із пізніми.

Нещодавнє дослідження із залученням пацієнтів з епілепсією, що розвинулася після інсульту, показало, що у тих, хто отримував лікування ПЕП після першого епілептичного нападу, повторні судоми через один рік розвинулися у 27,1%, тоді як за відсутності даної терапії – у 53,8%. Тож автори дійшли висновку, що застосування ПЕП слід рекомендувати пацієнтам із постінсультною епілепсією (Oros et al., 2018).

Однак коли саме слід призначати лікування ПЕП – на думку Y. Fu et al. (2021), ще потрібно встановити. Загальновизнано, що для запобігання рецидиву доцільно приймати ПЕП після другого епілептичного нападу із раннім початком та першого – із пізнім (Naylor et al., 2018). Хоча у клінічному дослідженні було продемонстровано, що ранні епілептичні напади часто є предикторами поганих клінічних результатів та підвищеної смертності серед хворих під час госпіталізації (Yang et al., 2018). Тож ці дані свідчать, що лікування ПЕП слід проводити після першого раннього епілептичного нападу.

Для лікування пацієнтів із постінсультною епілепсією можна використовувати як класичні (карбамазепін, вальпроат, фенітоїн і фенobarбітал), так і нові ПЕП (ламотриджин, леветирacetам, окскарбазепін, топірамат тощо). ПЕП запобігають розвитку судом завдяки своїм механізмам дії, включно з інгібуванням натрієвих і кальцієвих каналів, а також регуляцією дисбалансу нейромедіаторів. Однак, оскільки механізми ранніх і пізніх епілептичних нападів відрізняються, а патофізіологічні зміни при ранніх вважаються зворотними, важливо обрати відповідний ПЕП залежно від стадії епілепсії.

Повідомлялося, що фенobarбітал зменшує частоту розвитку постінсультних епілептичних нападів у мишей (Markowitz et al., 2011). Вальпроєва кислота знижує частоту епілептичних нападів після інсульту за рахунок пригнічення активації мікроглії та вивільнення медіатора запалення на моделях шурів (Xuan et al., 2012). За результатами загальнонаціонального багатоцентрового опитування щодо лікування постінсультної епілепсії в Японії було показано, що найбільш використовуваними ПЕП при постінсультних епілептичних нападах є леветирacetам, вальпроат та карбамазепін (Gilad, 2012).

Останнім часом нові ПЕП є частіше призначуваними препаратами із меншою кількістю побічних ефектів і медикаментозних взаємодій порівняно із традиційними ПЕП. У масштабному загальнонаціональному дослідженні було виявлено, що вальпроєва кислота, карбамазепін та нові ПЕП, як-то леветирacetам, окскарбазепін, топірамат і прегабалін, краще контролювали постінсультні епілептичні напади із пізнім початком, ніж фенітоїн (Huang et al., 2015).

На основі підтвердженої доказами ефективності та сприятливо-го профілю безпеки у клінічних дослідженнях леветирacetам був запропонований як альтернатива традиційним ПЕП для купірування постінсультних епілептичних нападів (Belcastro et al., 2008).

Висновки й перспективи

Постінсультні епілептичні напади негативно впливають на прогноз при інсульті, зокрема тривалість госпіталізації, інвалідизацію та смертність хворих. Загальновизнано, що ранні епілептичні напади мають більший вплив на прогноз пацієнтів, ніж пізні. Важливо зазначити, що саме сукупність факторів ризику, найімовірніше, зумовлює розвиток епілептичних нападів після інсульту.

Різні механізми постінсультних епілептичних нападів впливають на патогенез та фізіологічні процеси епілепсії. Однак на сьогодні вони залишаються до кінця не з’ясованими. Тож необхідні подальші доклінічні та клінічні дослідження для ліпшого розуміння аспектів та цілей профілактики й лікування епілептичних нападів після перенесеного інсульту.

Підготувала **Олена Коробка**

UA-LEVI-PUB-022022-076



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг
Таблетки дисперговані

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг. Діюча речовина. Ламотриджин, 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. Лікарська форма. Таблетки дисперговані. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби, Код АТХ N03A X09. Фармакологічні властивості. Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов’язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). Показання. Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов’язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов’язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджинем. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. Протипоказання. Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/14222/01/01, № UA/14222/01/02, № UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. Виробник: Taktavis exhf/Actavis ehf, Спесіфіар С.А./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Внутрішньовенний тромболізис для лікування гострого ішемічного інсульту

Внутрішньовенний тромболізис (ВВТ) – єдиний схвалений метод реперфузійної терапії для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Пропонуємо до вашої уваги основні положення клінічної настанови, що є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією рекомендацій Європейської організації з вивчення інсульту (ESO) із застосування ВВТ для лікування гострого ішемічного інсульту 2021 р. Документ було обрано й адаптовано національною мультидисциплінарною робочою групою* як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам із гострим ішемічним інсультом, що ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності й безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її запровадження. Мета розробки даної настанови – допомогти клініцистам і пацієнтам приймати раціональні рішення в різних клінічних ситуаціях, а також надати інформаційну підтримку для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Цей рекомендаційний документ із найкращої медичної практики призначений насамперед для лікарів-практиків, які надають як первинну, так і вторинну та третинну медичну допомогу.

ВВТ залишається основою терапії гострого інсульту. Правильний відбір пацієнтів і своєчасне лікування є вирішальними. На сьогодні доступні високоякісні докази, які підтверджують ефективність ВВТ альтеплазою для поліпшення функціонального результату в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом протягом 4,5 год після появи симптомів. Також ВВТ альтеплазою рекомендований в осіб із гострим ішемічним інсультом при пробудженні, яких востаннє бачили здоровими значно більш ніж 4,5 год тому, що мають невідповідність даних на магнітно-резонансній томографії (МРТ) у режимі DWI-FLAIR і не є кандидатами для проведення механічної тромбектомії (МТ).

Прагнення скоротити час до початку ВВТ привело до пришвидшення терапії пацієнтів з інсультом у деяких регіонах Європи. Цей факт проклав шлях до раннього лікування в інсультних відділеннях (блоках та центрах) та зменшення показників інвалідності внаслідок інсульту в тих регіонах, де воно доступне.

Для швидкого проведення ВВТ пацієнтам із гострим інсультом потрібна добре функціонуюча система охорони здоров'я: екстрено-диспетчерські центри, первинна медична допомога, служби екстреної (швидкої) медичної допомоги, відділення невідкладної допомоги, рентгенологи та інсультні команди, координовані судинним неврологом або спеціалістом із лікування інсульту. Останній має забезпечувати оптимальний відбір пацієнтів та швидке прийняття рішення, оскільки ВВТ є ефективнішим, якщо його застосовують якомога раніше після виникнення інсульту.

У цьому документі виконано огляд наявних даних рандомізованих та спостережних досліджень, які підтверджують ширше використання ВВТ, особливо щодо відбору хворих у пізні часові інтервали та застосування у пацієнтів із відносним протипоказанням до альтеплази. Також мультидисциплінарна робоча група окреслила поточний стан доказів щодо впливу ВВТ у різних підгруп пацієнтів залежно від часових інтервалів, використовуваних тромболітичних препаратів та стратегій вибору методів візуалізації.

Цю настанову було підготовлено згідно зі стандартною операційною процедурою ESO, яка базується на системі Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). Метод Делфі використовували для оцінки важливості відповідних результатів (середній бал від 10 респондентів за шкалою від 1 до 10):

- функціональний результат, включно зі смертю, за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) 0-6 балів: 8,3;
- симптомний внутрішньочерепний крововилив (ВЧК): 7,6;
- смерть: 7,4;
- якість життя: 6,2;
- реканалізація, вимірювана методами візуалізації: 5,9;
- велика позачерепна кровотеча: 5,7;
- неврологічний результат, як-то оцінка за шкалою Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS): 5,5;
- кінцевий розмір інфаркту, вимірюваний методами візуалізації: 4,7.

З огляду на голосування, функціональний результат був найбільш пріоритетним, далі йшли сВЧК і смерть. Якщо не вказувалося інше, «відмінний» та «хороший» результати визначали через три місяці як показники за шкалою mRS 0-1 та 0-2 відповідно. Якщо не було вказано інше, «кращий функціональний результат»

відповідав зниженню показника за mRS принаймні на один бал через три місяці.

Мультидисциплінарна робоча група сформулювала перелік запитань PICO щодо популяції (Population), втручання (Intervention), порівняння (Comparator) та результату (Outcome). Основні рекомендації базувалися на систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ВВТ порівняно з контрольними препаратами/втручаннями. За відсутності РКД із відповідної теми було виконано пошук літератури для виявлення систематичних оглядів нерандомізованих або ключових спостережних досліджень.

Для кожного запитання PICO та результату визначали ризик упередженості, а якість доказів оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку на основі типу наявних доказів (рандомізовані чи спостережні дослідження) та міркувань щодо неоднорідності, опосередкованості, неточності результатів та ризику упередженості.

Рекомендації було детально переглянуто всіма членами мультидисциплінарної робочої групи і змінено до досягнення консенсусу. Зрештою, документ було розглянуто і схвалено зовнішніми рецензентами та членами настановної ради ESO й виконавчого комітету.

Лікування протягом 4,5 год після появи симптомів

Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність ВВТ, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год рекомендовано ВВТ альтеплазою (якість доказів – висока, рівень рекомендації – сильний).

Лікування у період від 4,5 до 9 год після відомої появи симптомів без та із використанням сучасних методів візуалізації

Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність ВВТ, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів), відібраних за допомогою простої (неконтрастної) КТ?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю від 4,5 до 9 год (відомий час появи симптомів) та за відсутності візуалізації головного мозку іншим методом, ніж проста (неконтрастна) КТ, не рекомендовано проводити ВВТ (якість доказів – помірна, рівень рекомендації – сильний).

Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність ВВТ, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів) і з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при комп'ютерній томографії (КТ) або МРТ?

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів) за невідповідності ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ, у яких МТ протипоказана або не планується, рекомендовано ВВТ альтеплазою (якість доказів – низька, рівень рекомендації – сильний).

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів) і без невідповідності ядра/

гіпоперфузії при КТ або МРТ 9 із 9 членів групи радять не виконувати ВВТ альтеплазою. Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів), госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, за невідповідності ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ, у яких є показання для МТ, члени групи не змогли досягти консенсусу стосовно того, чи потрібно виконувати ВВТ перед проведенням МТ. Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів), госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, за невідповідності ядра/гіпоперфузії при КТ чи МРТ, у котрих є показання для МТ, 6 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед проведенням МТ.

Інсульт при пробудженні від сну та якщо час появи симптомів невідомий

Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність ВВТ, у пацієнтів з ішемічним інсультом при пробудженні від сну / якщо час появи симптомів невідомий?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, яких востаннє бачили здоровими більш як 4,5 год тому, в котрих наявна невідповідність DWI та FLAIR при МРТ, а МТ протипоказана або не планується, рекомендовано ВВТ альтеплазою (якість доказів – висока, рівень рекомендації – сильний). Для осіб із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, в яких наявна невідповідність ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ до 9 год від середини сну, а МТ протипоказана чи не планується, рекомендовано ВВТ альтеплазою (якість доказів – помірна, рівень рекомендації – сильний).

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, що могли би бути придатними як для ВВТ, так і для МТ, 6 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед МТ. Для осіб із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, які могли би бути придатними як для ВВТ, так і для МТ, 7 із 9 членів групи радять проводити ВВТ перед МТ.

Застосування тенектеплази

Чи приводить ВВТ тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж ВВТ альтеплазою, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, яким не показана тромбектомія, слід надавати пріоритет ВВТ альтеплазою порівняно із таким тенектеплазою (якість доказів – низька, рівень рекомендації – слабкий).

Чи приводить ВВТ тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж ВВТ альтеплазою, в осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та оклюзією великої судини, що є кандидатами на МТ та для яких розглядається можливість ВВТ до тромбектомії?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та оклюзією великої судини, які є кандидатами на МТ та для котрих розглядається можливість ВВТ перед проведенням тромбектомії, доцільно надавати пріоритет ВВТ тенектеплазою в дозі 0,25 мг/кг порівняно із ВВТ альтеплазою по 0,9 мг/кг (якість доказів – низька, рівень рекомендації – слабкий).

Використання альтеплази у низьких дозах

Чи приводить ВВТ альтеплазою у низькій дозі до не менш ефективного функціонального результату порівняно зі стандартною дозою альтеплази у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких є показання для ВВТ, рекомендовано надавати перевагу стандартній дозі альтеплази (0,9 мг/кг) порівняно з альтеплазою в низькій дозі (якість доказів – висока, рівень рекомендації – сильний).

* Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови: д. мед. н., професорка Л.І. Соколова; М.В. Гуляєва; д. мед. н., професор С.О. Дубров; д. мед. н., професорка О.Є. Коваленко; к. мед. н. О.О. Колосинська; к. мед. н. М.Р. Костюк; к. мед. н., доцентка Г.Є. Костюковська; к. мед. н. Д.В. Лебединеш; к. мед. н. С.О. Литвак; к. мед. н. О.М. Ліщишина; Є.О. Мельник; д. мед. н., професорка Л.Ф. Матюха; д. мед. н., професорка Т.С. Міщенко; к. мед. н. В.В. Мороз; д. мед. н., професор С.П. Московко; д. мед. н., професор В.З. Нетяженко; д. мед. н. М.Ю. Орлов; к. мед. н., доцентка М.М. Прокопів; д. мед. н., професор Г.Г. Рошин; Д.О. Самофалов; к. мед. н. Ю.В. Фломін; к. мед. н. В.О. Холін; В.І. Шуляк; д. мед. н. Л.М. Яковенко.

Варіанти супутньої терапії

? Чи приводять антитромбоцитарні препарати на додачу до ВВТ до кращого функціонального результату порівняно лише з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год рекомендовано не застосовувати антитромбоцитарні препарати протягом 24 год після ВВТ порівняно із супутньою антитромбоцитарною терапією при ВВТ альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить використання додаткового ультразвуку при ВВТ до кращого функціонального результату порівняно лише з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год не рекомендоване використання додаткового ультразвуку у хворих, які отримують ВВТ (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*).

Старечий вік, поліморбідність, стареча астения, попередня інвалідність

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів віком від 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів віком від 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — висока, рівень рекомендації — сильний*).

Як вважають 9 із 9 членів групи, лише вік не повинен бути обмежувальним фактором для проведення ВВТ, навіть в інших клінічних ситуаціях, охоплених цими настановами, як-то інсульт при пробудженні, ішемічний інсульт тривалістю 4,5-9 год (відомий час появи симптомів) з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ, інсульт легкого ступеня з інвалідизувальними симптомами тощо.

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів, які мають поліморбідність, старечу астению або попередню інвалідність, із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год із поліморбідністю, старечою астениею або інвалідністю до інсульту слід проводити ВВТ альтеплазою (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*).

Інсульт легкого ступеня та за швидкого покращення неврологічних симптомів

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалості <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 год рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 год використовувати ВВТ альтеплазою не є доцільним (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — слабкий*).

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 год із доведеною оклюзією великої судини?

Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизувальним інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 год із доведеною оклюзією великої судини 6 із 8 членів групи радять ВВТ альтеплазою.

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та за швидкого покращення неврологічних симптомів?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та швидким покращенням неврологічних симптомів, які все ж є інвалідизувальними, 8 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою. Група погодилася, що рішення про лікування має ґрунтуватися на клінічному стані під час госпіталізації, а очікування на зникнення симптомів не є виправданим.

Інсульт тяжкого ступеня

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тяжкого ступеня тривалістю <4,5 год?

Для пацієнтів із клінічно тяжким гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — сильний*). Для хворих, що перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год, який визначений тяжким за ступенем ранніх ішемічних змін на КТ, ВВТ альтеплазою, імовірно, можна розглядати в обраних випадках (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*).

Як зазначили 7 із 9 членів робочої групи, ВВТ альтеплазою є доцільним в обраних пацієнтів із тяжким інсультом, що корелює з радіологічними ознаками великого інфаркту (наприклад, ранні ішемічні зміни більш як третини басейну середньої мозкової артерії або оцінка <7 балів за шкалою ASPECTS на неконтрастній КТ). Критерії відбору хворих можуть включати придатність для альтернативної стратегії реперфузії (механічна тромбектомія), результати візуалізації сучасними методами (значна невідповідність ядра/гіпоперфузії), час від появи симптомів, ступінь ураження білої речовини, інші протипоказання для ВВТ та інвалідність до інсульту.

Високий рівень артеріального тиску та глюкози при госпіталізації

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год із постійно підвищеним артеріальним тиском (АТ) понад 185/110 мм рт. ст. незважаючи на антигіпертензивну терапію?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та постійно підвищеним систолічним АТ >185 мм рт. ст. чи діастолічним АТ >110 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивну терапію, не слід проводити ВВТ альтеплазою (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та за підвищеного АТ понад 185/110 мм рт. ст., який згодом був знижений до рівня менш як 185/110 мм рт. ст.?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та систолічним АТ >185 мм рт. ст. або діастолічним АТ >110 мм рт. ст., який згодом був знижений до <185 та <110 мм рт. ст. відповідно, рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та рівнем глюкози у крові >22,2 ммоль/л (>400 мг/дл)?

Для пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год та мають рівень глюкози у крові понад 22,2 ммоль/л (400 мг/дл), проведення ВВТ альтеплазою є доцільним (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*). Однак слід зазначити, що ВВТ не повинен заважати застосуванню терапії інсуліном у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за високого вмісту глюкози у крові.

Артеріальна гіпертензія до інсульту

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та артеріальною гіпертензією до інсульту?

Для пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год та мають підтверджену артеріальну гіпертензію, що виникла до інсульту, рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — сильний*).

Наявний цукровий діабет

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та відомим цукровим діабетом?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та відомим цукровим діабетом рекомендовано ВВТ альтеплазою (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — сильний*).

Використання антитромбоцитарної терапії до інсульту

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, як застосовують антитромбоцитарні препарати?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовували моно- або подвійну антиагрегантну терапію до настання інсульту, слід виконувати ВВТ альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*).

Застосування антикоагулянтів до інсульту

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовують антагоністи вітаміну К (АВК)?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовують АВК та мають міжнародне нормалізоване відношення $\leq 1,7$, рекомендовано проводити ВВТ альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*). Для хворих, що перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год, отримують лікування АВК та мають міжнародне нормалізоване відношення >1,7, не рекомендовано ВВТ (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*). Для осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, що приймають АВК, а їхні результати аналізу коагулограми невідомі, ВВТ виконувати не рекомендовано (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовують оральні антикоагулянти, що не є АВК (НОАК)?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, що застосовували НОАК протягом останніх 48 год до появи симптомів інсульту і не мають конкретних аналізів коагулограми (як-то калібрована активність анти-Ха для інгібіторів фактора Ха, тромбіновий час для дабігатрану або концентрації НОАК у крові) ВВТ не є доцільним (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*).

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовували НОАК протягом останніх 48 год до появи симптомів інсульту і мають активність анти-Ха <0,5 Од/мл (для інгібіторів фактора Ха) або тромбіновий час <60 с (для прямих інгібіторів тромбіну), 7 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою. Для осіб з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які отримували дабігатран упродовж останніх 48 год до виникнення симптомів інсульту, 8 із 9 членів групи радять комбінацію ідаруциумабу та ВВТ альтеплазою порівняно з відсутністю ВВТ.

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які застосовували інгібітори фактора Ха протягом останніх 48 год до розвитку симптомів інсульту, 9 із 9 членів групи не радять комбінацію андексанету та ВВТ альтеплазою порівняно з відсутністю ВВТ.

Потенційні фактори ризику кровотечі

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які мають низьку кількість тромбоцитів?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та відомою кількістю тромбоцитів <100×10⁹/л не слід використовувати BBT (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*). Для осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та невідомим вмістом тромбоцитів до початку BBT, якщо відсутні причини для отримання аномальних значень, рекомендовано розпочати BBT альтеплазою в очікуванні результатів лабораторних аналізів (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявна нещодавня травма, хірургічна операція або біопсія?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які перенесли велику хірургічну операцію в місці, яке не піддається стисканню, де кровотеча, ймовірно, спричинить значний крововилив (наприклад, живіт, грудна клітка, череп, добре васкуляризовані тканини або велика артерія) протягом попередніх 14 днів, BBT не рекомендовано (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*).

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний ВЧК?

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний ВЧК, 8 із 9 членів групи радять BBT альтеплазою в окремих випадках. Наприклад, внутрішньовенний тромболізіс можна розглянути, якщо з моменту крововиливу минуло багато часу, або за наявності неречидивувальних або вилікуваних основних причин крововиливу (як-то травма, субарахноїдальний крововилив із подальшим ендovasкулярним чи хірургічним видаленням аневризми або використання специфічних антитромботичних препаратів).

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких наявні церебральні мікрокрововиливи (ЦМК)?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких кількість ЦМК невідома або мала (наприклад, <10), BBT альтеплазою є доцільним (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — слабкий*). Для осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у котрих раніше було відомо про велику кількість ЦМК (наприклад, >10), не слід проводити BBT альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — слабкий*). Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год 9 із 9 членів групи не радять систематичний скринінг методом МРТ для оцінки кількості ЦМК до прийняття терапевтичного рішення стосовно BBT.

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких наявні ураження білої мозкової речовини?

Для пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год та мають ураження білої речовини від легкого до помірного ступеня, рекомендовано BBT альтеплазою (*якість доказів — помірна, рівень рекомендації — сильний*). Для осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та ураженнями білої речовини тяжкого ступеня застосування BBT альтеплазою є доцільним (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — слабкий*).

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких наявна нерозірвана аневризма головного мозку?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у котрих наявна нерозірвана аневризма головного мозку, слід проводити BBT альтеплазою (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*).

Інші супутні захворювання

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців, 9 із 9 членів групи проголосували за BBT альтеплазою в окремих випадках, наприклад, у разі невеликого інфаркту, інсульту, що виник більш ніж місяць тому, або хороших показників клінічного відновлення.

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту?

Для пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт тривалістю <4,5 год, у котрих спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту та немає підозри на наявність стану, що імітує інсульт, або на серйозну травму голови, BBT альтеплазою є доцільним (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*).

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких наявне розшарування (дисекція) дуги аорти, сонної або внутрішньомозкової артерії?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та розшаруванням (дисекцією) дуги аорти BBT не рекомендовано (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — сильний*). В осіб із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та ізольованими розшаруваннями (дисекціями) шийної артерії слід виконувати BBT альтеплазою (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — слабкий*).

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та розшаруванням (дисекцією) внутрішньомозкової артерії 6 із 9 членів групи не радять BBT альтеплазою.

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких був інфаркт міокарда (ІМ) протягом останніх трьох місяців?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний підгострий (>6 год) ІМ з елевациєю сегмента ST протягом останніх семи днів, не варто застосовувати BBT (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*). Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, у яких в анамнезі наявний ІМ без елевациї сегмента ST протягом останніх трьох місяців, BBT альтеплазою є доцільним (*якість доказів — дуже низька, рівень рекомендації — слабкий*).

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які перенесли ІМ з елевациєю сегмента ST від тижня до трьох місяців до появи симптомів інсульту, 9 із 9 членів групи радять BBT альтеплазою в конкретних ситуаціях. Показники, які слід враховувати, — це розмір ІМ, чи проводилася реканалізаційна терапія при ІМ та ехокардіографічні дані.

? Чи приводить BBT альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю BBT у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год, які мають інфекційний ендокардит?

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 год та очевидним або підозрюваним діагнозом інфекційного ендокардиту не слід використовувати BBT (*якість доказів — низька, рівень рекомендації — сильний*).

Обговорення

Мета цієї настанови — допомогти лікарям у прийнятті рішень щодо BBT при гострому ішемічному інсульті. За можливості, рекомендації базувалися на РКД чи метааналізі даних окремих учасників РКД, а не спостережних дослідженнях, які більш схильні до упередженості та спотворення результатів. Було виявлено високоякісні докази для надання рекомендацій щодо часу лікування, пацієнтів різного віку та тяжкості інсульту, ґрунтовані на аналізі даних окремих учасників усіх досліджень BBT альтеплазою на сьогодні.

На додачу, було запроваджено окремі рекомендації для хворих із невідомим та відомим часом появи симптомів інсульту більш ніж 4,5 год, оскільки вони відповідають двом різним клінічним сценаріям. Багато пацієнтів з інсультом при пробудженні можуть мати дійсно «справжній» інсульт з часом від початку менш ніж 4,5 год. Отже, з патофізіологічної точки зору ця ситуація помітно відрізняється від інсультів тривалістю понад 4,5 год.

Окрім того, згідно із наявним клінічним досвідом, інформація про те, відомий чи невідомий час виникнення симптомів, зазвичай доступна, коли пацієнт прибуває до лікарні. На підставі результатів метааналізу даних окремих учасників РКД проведення BBT рекомендовано в осіб із невідомим часом появи симптомів інсульту, вибраних за допомогою сучасних методів візуалізації (невідповідність DWI-FLAIR або ядра/гіпоперфузії). Подовження часового інтервалу понад 4,5 год від відомого часу розвитку симптомів також можливе, якщо перфузійно-дифузійна МРТ або перфузійна КТ показують потенційно відновлювану тканину мозку. Однак не завжди доступні термінові сучасні методи візуалізації головного мозку, що може обмежити негайне застосування цих рекомендацій.

Незважаючи на те, що існує низка високоякісних випробувань, якими керується практика, певні рекомендації базуються на низькій або дуже низькій якості доказів. Вони впливали з метааналізу невеликих, одиничних рандомізованих або спостережних досліджень. На додаток, хоча підтверджено потенційну користь тенектеплази, залишається невизначеним, чи має вона не меншу ефективність порівняно з альтеплазою для всіх пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Однак було знайдено докази низької якості, що дозволяють надавати перевагу тенектеплазі над альтеплазою у хворих з оклюзією великої судини, які є кандидатами на МТ.

Перевагами цих настанов є системний підхід до пошуку літератури та рекомендації GRADE. Однак багато запитань, поставлених перед робочою групою з розробки даного модуля настанов, стосувалися конкретних підгруп пацієнтів із різними клінічними характеристиками або тих, хто приймав певні препарати від самого початку. У багатьох із них були клінічні невизначеності щодо співвідношення користі та шкоди від BBT. Однак за відсутності досліджень, які б випадковим чином розподіляли учасників цих підгруп для виконання BBT або контролю, точні ефекти лікування невідомі. Було б помилкою трактувати помірковано вищий ризик симптомного ВЧК після BBT як причину не лікувати таких хворих, оскільки користь альтеплази не була кількісно визначена.

Отже, майже у всіх випадках найкращим прогнозом ефекту BBT є середній пацієнт, який лікувався на той момент у рандомізованому дослідженні, а не хворий, що має дуже схожі характеристики зі спостережного дослідження.

Наступним пріоритетом досліджень тромболізісу є те, як широко застосовувати процедуру у групах населення, які найбільше його потребують. Це пацієнти в тих країнах та регіонах Європи, де спостерігаються найвищі показники частоти інсульту та найнижчий рівень використання тромболізісу. В даній ситуації знадобляться методи для якомога швидшого та найпростішого прийняття рішень щодо BBT та усунення бар'єрів, пов'язаних із початковими критеріями виключення, які не підтверджуються поточними доказами рандомізованих або обсерваційних досліджень. Необхідні подальше навчання, впровадження та підвищення рівня безпеки BBT, зниження вартості тромболітичних препаратів і розподіл ресурсів для лікування інсульту там, де частота інсультів є найвищою.

Адаптовану версію документа читайте на сайті
www.dec.gov.ua

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.eso-stroke.org

Лікування постінсультної депресії: аналіз вігповігді пацієнтів на есциталопрам

Постінсультна депресія (ПІД) є вельми поширеним станом, що погіршує клінічний результат та якість життя хворих. Ефективність фармакотерапії, зокрема антидепресантами, у пацієнтів із симптомами ПІД варіює. Е.-J. Lee et al. мали на меті вивчити, як впливає есциталопрам на ПІД залежно від індивідуальних симптомів депресії та локалізації вогнища інсульту. Отримані результати опубліковані у виданні Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology (2021; 34 (6): 565-573).

Фармакотерапія ПІД часто є недостатньо ефективною, що, ймовірно, пов'язано з гетерогенними механізмами цього стану (Kim, 2016; Lee et al., 2020). ПІД може частково розвиватися через пошкодження нейромедіаторних волокон, що простягаються від стовбура мозку до лобової кори (Tegoni et al., 2011; Numasawa et al., 2017). Тож ефективність медикаментозного лікування, зокрема селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), у пацієнтів із симптомами ПІД може варіювати залежно від локалізації інсульту.

Крім того, різна терапевтична відповідь може асоціюватися з невідповідним використанням діагностичних інструментів у хворих після перенесеного інсульту. Більшість методик оцінки ПІД призначені для осіб із психічними розладами без структурних пошкоджень мозку і стосуються таких симптомів, як швидка стомлюваність, порушення сну, труднощі з концентрацією уваги тощо. У пацієнтів із гострим інсультом такі симптоми можуть бути вторинними щодо неврологічних розладів, змін навколишнього середовища чи приймання ліків. Тому хворі, в яких наявні переважно саме такі симптоми, можуть бути менш чутливими до терапії антидепресантами.

У даному контексті Е.-J. Lee et al. (2020) припустили, що дія СІЗЗС змінюється залежно від виразності нейроповедінкових симптомів та вогнища інсульту. Щоб перевірити цю гіпотезу, вони виконали ретроспективний аналіз даних нещодавнього клінічного випробування ефекту есциталопраму, в якому вивчали локалізацію уражень при інсульті та різноманітні симптоми депресії у пацієнтів із гострим інсультом.

Матеріали й методи Дизайн дослідження та інструменти оцінки

Ретроспективний аналіз включав дані рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового клінічного випробування EMOTION, проведеного в період 2011-2014 рр. (Kim et al., 2017). У дослідження увійшли 478 пацієнтів, що відповідали таким критеріям:

- вік 20 років;
- перенесений гострий інсульт протягом 21 дня (у 456 — ішемічний, у 22 — геморагічний);

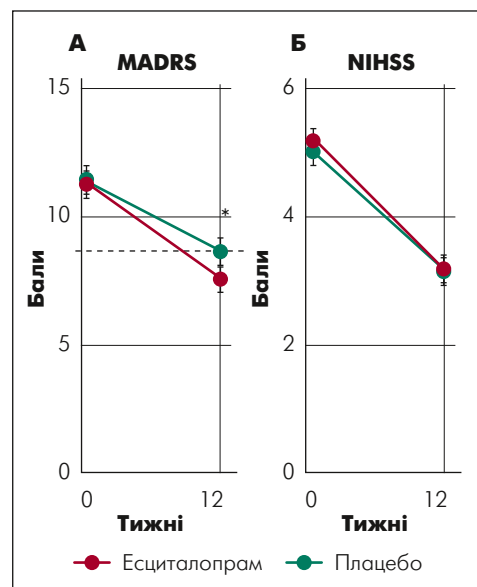


Рисунок. Симптоми депресії та неврологічний дефіцит у пацієнтів із ПІД протягом 12 тижнів

Примітки: Пунктир відповідає середнім значенням, відрізки — стандартним похибкам; * $p < 0,05$ при порівнянні змін балів від вихідного рівня між досліджуваними групами.

Адаптовано за E.-J. Lee et al., 2021

- наявність неврологічного дефіциту (≥ 2 бали за шкалою Ренкіна);
- надання інформованої згоди на участь.

Критеріями виключення були: діагностована депресія або інші психічні розлади в анамнезі до епізоду інсульту; змінений психічний статус, тяжка деменція та/або афазія, що призвели до виникнення труднощів у спілкуванні (Winblad, Pogitis, 1999). Пацієнти з симптомами депресії під час скринінгу були включені у дослідження, але особи з виразними суїцидальними думками — виключені.

Учасники протягом 12 тижнів отримували есциталопрам у початковій дозі 5 мг/добу, яку з 2-го тижня поступово збільшували до 10 мг/добу за відсутності побічних явищ, або плацебо. Потім вони перебували під наглядом ще 12 тижнів без застосування досліджуваних препаратів.

Первинне обстеження хворих проводили після стабілізації неврологічного стану, порушеного внаслідок інсульту (зазвичай через три дні). Симптоми ПІД оцінювали за допомогою шкали депресії Монтгомері — Асберг (MADRS) від 0 до 6 балів (чим вищий бал, тим тяжчі прояви депресії) (Khan et al., 2004). Показники MADRS аналізували на початку та через 12 тижнів із метою визначення ефекту есциталопраму під час лікування. Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) (Brott et al., 1989).

Локалізація вогнища інсульту

Локалізацію осередку інсульту (лобова, тім'яна, скронева, потилична, підкіркова ділянка, таламус, середній, довгастий мозок, міст і мозочок) було підтверджено за даними магнітно-резонансної чи комп'ютерної томографії (Kim et al., 2017). Автори розподілили локалізації вогнищ інсульту на три групи: пошкодження середнього мозку чи моста, лобної або підкіркової ділянки мозку та інші (Raxinos et al., 2012). Пацієнти із множинними ураженнями за різними категоріями ($n=5$) не були включені до аналізу локалізації осередку інсульту.

Статистичний аналіз

Аналіз проводили на основі ІТТ-популяції (всі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування). Вихідні характеристики та клінічні змінні порівнювали між групами лікування та локалізації інсульту за допомогою критерію χ^2 -квадрат (або точного критерію Фішера) для категорійних змінних та t -критерію Стюдента (чи U -критерію Манна — Уїтні) — для безперервних. Вплив есциталопраму на основний результат (зміну загального бала за MADRS через 12 тижнів) досліджували за допомогою лінійної регресії з множинними змінними. Також для груп локалізації ураження були розраховані середні значення за методом найменших квадратів, щоб визначити величину незалежного впливу кожної з них на зміну симптомів депресії. Двобічні $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати

Із загальної кількості учасників оцінювання за MADRS упродовж 12 тижнів пройшли 73,8%. Кількість вибухих із дослідження протягом цього періоду була порівнянною між групами (плацебо та есциталопрам — 65 vs 60 осіб відповідно).

Вихідна тяжкість симптомів депресії у групах плацебо й есциталопраму, оцінена за MADRS, була однаковою. Оскільки неврологічний дефіцит із часом зменшувався, також мало місце полегшення симптомів депресії. При цьому зміна загального бала за MADRS

була значно виразнішою у пацієнтів, які отримували есциталопрам (рисунок). Серед окремих симптомів у групі есциталопраму полішилися показники за трьома пунктами MADRS, як-то явний смуток, повідомлення про сумні думки та песимістичний настрій.

Серед пацієнтів, включених до аналізу локалізації вогнища інсульту ($n=473$), 101 мав ураження середнього мозку / моста, а 278 — лобно-підкіркової зони. Неврологічний дефіцит у цих групах був вищого ступеня, ніж у хворих з іншими ураженнями. Згідно з отриманими результатами, було продемонстровано ефективність есциталопраму в осіб із лобно-підкірковими порушеннями.

Есциталопрам загалом добре переносився (Kim et al., 2017). Міжгрупова прихильність до лікування була зівставною (для плацебо та есциталопраму — 86,3 vs 89,3% відповідно).

Обговорення

Е.-J. Lee et al. (2020) виявили, що фармакологічний ефект стосовно ПІД варіював залежно від індивідуальних симптомів депресії та локалізації вогнищ інсульту, які не враховувалися у попередніх дослідженнях.

Було показано, що есциталопрам значно зменшував прояви явного смутку, повідомлення про сумні думки та песимістичний настрій (McNutt et al., 2012). Своєю чергою змін щодо труднощів із концентрацією уваги, зниження сну/апетиту та стомлюваності не відбулося. Імовірно, це пов'язано з тим, що учасники дослідження перенесли гострий інсульт, а симптоми когнітивного або нейро-вегетативного характеру могли бути частково спричинені інсультом та пов'язаними з ним

факторами (наприклад, зміною навколишнього середовища, прийманням ліків), а тому — й менш чутливими до есциталопраму.

Тож автори припустили, що відповідь на лікування антидепресантами у пацієнтів із гострим інсультом за допомогою діагностичних інструментів, що використовують вегетативні симптоми для характеристики ПІД, могла бути недооціненою з огляду на те, що частота цих симптомів є вищою на ранніх, ніж на пізніх стадіях ПІД (Tateno et al., 2002).

Крім того, СІЗЗС можуть бути ефективнішими при ПІД залежно від тяжкості симптомів. Оскільки у поточній роботі використовували лише есциталопрам, необхідні додаткові дослідження із залученням інших антидепресантів для з'ясування властивих їм відмінностей фармакологічних ефектів щодо кожного з симптомів депресії.

На додаток, автори висунули гіпотезу, що дія СІЗЗС варіює залежно від локалізації вогнища інсульту. Дійсно, значуща відповідь на фармакотерапію спостерігалася у пацієнтів із ураженнями в лобно-підкірковій зоні, на відміну від таких у середньому мозку й мості. Одним із можливих пояснень цієї невідповідності може бути те, що ступінь і кількість пошкоджених серотонінових волокон відрізняються між групами, що могло призвести до різної терапевтичної відповіді на СІЗЗС (Stahl, 1998).

Висновки

За результатами дослідження Е.-J. Lee et al. (2020) було продемонстровано, що терапевтичний ефект при ПІД залежить від окремих симптомів депресії та локалізації вогнищ інсульту. Тож у майбутніх клінічних випробуваннях слід враховувати різну фармакологічну ефективність залежно від тяжкості симптомів і локалізації уражень. Застосування індивідуальних стратегій лікування при веденні хворих із симптомами депресії після перенесеного інсульту забезпечить максимальну ефективність терапії.

Підготувала **Олена Коробка**

3

Есцобел
Есциталопрам

Нові барви життя

- Препарат першого вибору для лікування помірної або важкої депресії⁴
- Ефективний антидепресант зі сприятливим профілем безпеки^{1,2,3}

АНТИДЕПРЕСАНТ
Есцобел® 20 мг
Есциталопрам
28 таблеток, вкритих оболонкою

АНТИДЕПРЕСАНТ
Есцобел® 10 мг
Есциталопрам
28 таблеток, вкритих оболонкою

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Есцобел: Таблетки, есциталопрам по 10 мг № 28, по 20 мг № 28. Показання: великий депресивний епізод, генералізовані тривожні розлади; призначають по 10–20 мг 1 раз на добу. Есцобел є антидепресантом, СІЗЗС. Побічні ефекти: можливе посилення тривог та ін. РПЛ № 1/10328/01/01, UA/10328/01/02. Наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Література: 1. Место эсциталопрама в лечении депрессивных и тревожных расстройств К.Б. Захарова, Р.В. Ахалон // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 26. — С. 1556. 2. Применение антидепрессанта эсциталопрама в терапии депрессий и тревожных расстройств у пациентов общей медицинской сети В.Э. Медведев, Н.Л. Зуйкова. Кафедра психосоматической патологии РГМУ, Москва. Справочник поликлинического врача № 9/2010. 3. Эсциталопрам в общей медицине (обзор литературы) Н.А. Белова. Тезисы докладов в общей медицине № 7/2010. 4. РМЖ «Неврология, Психиатрия». — 2010. — № 26. Сторінка 4. 5. Сторінка 4. 6. Сторінка 4. Інформація для фахівців медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Нобель Ліч»: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

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

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


Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

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

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій.

РП №UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 673 від 18.03.2020.

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

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

1Germain D. et al. Med Genetics. 2015; 52(5):353-358.
MAT-UA-2000891
07.02.2022

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

Хвороба Фабрі як одна із форм патології малих судин головного мозку

У жовтні 2021 р. в Харкові відбувся науковий симпозиум «Персоніфіковані підходи неврологічної, психіатричної, наркологічної допомоги». Під час заходу погляд невролога на хворобу Фабрі (ХФ) висвітлив у своїй доповіді керівник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), д. мед. н., професор Владислав Миколайович Міщенко.

Говорячи про хворобу Фабрі як одну із причин ранніх інсультів, Владислав Миколайович поглянув на неї під іншим кутом. Він порівняв перебіг захворювання із патологією малих судин головного мозку, що також є одним із «німих» чинників цереброваскулярних патологій.

Хвороба Фабрі (ХФ) — це прогресуюче мультисистемне захворювання, яке істотно знижує якість та тривалість життя пацієнтів. Перші симптоми хвороби зазвичай з'являються в підлітковому віці. Згідно з даними скринінгу новонароджених, класична ХФ зустрічається тільки приблизно у 2-14% усіх пацієнтів (Spada et al., 2006; Atherton et al., 2015).

Доповідач зазначив, що класична ХФ представлена різноманітними неспецифічними мультисистемними симптомами, які часто перетинаються з такими інших захворювань. Периферичні невropатії та біль — часті ранні симптоми класичної ХФ. У 70% випадків має місце виразний і виснажливий невropатичний біль хронічного або кризового перебігу. Зазвичай біль вперше виникає у підлітковому віці, але у низці випадків може бути першим симптомом захворювання та починатися дуже рано — від дворічного віку. Пацієнти висловлюють скарги на акропарестезії — нестерпний, пекучий біль, переважно в долонях і підшвах стоп, що іррадіює в проксимальні відділи кінцівок. Іноді больові кризи настільки виснажливі та нестерпні, що призводять до суїцидальних спроб.

Причиною болю є невropатія дрібних волокон. Вона може розвиватися в результаті широкого спектра порушень, таких як цукровий діабет, зловживання алкоголем та імунологічні захворювання, але у 30-40% пацієнтів етіологія залишається неясною. Тому слід виконувати діагностику ХФ в усіх випадках невropатії дрібних волокон невідомого генезу (Schelleckes et al., 2014).

За класичного перебігу ХФ цереброваскулярні ускладнення і прогресування автономної дисфункції починаються в дитинстві (Schiffmann et al., 2002). Тяжкість симптомів із часом змінюється: від головного болю до ТІА та ішемічного інсульту (Germain et al., 2010; Schelleckes et al., 2014).

Інсульт може бути першим проявом ХФ. Медіана віку першого інсульту в пацієнтів із ХФ становить 39 років у чоловіків і 46 років у жінок. Наявність першого зареєстрованого інсульту до діагностування ХФ було відзначено у 50% чоловіків і 38% жінок (Sims et al., 2009). Частота розвитку ХФ становить 0,5-1,2% у молодих пацієнтів з інсультом, тому ХФ слід підозрювати в усіх випадках інсульту в осіб молодого віку (Rolfes et al., 2013).

Дослідження головного мозку в осіб із ХФ показали, що причиною цих порушень є патологія судин (звивистість та розширення). Порушення мозкового кровообігу можуть виникати в будь-яких судинних басейнах головного мозку з переважною локалізацією в задніх відділах, що пояснюється їх підвищеною перфузією. Слід зауважити, що інсульти можуть розвиватися в пацієнтів і без іншої неврологічної маніфестації хвороби (Schiffmann et al., 2002).

Доповідач навів результати спостереження за 2446 пацієнтами в обсерваційному реєстрі ХФ: інсульт трапився в 138 із них, зокрема у 86 із 1243 чоловіків та 52 із 1203 жінок. Більшість інсультів були ішемічними (87%). Середній вік першого інсульту в представників чоловічої та жіночої статі становив 39,0 і 45,7 року відповідно. Частка осіб із першим інсультом до встановлення діагнозу ХФ у чоловіків та жінок була 50 і 38% відповідно. Кількість чоловіків, які перенесли інсульт до розвитку ниркової або серцевої недостатності, становила 71 і 77% відповідно.

Патофізіологічною основою церебральних уражень при ХФ є васкулопатія та патологічне розширення артерій, що зрештою призводить до ТІА та майже завжди — до інсульту (Moore et al., 2001). Результати МРТ головного мозку у молодих пацієнтів із ХФ та гострою цереброваскулярною подією виявили ті самі зміни, що притаманні особам із хворобою малих судин (Fazekas, 2015):

- ураження білої речовини у глибоких відділах та перивентрикулярній зоні головного мозку;
- лакунарні інфаркти;
- церебральні крововиливи;
- звивистість за зміни діаметра основної артерії;
- зміни в задніх відділах таламуса.

У 44,4% дорослих пацієнтів із ХФ за даними МРТ має місце мікросудинна патологія, а у 11% осіб без інсульту в анамнезі виявляються внутрішньомозкові мікрокрововиливи (Reisin et al., 2011). Патологія малих артерій головного мозку у вигляді лакунарних інфарктів, ураження білої речовини, внутрішньомозкових крововиливів спостерігається при ХФ частіше, ніж інсульт, пов'язаний з ураженням великої артерії (Buechner et al., 2008; Moore et al., 2007).

Хоча перші симптоми ХФ зазвичай з'являються в дитячому віці, діагноз встановлюють у 20-30 років і пізніше. У значної частки хворих патологія залишається недиагностованою внаслідок недостатньої обізнаності та низької настороженості лікарів. За даними статистики у США, до постановки заключного діагнозу пацієнти відвідують до дев'яти фахівців. Час від перших



В.М. Міщенко

симптомів до встановлення діагнозу становить 15 років. Помилкові діагнози та несвоечасна діагностика призводять до прогресування незворотних змін у тканинах.

Владислав Миколайович зазначив, що обов'язковому скринінгу на ХФ мають підлягати:

1. Молоді пацієнти з інсультом або ТІА.
2. Пацієнти з розсіяним склерозом, в яких перебіг є нетиповим (або без олігоклональних смуг у лікворі).
3. Особи із поліневropатією і характерним больовим синдромом.
4. Пацієнти з неясною неврологічною симптоматикою.
5. Хворі з поєднаною неврологічною симптоматикою і ураженням інших систем (серце, нирки, очі).
6. Пацієнти з сімейним анамнезом ХФ.

При підозрі на ХФ необхідним є визначення ферментної активності α -Gal A в лейкоцитах, плазмі, сухій плямі крові.

Вимірювання ферментативної активності в лейкоцитах — «золотий стандарт» діагностики ХФ у чоловіків. У більшості випадків перебіг захворювання є тяжчим серед чоловіків. У жінок активність α -Gal A може залишатися в межах норми. При підозрі на ХФ в цьому випадку необхідне підтвердження діагнозу за допомогою молекулярно-генетичного аналізу. Підтвердження діагнозу в одного пацієнта дозволяє виявити в середньому п'ять осіб із ХФ серед його родичів (Oqvist et al., 2009).

Підсумовуючи, професор В.М. Міщенко підкреслив, що пацієнти із ХФ мають високий ризик летального результату від ниркових, серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень. Оптимальне ведення таких хворих включає специфічну патогенетичну терапію — ФЗТ агалсидазою бета (препарат **Фабразим®**) і застосування симптоматичних методів та лікарських засобів, а також регулярне обстеження пацієнтів лікарями кількох спеціальностей. Ранні діагностика та початок терапії є необхідними для досягнення лікувальних цілей та уповільнення прогресування хвороби.

* Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ № 2034 від 23.09.2021.

Інсульт і хронічна хвороба нирок як поширені ускладнення при хворобі Фабрі

Розвиток науки та, зокрема, медичної генетики людини дозволив відкрити природу багатьох захворювань і синдромів, що раніше вважалися захворюваннями із невстановленою етіологією. Однією із таких генетичних прогресуючих патологій є хвороба Фабрі (ХФ). Пропонуємо до уваги читачів огляд статті з останніми клінічними даними щодо ХФ авторів D. Taria і V. Kimonis, опублікованої у виданні Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases (2021; 30 (9): 105423).

Хвороба Фабрі: захворюваність, класифікація та симптоматика

Хвороба Фабрі (ХФ) — це спадковий метаболічний розлад із X-зчепленим типом успадкування, що викликає дефіцит лізосомального ферменту α -галактозидази А (α -Gal A). Відсутність або зменшена кількість ферменту є результатом порушень у гені α -галактозидази А (GLA), які призводять до прогресуючого накопичення субстрату глоботріозилцераміду (Gb3 чи GL3) (Mehta et al., 2020). Повідомляється про понад 900 патогенетичних варіантів хвороби, більшість з яких являють собою сімейно-специфічні (Ortiz et al., 2018).

Захворюваність на ХФ становить 1 випадок на 40 тис. осіб. Однак дані скринінгу новонароджених продемонстрували, що цей показник може бути набагато вищим, особливо для некласичних форм ХФ (Desnick et al., 2020). ХФ уражає представників обох статей, але жінки зазвичай мають ширший спектр фенотипів захворювання, переважно через випадкову інактивацію X-хромосоми (Wilcox et al., 2008). Прояви хвороби у жінок варіюють від безсимптомного носійства до тяжкого ураження на кшталт перебігу ХФ у чоловіків, однак у більшості випадків є чимось середнім.

ХФ класифікується як класична або атипова. Класична форма охоплює більшість тяжких патологій і зазвичай зумовлена невеликою кількістю ферменту α -Gal A або його «неробочими» формами. Перші прояви захворювання зазвичай з'являються у дитинстві; воно уражає багато систем органів, а симптоми швидко прогресують до більш гострих. На відміну від класичної, атипова форма ХФ переважно зумовлена залишковою ферментативною активністю α -Gal A; хвороба найчастіше проявляється в дорослому віці, уражаючи менше систем органів, а симптоми є менш вираженими (Arends et al., 2018).

Симптоми ХФ включають залучення різних систем органів, що є результатом накопичення Gb3 в ендотеліальних клітинах та ініціює низхідний каскад подій, який веде до запалення і пошкодження органів (Rozenfeld et al., 2017).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Ранні прояви хвороби здебільшого включають:

- невропатичний біль;
- залучення шлунково-кишкового тракту;
- гіпогідроз;
- слухові й зорові аномалії;
- ранню патологію серця та нирок.

Залучення основних органів стає очевидним у дорослому віці з прогресуванням ураження серця, нирок і центральної нервової системи (ЦНС).

Нині застосовують два схвалені Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) підходи до лікування ХФ, які дозволяють зменшити прогресування хвороби. Ферментнозамісна терапія (ФЗТ) агалсидазою бета (препарат **Фабразим®***) проводиться в дозі 1 мг/кг маси тіла один раз на два тижні способом внутрішньовенної інфузії (Eng et al., 2001).

Залучення нирок

Захворювання нирок є основним ускладненням ХФ, що пов'язано з накопиченням глікосфінголіпідів Gb3 у нефроні. Безперервне накопичення Gb3 протягом усього життя призводить до прогресуючої відмови нирки; відкладення можуть бути наявними в більшості типів клітин нирок до початку втрати ниркою функції клубочкової фільтрації. Gb3 в основному накопичується в подоцитах гломерул, що призводить до виснаження ніжок подоциту і передує патологічній альбумінурії (Eikrem et al., 2017).

Відкладення можна візуалізувати методом світлової мікроскопії через характерні структури «стілників», які при електронній мікроскопії виглядають як посмуговані тільця (Colpart et al., 2017). Альбумінурія зазвичай починається на 2-3-му десятилітті життя. Накопичення Gb3 збільшується з часом, що призводить до фіброзу, атрофії каналців та хронічної хвороби нирок на 3-5-му десятиліттях життя і, зрештою, розвивається кінцева стадія хвороби нирок на 5-му десятилітті життя. Зниження функції нирок ще більше посилюється супутньою артеріальною гіпертензією (Eikrem et al., 2017).

Первинне лікування, таке як ФЗТ, може уповільнити і відстрочити прогресування захворювання нирок, впливаючи на перебіг хвороби тим значніше, чим раніше розпочати терапію (Germain et al., 2015). Педіатричні та дорослі пацієнти повинні здійснювати такі кроки (Ortiz et al., 2018):

1. Регулярно контролювати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), для дітей — із використанням формули, що відповідає віку.
2. Проводити моніторинг рівня альбуміну/креатиніну в сечі через однакові проміжки часу.
3. За потреби — розглянути біопсію нирок на початковому етапі для визначення тяжкості основного ушкодження тканин, виявлення можливої ниркової коморбідності у разі раптового зниження функції нирок або отримання додаткової інформації з приводу несподівано низького показника ШКФ.

Залучення ЦНС

У хворих на ХФ порівняно із загальною популяцією США підвищений ризик розвитку транзиторної ішемічної атаки (ТІА) та інсульту, до того ж вони трапляються у більш ранньому віці (Kolodny et al., 2015). Переважна частка інсультів, пов'язаних із ХФ, є ішемічними, рідше — геморагічними (Ortiz et al., 2018). Змінена інтенсивність кровотоку при васкулопатії Фабрі призводить до змін цереброваскулярної реактивності.

Крім того, часто зустрічається хронічна гіперінтенсивність сигналу від білої речовини (ГСБР) при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) у режимі, який дозволяє отримувати Т2-зважені зображення із пригніченням сигналу вільної води (FLAIR). Вона може бути одиничною, множинною або зливною і виникати в підкірковій, глибокій і перивентрикулярній білій речовині, зазвичай симетрично. ГСБР має тенденцію збільшуватися з віком і зазвичай не пов'язана з будь-якими неврологічними відхиленнями. Отримані зміни, як вважають, є результатом мікросудинного ураження, спричиненого пошкодженням Gb3 медіальних артерій. Однак ГСБР, імовірно, є окремим явищем

і не корелює з інсультами з ураженням білої речовини (Kolodny et al., 2015).

При застосуванні ФЗТ не порушується гематоенцефалічний бар'єр, тому її вплив на ГСБР та гострий неврологічний дефіцит залишається незрозумілим (Ortiz et al., 2018). Є певні докази на користь того, що лікування пацієнтів агалсидазою бета асоційоване з нижчою частотою цереброваскулярних подій порівняно з тими, хто його не отримував або ж проходив терапію агалсидазою альфа (El Dib et al., 2017).

Рекомендацій щодо церебрального моніторингу для педіатричних пацієнтів бракує. Своєю чергою дорослі пацієнти повинні проходити моніторинг приблизно кожні три роки за допомогою МРТ, в ідеалі — з використанням режимів T1, T2/FLAIR, із вимірюванням коефіцієнта дифузії та отриманням дифузно-зважених зображень. На додаток, магнітно-резонансна ангіографія має бути проведена при першому обстеженні у чоловіків віком від 21 року та жінок після 30 років. Комп'ютерну томографію (слід використовувати тільки у разі гострого інсульту або якщо МРТ протипоказана (Ortiz et al., 2018).

Подібність функціонування нирок і ЦНС

Нирки і мозок мають подібні гемодинамічні властивості, такі як вазорегуляція мікросудин в обох органах. Вони також характеризуються загальними судинними факторами ризику, які можуть ускладнювати ураження органів, перебіг гіпертонічної хвороби і цукрового діабету (Kolodny et al., 2015). Дослідження показали, що нижчий рівень ШКФ асоціювався зі збільшенням тяжкості ГСБР (Steinicke et al., 2012). У пацієнтів зі стабільнішою ШКФ було менше інсультів, ніж в осіб зі швидко прогресуючим захворюванням нирок (Warnock et al., 2012).

Висновки

Хронічна хвороба нирок та гострі цереброваскулярні події часто спостерігаються в осіб із ХФ. Отримання кращого розуміння патології, що лежить в основі цих симптомів, може сприяти запобіганню розвитку серйозних, загрозливих для життя пацієнтів ускладнень.

Підготувала **Ольга Загора**

* Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ № 2034 від 23.09.2021.

ДАЙДЖЕСТ

Новини медицини

Стент із лікарським покриттям перспективний при внутрішньочерепному атеросклерозі

Інтерес до стентування для лікування симптоматичного внутрішньочерепного атеросклерозу високого ступеня тяжкості може відновитися. Адже стали доступними результати дослідження вчених із Каліфорнійського університету (США), які продемонстрували нижчу частоту рестенозу стенту та рецидиву інсульту при використанні стенту із лікарським розчином.

За даними двох попередніх ключових досліджень SAMMPRIS і VISSIT, внутрішньочерепне стентування за допомогою голого металевого стенту є гіршим за медикаментозне лікування з точки зору вищої частоти ускладнень. Нинішнє випробування NOVA, що проводилося в Китаї, було присвячене розв'язанню цієї проблеми за допомогою стенту, який виділяє лікарський засіб. У дослідженні взяли участь 263 пацієнти із симптоматичним внутрішньочерепним атеросклерозом високого ступеня тяжкості, які були рандомізовані для отримання стенту з лікарським розчином або голого металевого стенту.

Первинною кінцевою точкою ефективності був рестеноз стенту протягом одного року, що визначався як той, що перевищував 50% діаметра просвіту всередині або безпосередньо поруч з імплантованим стентом. Це відбулося в 9,5% осіб у групі стентів із лікарським засобом порівняно з 30,2% осіб, яким було встановлено металеві стенти.

Суттєвої різниці у частоті будь-якого інсульту або смерті протягом 30 днів між групами не відзначено. Натомість у пацієнтів зі стентами із лікарським покриттям також спостерігалася значно нижча частота рецидивів ішемічного інсульту з 31 дня до 1 року, ніж у групі стентів без покриття: 0,8 vs 6,9% відповідно.

Наступним кроком вчених буде випробування, в якому стент із лікарським покриттям порівнюватиметься з агресивною медикаментозною терапією.

За матеріалами www.medscape.com

Підказки для лікування шизофренії та біполярного розладу знайдено у «темному геномі»

Шизофренія та біполярний афективний розлад (БАР) є виснажливими психічними захворюваннями, які важко діагностувати та лікувати. Незважаючи на те, що вони є одними зі спадкових розладів психічного здоров'я, у ділянках нашої ДНК, відомих як, власне, гени («кодувальний геном»), було знайдено дуже мало підказок щодо причин їх розвитку.

Вчені з Кембриджського університету (Велика Британія), які вивчають «темний геном» (гени, що не кодують білки), нещодавно виявили еволюційні регіони, які кодують білки, пов'язані з шизофренією та БАР. За словами дослідників, ці білки можна використовувати як біологічні індикатори, щоб розрізнити дані хвороби, а також ідентифікувати пацієнтів, більш схильних до психозу або суїциду.

Науковці вважають, що гарячі точки в «темному геномі», пов'язані із вказаними розладами, могли еволюціонувати. Адже вони мають корисні функції в розвитку людини, але їх порушення факторами навколишнього середовища спричиняє схильність до розвитку шизофренії чи БАР.

Більшість наявних на сьогодні ліків призначені для націлювання на білки, кодовані генами. Дане відкриття допомагає пояснити, чому шизофренія та БАР є спадковими захворюваннями, і може зумовити появу нових цілей для пошуку нових методів лікування.

Як зауважив провідний автор дослідження, доктор **Судхакаран Прабакаран** із кафедри генетики Кембриджського університету при скануванні всього геному було знайдено регіони, не класифіковані як гени у традиційному розумінні, що кодують білки, які, схоже, пов'язані з шизофренією та БАР. Дані результати є, справді, захопливими, оскільки раніше ніхто не шукав ключів до розуміння та лікування цих станів за межами генів. Він додав, що це відкриває величезний потенціал для нових мішеней впливу лікарських засобів.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Фізичні вправи можуть допомогти уповільнити прогресування розсіяного склерозу

Упродовж багатьох років пацієнтам із розсіяним склерозом (РС) рекомендували не займатися фізичними вправами, оскільки повідомлялося, що фізичні навантаження призводять до погіршення симптомів або втоми. Однак за останні десятиліття дослідження лікувальної фізкультури при РС показали, що вона є безпечною і має низку позитивних ефектів.

За словами Ульріка Далгаса, професора Орхуського університету (Данія), сьогодні фізичні вправи вважаються важливою частиною реабілітаційних програм при РС, що підтверджено науковою літературою. Пілотне дослідження на чолі з професором, що включало осіб із високими показниками статусу інвалідності, продемонструвало, що вправи для верхньої частини тіла поліпшили пікове значення споживання кисню у 5 із 6 пацієнтів. Як відомо, при більш пізній, тяжчій стадії РС необхідне спеціалізоване обладнання для безпечного виконання вправ. Однак, на думку У. Далгаса, ніколи не пізно поліпшити своє життя за допомогою лікувальної фізкультури.

Також доступні дані ще неопублікованого дослідження за участю 48 пацієнтів, яким було встановлено діагноз РС у попередні два роки. Отримані результати свідчать на користь сприятливого впливу фізичних вправ на якість життя незалежно від вихідної інвалідності та тривалості захворювання. Також з огляду на результати інших робіт, що продемонстрували позитивний ефект вправ на об'єм мозку і товщину коркового шару в осіб із РС, було зроблене припущення щодо доцільності зміни статусу вправ із симптоматичного лікування на втручання, яке модифікує хворобу.

За матеріалами www.medscape.com

Діагностування та лікування тромбозу церебральних венозних синусів і вакциноіндукованої імунної тромботичної тромбоцитопенії

Тромбоз церебральних венозних синусів (ТЦВС) – доволі рідкісна цереброваскулярна патологія. Нещодавно у звітах Центрів із контролю та профілактики захворювань (CDC) й Управління з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) було зафіксовано низку випадків ТЦВС, пов’язаних із тромбоцитопенією, у вакцинованих із приводу COVID-19 пацієнтів. Подібні тромбоемболічні події також були зареєстровані у Європі. Цьогоріч Американська асоціація серця (AHA) спільно з Американською асоціацією з вивчення інсульту (ASA) розробили звіт для підвищення обізнаності клініцистів про причинно-наслідковий зв’язок вакцин із ТЦВС та вакциноіндукованою імунною тромботичною тромбоцитопенією (ВІТТ) і запропонували підходи до лікування цього стану.

Епідеміологія ТЦВС та фактори ризику

У літературі використовують різні визначення цього непоширеного цереброваскулярного захворювання: ТЦВС, тромбоз дурального синусу, тромбоз венозного синусу та тромбоз вен головного мозку (Alet et al., 2020; Idiculla et al., 2020). У проведених дослідженнях і систематичних оглядах увагу було переважно зосереджено на епідеміології та факторах ризику ТЦВС (Saposnik et al., 2011; Ulivi et al., 2020). Найчастіше ТЦВС уражає молодих осіб (середній вік – 35-40 років) та переважно жінок дітородного віку (Ferro, Aguiar de Sousa, 2019; Silvius et al., 2017).

Чинники ризику ТЦВС подібні до таких при венозній тромбоемболії; більш як 80% пацієнтів із ТЦВС мають принаймні один ідентифікований фактор ризику тромбозу, в половини виявлено низку чинників, що провокують розвиток хвороби. Найпоширеніші змінні фактори ризику включають:

- тимчасові стани, такі як вагітність та післяпологовий період;
- вплив ліків (оральних контрацептивів, хіміотерапії);
- інфекції центральної нервової системи, вух / тканин обличчя; травми голови.

Серед хронічних чинників ризику слід відзначити спадкові або набуті тромбофілії, автоімунні захворювання та рак (Ferro, Aguiar de Sousa, 2019; Bushnell, Saposnik, 2014). Тромбоцитопенія є нечастою основною причиною розвитку ТЦВС (Ferro et al., 2004). До пандемії COVID-19 спостерігалися низькі поширеність та значущість зв’язку між тромбоцитопенією і ТЦВС.

Важливо усвідомлювати, що інфікування SARS-CoV2 є фактором ризику ТЦВС. Ретроспективний аналіз даних із використанням електронних медичних записів пацієнтів показав, що частота ТЦВС після COVID-19 становила 39 на 1 млн осіб (95% довірчий інтервал [ДИ] 25,2-60,2) порівняно з будь-яким двотижневим періодом до пандемії (0,41 на 1 млн осіб). За результатами дослідження виявлено, що захворюваність на ТЦВС, пов’язаний із COVID-19, була у 10 разів вищою, ніж після вакцинації BNT162b2 (Pfizer) або mRNA-1273 (Moderna): 39 і 4,1 на 1 млн осіб (95% ДІ 25,2-60,2 та 1,1-14,9) відповідно, скорегований відносний ризик – 6,36; $p < 0,001$ (Taquet et al., 2021).

Симптоми ТЦВС

Ознаки та симптоми ТЦВС різноманітні й можуть імітувати багато інших неврологічних розладів, що ускладнює діагностику. Симптоми відображають розташування ураженої вени або синусу; в деяких випадках бувають одночасно пошкоджені кілька ділянок.

Прояви ТЦВС можна умовно розділити на чотири синдроми:

1. Ізольований головний біль або підвищений внутрішньочерепний тиск.
2. Осередкові неврологічні прояви.
3. Підгостра енцефалопатія.
4. Тромбоз кавернозного синуса / множинні черепні невротії.

При ТЦВС часто спостерігається головний біль – приблизно у 90% пацієнтів (Ferro et al., 2004). Він може супроводжуватися підвищенням внутрішньочерепного тиску через недостатність відтоку крові з мозку, набряком диску зорового нерва та паралічем шостого нерва. У когорті зі 160 пацієнтів із тромбозом синусів 37% мали ізольовану внутрішньочерепну гіпертензію без вогнищевих ознак або симптомів (Biousse et al., 1999). У більшості з них відзначали набряк диску зорового нерва, а параліч шостого нерва був одно- чи двобічним. В окремих випадках також

спостерігалася втрата зору внаслідок пошкодження зорового нерва.

Однак в іншому дослідженні у 14% зі 123 хворих на ТЦВС автори зафіксували ізольований головний біль без ознак підвищення внутрішньочерепного тиску; в 17 випадків було уражено бічний синус. Отримані дані свідчили про необхідність застосування високого індексу клінічної підозри на розлад у пацієнтів із головним болем (Cumurciuc et al., 2005).

Головний біль при ТЦВС може бути дифузним або локалізованим, він є постійним і часто прогресує від кількох днів до тижнів (Agostoni, 2004). У деяких випадках біль має періодичний характер. Ступінь тяжкості головного болю варіює. Зазвичай анальгетики у таких випадках є недієвими. Головний біль може посилитися у положенні лежачи або при маневрі Вальсальви, що характерно для підвищення внутрішньочерепного тиску. Можуть виникати гостріші прояви, що супроводжуються мігренню. У рідкісних випадках спостерігається набряк шкіри голови або очноямкових вен.

У пацієнтів часто мають місце вогнищеві неврологічні прояви та судоми. Перші залежать від зони ураження мозку, але найчастіше включають геміпарез, афазію чи втрату зору. Однією з особливостей, що може відрізнити вогнищевий неврологічний симптом ТЦВС від поширеніших ішемічних інфарктів та первинного внутрішньомозкового крововиливу, є їх двобічний характер, особливо коли уражається верхній сагітальний синус (у 62% випадків) (Ferro et al., 2004). Іншою відмінною характеристикою є прогресувальний характер вогнищевих неврологічних проявів, оскільки при оклюзії артерій вони зазвичай є максимальними на момент розвитку, особливо у разі серцевої емболії.

У міжнародному дослідженні тромбозу церебральних вен та дуральних синусів маніфестація симптомів тривала <48 год приблизно у третини пацієнтів, від 48 год до 30 днів – у дещо більш ніж половини та понад 30 днів – майже у 10%. Судоми також частіше виникають при ТЦВС (~40%), ніж інших підтипах інсульту (Ferro et al., 2004).

У деяких хворих із тромбозом глибоких вен головного мозку може розвинутися підгостра енцефалопатія зі сплутаністю свідомості та млявістю (Saposnik et al., 2011). Цей синдром зумовлений набряком обох таламусів, базальних гангліїв або інших глибоких структур. У разі відсутності терапії ймовірно його прогресування до коми і смерті. За допомогою візуалізації можливе виявлення цього руйнівного ураження, а при своєчасному лікуванні після зникнення набряку – навіть досягнення повного видужання.

Зв’язок між ТЦВС та ВІТТ

Вакцини Ad26.COV2.S (Janssen) та ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) містять аденовірусні вектори, не компетентні для реплікації, які кодуєть спайковий глікопротеїн SARS-CoV-2. Вважається, що ДНК при витоку з інфікованих аденовірусом клітин зв’язується з тромбоцитарним фактором 4 (PF4) і запускає продукування автоантитіл (ACIP, 2020).

У США в жінок віком 18-48 років, у котрих після щеплення вакциною на основі аденовірусу Ad26.COV2.S проти SARS-CoV-2 виник ТЦВС, найпоширенішим симптомом був головний біль (ACIP, 2020). Він розвинувся через 6-13 днів після отримання вакцини. У 5 із 6 пацієнок з’явився головний біль, в однієї з них також було зафіксоване блювання та ще однієї – млявість. У шести хворих спостерігався біль у спині, у двох – геміпарез, також було по одному випадку афазії, просторового ігнорування та втрати свідомості. Двоє жінок мали біль у животі через тромбоз

ворітної вени. Крім того, було зареєстроване ураження кількох мозкових синусів.

Пацієнтки отримували лікування гепарином (n=4), негепариновими антикоагулянтами (n=5), збагаченою тромбоцитами плазмою (n=3), внутрішньовенним імуноглобуліном (n=3). Було зафіксовано один летальний випадок.

Подібні повідомлення з Європи описують тромбоцитопенію та тромбоз вен після вакцинації ChAdOx1 nCoV-19. Симптоми почалися через 5-24 дні після отримання пацієнтами першої дози вакцини із двох. В усіх випадках було виявлено тромбоцитопенію. У Німеччині в 11 пацієнтів (9 жінок) віком 22-49 років розвинувся венозний тромбоз. Дев’ять мали ТЦВС, троє – тромбоз внутрішніх вен і ще троє – емболію легеневої артерії (Greinacher, 2021).

У Норвегії у п’яти пацієнтів віком 32-54 роки спостерігалися венозний тромбоз і тромбоцитопенія через 7-10 днів після введення першої дози ChAdOx1 nCoV-19 (Schultz et al., 2021). У Великій Британії описано 23 випадки з наявністю антитіл до PF4 після вакцинації (вік – 21-77 років; 61% – жінки). Із 22 пацієнтів, у яких розвинувся тромбоз, в 13 підозрювали ТЦВС, інші мали тромбоемболію легеневої артерії (n=4), тромбоз глибоких вен та двобічний крововилив у наднирники, що відповідало інфаркту (n=1), ішемічному інсульту в басейні середньої мозкової артерії (n=2) та тромбозу ворітної вени (n=2) (Scully et al., 2021).

Діагностичне тестування

У разі підозри на ТЦВС потреба у звичайній ангіограмі є рідкісною. Для точного підтвердження ТЦВС доцільним може бути застосування одного з методів, як-от (Saposnik et al., 2011):

- магнітно-резонансна томографія з венограмою;
- комп’ютерна томографія з венограмою.

Дослідження крові має бути повним, із підрахунком кількості тромбоцитів і мазком периферичної крові, визначенням протромбінового / часткового тромбoplastинового часу, вмісту фібриногену, D-димеру та застосуванням твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на наявність антитіл до PF4. У британському випробуванні внаслідок тестування на антитіла до PF4 за допомогою хемілюмінесцентного аналізу було отримано негативний результат, а шляхом ELISA – позитивний (Scully et al., 2021).

Також можна виконати підтверджувальний аналіз активації тромбоцитів PF4 (аналіз вивільнення серотоніну / експресії P-селектину або HIPA) у разі, якщо: він доступний на локальному рівні, результат ELISA на антитіла до PF4 є слабопозитивним, або ж існує невизначеність щодо діагнозу.

Терапія пацієнтів із ТЦВС та ВІТТ

Лікування гострих станів

Дані щодо оптимального лікування ТЦВС та ВІТТ є обмеженими. Однак, беззаперечно, слід дотримуватися рекомендацій щодо терапії гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ), враховуючи подібність цих двох станів (Schultz et al., 2021; Oldenburg et al., 2021). Комплексну допомогу мають сумісно надавати судинний невролог, гематолог, спеціаліст із діагностики й лікування серцево-судинних патологій чи інші фахівці з досвідом терапії ГІТ та церебрального або системного тромбозу.

На підставі наявних доказів щодо відповіді на лікування пацієнтів із ГІТ, незважаючи на відсутність опублікованих даних стосовно ефективності при ВІТТ, після лабораторних досліджень на антитіла до PF4 рекомендовано внутрішньовенне введення імуноглобуліну в дозі 1 г/кг маси тіла щодня протягом двох днів (Greinacher et al., 2021; Warkentin, 2021).

Не слід призначати препарати гепарину в будь-якій дозі. Деякі експерти вважають за доцільне застосовувати стероїди (Cines, Busse, 2021).

Антикоагулянтна терапія має відповідати останнім рекомендаціям щодо лікування ГІТ із тромбозом. Так, необхідно використовувати антикоагулянти, які є альтернативою гепарину, зокрема аргатробан, бівалірудин, данапароїд, фондапаринукс або пероральний антикоагулянт прямої дії у терапевтичних дозах (Cuker, 2018). Стратегія дозування може потребувати змін у разі тяжкої тромбоцитопенії (<20000/мм³) або низького рівня фібриногену. Антикоагулянтну терапію слід застосовувати при ТЦВС навіть за наявності вторинного внутрішньочерепного крововиливу, оскільки це необхідно для запобігання прогресуванню тромбозу, щоб контролювати кровотечу (Saposnik et al., 2011). У тяжкохворих доцільними є парентеральні засоби з коротким періодом напіввиведення. Слід уникати переливання тромбоцитів.

Лікування підгострих/хронічних станів

Після повного відновлення кількості тромбоцитів більшість пацієнтів можуть бути переведені на пероральний антикоагулянт за відсутності протипоказань. Відповідно до настанови Американського товариства гематологів (ASH, 2018), у пацієнтів із ГІТ та тромбозом умовно рекомендовано віддавати перевагу прямому оральному антикоагулянту (ПОАК) перед антагоністом вітаміну К (АВК) (Cuker, 2018). При ТЦВС за відсутності ГІТ деякі експерти вважають за доцільне призначати ПОАК замість АВК на основі даних обсерваційних досліджень, що підтверджують ефективність і безпеку ПОАК, рандомізованого контрольованого випробування та відомої нижчої частоти крововиливів у мозок на тлі лікування ПОАК порівняно з АВК (Lee et al., 2020).

У відкритому рандомізованому дослідженні RESPECT 120 хворих із гострим ТЦВС після початкового курсу гепарину або низькомолекулярного гепарину протягом 5-15 днів були розподілені на групи для отримання дабігатрану в дозі 150 мг двічі на день або варфарину (Ferro et al., 2019). Упродовж шести місяців первинний результат (як-то велика кровотеча або рецидивна венозна тромбоемболія) спостерігався в одного (1,7%) пацієнта на терапії дабігатраном та двох (3,3%) – варфарином. Це були серйозні кровотечі, та показники реканалізації і функціонального відновлення в обох групах були однаковими. У таких випадках експерти рекомендують розглянути індивідуальні фактори хворого та на їх основі використовувати ПОАК або АВК після повного відновлення кількості тромбоцитів.

Обмеження та майбутні напрями досліджень

Наразі даних щодо неврологічних ускладнень, які розвиваються на тлі COVID-19, досі бракує. Наукові дані, вирвані з контексту, без належного, обґрунтованого підтвердження асоційовані зі значним ризиком для пацієнтів (Lyden, 2020). Наприклад, повідомлення про ТЦВС як наслідок вакцинації можуть збільшити вагання серед населення щодо її доцільності й безпеки, проте ризик ТЦВС, пов’язаний з інфекцією COVID-19, набагато вищий порівняно з таким при вакцинації (Taquet et al., 2021).

Конкретні коморбідні захворювання, які можуть спровокувати розвиток ТЦВС після вакцинації, достеменно невідомі. Хоча наявність антитіл до PF4 було підтверджено у випадках супутніх ТЦВС і ВІТТ, справжні поширеність та пов’язаний із ним ризик невідомі. Крім того, безсимптомні особи після вакцинації не тестувалися, тому зв’язок між вакциною та антитілами до PF4, тромбоцитопенією і тромбозом остаточно не підтверджений.

Майбутні дослідження мають бути сфокусовані на низці важливих питань. Насамперед, для оцінки істинного ризику ТЦВС на тлі вакцинації необхідне об’єктивне опитування населення. Оскільки в дослідженнях рідкісних захворювань завжди можливі хибні асоціації, необхідно з’ясувати справжню поширеність утворення антитіл до PF4, тромбоцитопенії та ТЦВС після вакцинації. Інші питання стосуються механізмів венозного тромбозу в інфікованих осіб. Слід заохочувати проведення досліджень для визначення молекулярних та клітинних механізмів, що лежать в основі ТЦВС при COVID-19 або після вакцинації.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.ahajournals.org



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 blisterі, по 3, по 6 або по 10 blisterів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 2 blisterи 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. (більш детально — див. Інструкцію). **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 або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **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. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту 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 (більш детально — див. Інструкцію). **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 постгеморрагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при стані, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-гр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан 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, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Сучасні підходи до лікування фібриляції передсердь із метою поліпшення вторинної профілактики інсульту

У жовтні 2021 р. в онлайн-форматі відбулася Науково-практична конференція із міжнародною участю «Академія інсульту – 2021». Цей освітній форум для фахівців у сфері охорони здоров'я був присвячений питанням організації допомоги, профілактики, терапії та реабілітації пацієнтів з інсультом. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, що прозвучали в межах заходу й були присвячені проблемам, пов'язаним із діагностуванням та лікуванням фібриляції передсердь (ФП).

Проблеми діагностики ФП та призначення прямих оральних антикоагулянтів: погляд кардіолога



Як зазначила **Таїсія Вячеславівна Гетьман**, к. мед. н., старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), ФП є своєрідною пандемією XXI ст., адже станом на 2016 р. її виявлено у 43,6 млн осіб по всьому світу. В Україні проблематика, пов'язана з ФП, є не менш актуальною та гострою, оскільки на 100 тис. населення припадає близько 700 пацієнтів із ФП.

Вважається, що у представників європеїдної раси наявний пожиттєвий ризик ФП, що зростає з віком, і кожен третій пацієнт після 55 років може мати ФП. Дане захворювання, як не дивно, частіше зустрічається з-поміж чоловіків, хоча фактором ризику є жіноча стать. Прогнози щодо захворюваності на ФП є невтішними і вказують на значне зростання її поширеності до 2060 р. серед осіб похилого віку. Це пов'язано зі старінням популяції та підвищенням ступеня тяжкості чинників ризику.

ФП – захворювання мультифакторне за ризиком, тож часто складно визначити причину його виникнення. До всіх відомих сучасному лікарю чинників ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень тощо, нещодавно додався новий – коронавірусна інфекція та її наслідки. Варто зауважити, що хоча малорухливий спосіб життя являє собою вагомий фактор ризику виникнення ФП, не менш небезпечними є також надмірні фізичні навантаження, зокрема заняття спортом.

На додаток, ФП пов'язана зі збільшенням імовірності летальних випадків від усіх причин удвічі серед жінок та у 1,5 рази серед чоловіків. Близько 30% хворих, госпіталізованих за таких найпоширеніших причин, як серцево-судинні (49%), несерцево-судинні захворювання (43%) та кровотечі (8%) мали ФП. Окрім того, ФП може призводити до розвитку серцевої недостатності та дисфункції лівого шлуночка. До того ж ще одним наслідком ФП є 20-30% ішемічних та 10% криптогенних інсультів. При ФП суттєво знижується когнітивна функція, а також розвиваються численні випадки депресії через страх нових нападів ФП. Значна кількість хворих на ФП (60%) відзначають погіршення якості життя (ESC, 2020).

Рекомендації щодо скринінгу з метою виявлення ФП є такими:

1. Позаплановий скринінг на ФП шляхом вимірювання пульсу або за допомогою фрагмента безперервної електрокардіограми (ЕКГ) для визначення ритму рекомендований пацієнтам віком від 65 років.

2. Необхідно регулярно опитувати осіб, що мають кардіостимулятори та імплантовані кардіовертери-дефібрилятори, щодо наявності епізодів високої передсердної частоти.

3. Під час скринінгу варто обов'язково повідомляти пацієнтів про важливість та лікувальні наслідки виявлення ФП, організувати структуровану платформу для звернення по медичну допомогу

при отриманні позитивних результатів для подальшої клінічної оцінки та забезпечення якісної терапії, а також встановлювати точний діагноз ФП за позитивних результатів скринінгу тільки після того, як лікар перегляне бодай 30-секундний ЕКГ-запис або ЕКГ у 12 відведеннях і переконється у наявності проявів ФП.

4. Систематичний ЕКГ-скринінг рекомендують із метою виявлення ФП в осіб віком від 75 років або за високого ризику інсульту.

Що стосується рекомендацій для виявлення ФП в осіб із криптогенним інсультом, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА), а також без встановленої ФП в анамнезі слід проводити моніторинг на наявність ФП за допомогою короткого запису ЕКГ принаймні протягом перших 24 год. Після цього здійснюють тривалий контроль ЕКГ упродовж щонайменше 72 год за будь-якої можливості. Для окремих хворих після інсульту без встановленої ФП в анамнезі варто розглянути доцільність додаткового моніторингу ЕКГ за допомогою неінвазивних реєстраторів для тривалого контролю ЕКГ або вставних кардіомоніторів, що допоможе виявити ФП.

Існує багато засобів скринінгу ФП – як перевірених часом, так і сучасних. Проте якою ж є їх чутливість і специфічність, якщо золотим стандартом вважають ЕКГ у 12 відведеннях? Дані показники для перевірки пульсу становлять 87-97% та 70-81%, для автоматичних приладів вимірювання артеріального тиску – 93-100 і 86-92%, для ЕКГ-запису – 94-98 та 76-95%, для додатків у смартфонах – 91,5-98,5 і 91,4-100%, а для смарт-годинників – 97-99 та 83-94% відповідно.

Т.В. Гетьман зауважила, що користь скринінгу на ФП, безперечно, є дуже високою. Так, можна скорегувати електричне/механічне ремоделювання передсердь, пов'язані з ФП гемодинамічні порушення та кардіоміопатії, спричинені передсердною або шлуночковою тахікардією, і запобігти цим ускладненням. Окрім того, можливе зниження частоти захворюваності, смертності й госпіталізацій із приводу ФП та результатів, що корелюють із ФП-асоційованими станами, які виявляють та лікують внаслідок обстежень, проведених для діагностики ФП. Але, на жаль, ніхто не може виключити ризику, пов'язані з такими скринінгами, серед яких: занепокоєння результатами, що не відповідають нормі; помилкова інтерпретація ЕКГ, що призводить до гіпердіагностики та надмірного лікування; виявлення інших патологій, яке може спричинити застосування інвазивних тестів та призначення препаратів, що здатні заподіяти значної шкоди організму.

Окрім того, окрему увагу було приділено вибору прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК). Варфарин, як відомо, є «непростим» препаратом, що викликає низку побічних реакцій, результатом чого є висока частота госпіталізацій (33,3% на рік) (Budnitz et al., 2011). Острах виникнення кровотечі являє собою вагому причину для лікаря не призначати варфарин. Такі дані були отримані у межах перехресного дослідження, проведеного в Канаді за участю сімейних лікарів (n=500), геріатрів (n=149) та терапевтів (n=500). Серед інших причин науковці виділили також очікувану погану прихильність, імовірність падінь, низький ризик на думку пацієнта, літній вік, питання моніторингу, ведення й логістики тощо. Серед 330 лікарів 60,3% заявили,

що вели хворого, який пережив тяжку кровотечу (Nicholls et al., 2014).

Наприкінці виступу Т.В. Гетьман зауважила, що більшість випадків кровотеч у пацієнтів із ФП, які лікуються варфарином, відбуваються за перші 30 днів під час коагуляційного каскаду. Протягом цього ж періоду спостерігається найвищий ризик розвитку ішемічного інсульту (Gomes et al., 2013).

При виборі ПОАК варто передусім орієнтуватися на кліренс креатиніну (КК), розрахований за Кокрафтом, оскільки на аналізі цього показника побудована вся доказова база. Якщо значення КК <15 мл/хв, ПОАК не призначають. Зокрема, важливим є вибір дозування того чи іншого ПОАК. Стандартна доза дабігатрану становить 150 мг двічі на день, ривароксабану – 20 мг/добу, апіксабану – 5 мг двічі на день, едоксабану – 60 мг/добу.

Критеріями зниження дози є:

- для дабігатрану – вік >80 років, одночасне застосування верапамілу, високий ризик кровотеч;
- для ривароксабану – КК 15-49 мл/хв;
- для апіксабану – принаймні два з таких трьох критеріїв, як вік >80 років, маса тіла <60 кг, вміст креатиніну в сироватці – 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).
- для едоксабану – один із таких критеріїв, як КК 30-50 мл/хв, маса тіла <60 кг, одночасне застосування верапамілу, хінідину чи дронедарону.

Лікування ФП як важливий елемент профілактики деменції



Катерина Володимирівна Антоненко, к. мед. н., доцентка кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), нагадала слухачам, що ФП є вагомим фактором ризику розвитку ішемічного мозкового інсульту, збільшуючи ймовірність його виникнення у п'ять разів (Krijthe

et al., 2013). Ризик пов'язаного із ФП інсульту зростає з 1,5% у пацієнтів 50-59 років до 23,5% у віці 80-89 років (Wolf et al., 1991).

У разі наявності ФП значно підвищується також ризик розвитку деменції. За даними системного аналізу глобального тягаря хвороб, зокрема хвороби Альцгеймера та деменції, опублікованого у 2019 р., загальна кількість населення з деменцією у 2016 р. становила 43,8 млн. Складно уявити, але цей показник зріс удвічі порівняно з 1990 р., коли він був 20,2 млн. Прогнозується, що до 2050 р. чисельність даної когорти зросте аж до 152 млн.

Друга за частотою після хвороби Альцгеймера причина деменції в похилому віці – це когнітивні порушення судинного генезу, тобто судинна деменція. Відомі чотири основні її підтипи (Iadecola et al., 2019):

- післяінсультна деменція;
- судинна деменція із підкірковими інсультними вогнищами;
- деменція із багатовогнищевим кірковим ураженням;
- змішана деменція.

Здавалося б, ФП та деменція є поширенішими серед пацієнтів похилого віку. Проте результати проспективного популяційного дослідження, проведеного в Нідерландах, ставлять під сумнів дану тезу. Так, виявилось, що ймовірність розвитку деменції на тлі ФП є вищою в осіб <67 років порівняно з представниками старшого віку (p=0,02). Доцільно зауважити, що в першій когорті хворих цей ризик залежить саме від тривалості ФП у пацієнта в анамнезі (de Bruijn et al., 2015).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Загалом взаємозв'язок ФП та розвитку когнітивних порушень чи деменції доведений у межах численних випробувань. Наприклад, згідно з даними метааналізу 21 дослідження із залученням майже 90 тис. учасників показано наступне (Kalantarian et al., 2014):

1. Відносний ризик виникнення деменції на тлі ФП становить 1,38.

2. Зв'язок між ФП та когнітивним зниженням становить 1,50, а між ФП та когнітивним зниженням незалежно від перенесеного інсульту – 1,34.

3. Якщо в анамнезі вже є інсульт, показник зростає вдвічі – 2,70.

На сьогодні не існує схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) препаратів для лікування судинної деменції. Однак підхід до терапії повинен ґрунтуватися на контролі судинних факторів ризику (Sinha et al., 2020). На думку лекторки, те, що розвитку 90% всіх інсультів та 35% деменцій можна запобігти, а більш ніж третини деменцій – уникнути шляхом запобігання розвитку інсульту, є вражаючим.

Лікарі невинно наголошують на важливості корекції факторів судинного ризику, серед яких варто виділити такі, як:

- куріння;
- незбалансоване і шкідливе харчування;
- артеріальна гіпертензія;
- цукровий діабет.

Своєю чергою є протективні чинники, такі як високий рівень освіти, фізична, когнітивна та соціальна активність, а також новий фактор, що часто піддають критиці та сумнівам, – резерв головного мозку. Що ж він являє собою? Це різниця між клінічною картиною та нейропатологічними даними. Виділяють нейробіологічний та когнітивний резерв. Вважається, що особи із кращим фізичним здоров'ям частіше компенсують нейропатологію без появи когнітивних розладів (Branin, 2021).

Механізми розвитку деменції є мультимодальними: цереброваскулярні чинники, нейродегенерація, гіперперфузія та ін. Застосування ПОАК у пацієнтів із ФП знижує ризик деменції на 10–39% порівняно з антиагрегантними засобами чи повною відсутністю антитромботичної терапії (Mongkon et al., 2020).

Цікавим є також ретроспективний аналіз даних 444 106 пацієнтів, що страждали на ФП, без попереднього діагнозу деменції зі Шведського реєстру пацієнтів. Було показано, що хворі, які отримували антикоагулянтну терапію на початку спостереження, мали на 29% меншу ймовірність розвитку деменції, ніж ті, які не приймали антикоагулянти. До того ж під час лікування ризик був на 48% нижчим (Friberg et al., 2018). Своєю чергою аналіз даних хворих на ФП із бази даних Національної системи охорони здоров'я Тайваню за 2012–2016 рр. (12 068 випадків) продемонстрував вищу ефективність ПОАК порівняно із варфарином щодо запобігання виникненню деменції, особливо серед пацієнтів віком від 65 до 74 років із високим ризиком інсульту.

Необхідно зазначити, що проблематика ФП і деменції є настільки актуальною, що 2021 р. у рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) з'явився окремий розділ, присвячений профілактиці когнітивних розладів та деменції у хворих на ФП. Основний наголос було зроблено на тому, що ймовірність когнітивних порушень та деменції вища у пацієнтів старших вікових груп. Цікавим також є факт, що чим менша тривалість часу, коли міжнародне нормалізаційне відношення (MNV) знаходиться у терапевтичному діапазоні в осіб, що лікуються варфарином, тим вищий ризик виникнення деменції.

Як вже було зазначено вище, ризик розвитку деменції залежить від тривалості ФП та, звісно, є вищим у пацієнтів старших вікових груп. У дослідженні ARISTOTLE, в межах якого порівнювали результати лікування апіксабаном і варфарином у хворих літнього віку, було показано, що апіксабан

проявив себе краще в усіх вікових категоріях (Granger et al., 2011). Окрім того, він виявився ефективнішим щодо запобігання інсульту та безпечнішим стосовно масивних кровотеч. Такі ж властивості апіксабану було продемонстровано у когорті хворих віком від 80 років.

У випробуванні ARISTOPHANES аналізували ефективність та безпеку апіксабану порівняно із варфарином у підгрупі «крихких» пацієнтів (Fried et al., 2001). «Крихкість» – окремий фенотип, який свідчить про дефіцит функцій за так званою шкалою слабкості. У зазначеному дослідженні, яке включало тільки хворих із показниками слабкості >0,2 бала, було підтверджено кращий профіль як ефективності, так і безпеки апіксабану.

На завершення Катерина Володимирівна наголосила, що запобігти розвитку захворювання набагато легше, ніж його лікувати, – це, звісно ж, стосується і деменції.

Можливості поліпшення вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП



Юрій Володимирович Фломін, к. мед. н., експерт Міністерства охорони здоров'я України з неврології та інсульту, завідувач інсультного центру МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ), зазначив, що ризик розвитку інсульту протягом життя в осіб віком від ≥25 років становить 25% у світі та 32% у Східній Європі (Nogueira et al., 2018). Це вказує на високу актуальність проблеми, адже ризик захворіти є у кожного третього жителя нашого регіону.

Цікавими є дані загальнонаціонального дослідження з метою вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань STEPS. Так, станом на 2019 р.:

- 34% українців віком 18–69 років були курцями, зокрема 50% чоловіків;
- 20% населення вживали від шести доз алкоголю за один раз, серед них 11% не були працездатними на наступний день, а 13% похмелялися;
- 66% популяції не вживали достатньою мірою овочів та фруктів, а у 44% відзначалося надлишкове споживання солі.

• фактично кожен 10-й мав прояви депресії, а чверть населення – ожиріння.

• у 35% українців підвищений артеріальний тиск, а у 41% вміст холестерину – більш ніж 5 ммоль/л.

Але найгіршим є те, що у 33% населення зафіксовано від 3 до 5 факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). За прогнозами лікаря Фломіна, після виходження пандемії COVID-19 на українських лікарів чекає «цунамі ССЗ».

За даними випробування ARISTOTLE, в якому насамперед оцінювали ефективність апіксабану та варфарину в аспекті вторинної профілактики інсультів і ТІА, частота подій як у разі первинної, так і вторинної профілактики при застосуванні саме апіксабану виявилася нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували варфарин (Granger et al., 2011). Окрім того, доступні дані узагальнювального огляду досліджень, що включав 220 публікацій, щодо застосування ПОАК або варфарину в період з 2000 по 2018 рр. (Lowenstern et al., 2018). Апіксабан фігурує як ефективний препарат щодо зниження ризику інсульту або системної емболії на 8%, геморагічного інсульту – на 55%, смертельної кровотечі – на 50%, внутрішньочерепного крововиливу – на 58% та смерті з будь-якої причини – на 11% порівняно із варфарином.

Доповідач зазначив, що нерідко перед клініцистами постає запитання: коли ж розпочинати лікування антикоагулянтами у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом? Але, на жаль, точної відповіді досі немає. У ранньому періоді гострого ішемічного інсульту, з одного боку, наявний підвищений ризик повторного кардіоемболічного ураження головного мозку, а з іншого – геморагічної трансформації, яка спостерігається у 10% випадків. Без антикоагулянтів ймовірність повторного

інсульту у хворих на ФП становить 0,5–1,3% на день (Seiffge et al., 2019).

Європейська організація боротьби з інсультом (ESO) також не надала оптимального терміну початку антикоагулянтної терапії після ТІА чи інсульту. Висновком дослідження RAF-NOAC є те, що у пацієнтів, які розпочинали лікування ПОАК між 3-ю та 14-ю добою від початку захворювання, ризик ішемічних та геморагічних подій становив 2,1%, тож цей період був визнаний оптимальним для старту лікування (Pasciaroni et al., 2017). У рекомендаціях Американської асоціації серця / Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA/ASA, 2019) вказані схожі терміни. Так, для більшості пацієнтів із гострим ішемічним інсультом на тлі ФП терапію пероральними антикоагулянтами слід починати між 4-м та 14-м днем появи неврологічних симптомів (Powers et al., 2019).

Чи варто застосовувати знижену дозу ПОАК? Повторні випадки ішемічного інсульту на тлі лікування ПОАК трапляються вкрай рідко. Своєю чергою незалежними предикторами повторного ішемічного інсульту є (Pasciaroni et al., 2019):

- занадто низька доза ПОАК, призначена не за інструкцією до відповідного препарату (адже нерідко лікарі безпідставно вважають, що нижча доза є безпечнішою);
- збільшене ліве передсердя;
- гіперліпідемія;
- вищий показник за шкалою оцінки ризику інсульту та системної тромбоемболії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (CHA₂DS₂-VASc).

Найважливішими серед цих факторів для клініциста є низьке дозування ПОАК та гіперліпідемія, адже вони піддаються корекції.

Доцільно зауважити, що якщо виник повторний ішемічний інсульт на тлі лікування ПОАК, підстав рекомендувати зміну ПОАК немає, адже від цього майже не залежить частота розвитку ішемічного інсульту. Можна продовжувати приймати вже знайомий препарат, попередньо переконавшись у коректності дозування, або змінити його на інший ПОАК (Seiffge, 2020).

Наприкінці доповіді Ю.В. Фломін поділився ключовими практичними рекомендаціями щодо шляхів поліпшення вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, які підготувала група українських експертів у 2021 р.:

1. В осіб із ФП та ішемічним інсультом / ТІА в анамнезі з метою вторинної профілактики будь-яких подій не слід використовувати антитромботичні засоби ані як монотерапію, ані в комбінації. Крім того, слід надавати перевагу ПОАК перед антагоністами вітаміну К.

2. Антагоністи вітаміну К мають використовуватися (під контролем MNV) з метою профілактики інсульту в пацієнтів із ФП та помірним чи тяжким стенозом мітрального клапана серця, а також у хворих із механічним протезом серцевого клапана або термінальною стадією хронічної ниркової недостатності.

3. Терапію ПОАК доцільно розпочинати у проміжку між 4-м та 14-м днем із моменту появи симптомів ішемічного інсульту, але до виписки хворого з лікарні.

4. У пацієнтів із ФП та гострим ішемічним мозковим інсультом не слід призначати гепарини низької молекулярної маси у терапевтичній дозі перед початком/продовженням застосування ПОАК, оскільки така комбінація асоціюювана із гіршими результатами лікування.

5. У хворих на ФП, які перенесли спонтанний гіпертензивний внутрішньочерепний крововилив, питання про початок/продовження лікування ПОАК слід розглянути через 4–8 тижнів після виникнення клінічних проявів внутрішньочерепного крововиливу, за умови надійного контролю артеріального тиску.

Підготувала **Ольга Маковецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0190

С.М. Стаднік, д. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Тромболітична терапія при ішемічному інсульті: вплив різних факторів на ефективність та несприятливі результати

Успіх – не остаточний, невдачі – не фатальні, значення має лише мужність продовжувати
Вінстон Черчилль

У структурі смертності від хвороб системи кровообігу в Україні церебральний інсульт посідає друге місце після інфаркту міокарда (ІМ) і становить 175 випадків на 100 тис. населення за рік. Інсульт є провідною причиною інвалідизації населення: 31% пацієнтів, які перенесли інсульт, потребують сторонньої допомоги, 20% не можуть самостійно пересуватися і лише 8% можуть повернутися до роботи. Найефективнішим патогенетичним методом лікування ішемічного інсульту є системна тромболітична терапія (ТЛТ), яку проводять у перші 4,5 год від початку інсульту.

У світлі останніх досягнень мультимодальної нейро-візуалізації очевидно, що потенціал ТЛТ ще повністю не розкритий. Однак відомо, що у значної частки пацієнтів дана реперфузійна технологія не дозволяє досягти бажаного клінічного ефекту і часто пов'язана з підвищенням імовірності розвитку геморагічної трансформації вогнища інфаркту та летального наслідку. Цей факт набуває особливого значення у суперечливих клінічних ситуаціях, коли потенційна користь від ТЛТ невелика, тоді як супутні патології та інші чинники визначають високий ризик системних ускладнень і смерті.

Без сумніву, лікарі-неврологи, які надають медичну допомогу пацієнтам із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), потребують чітких критеріїв потенційної ефективності реперфузійної стратегії, що ґрунтуються на рутинній клінічній практиці (насамперед оцінці демографічних, клініко-лабораторних і часових параметрів). У зв'язку з цим, важливим науковим завданням є вивчення чинників, які достовірно впливають на несприятливі результати ТЛТ, зокрема летальні наслідки і розвиток геморагічної трансформації.

Вплив різноманітних чинників на результати ТЛТ Демографічні фактори

Вік – незалежний чинник, що визначає ймовірність несприятливих або успішних наслідків тромболізу. J.E. Simon et al. (2004) вивчали безпеку виконання ТЛТ при гострому ішемічному інсульті у 62 пацієнтів віком від 80 років [4]. Було показано, що:

1. Частота симптоматичних і фатальних внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) у літніх осіб після інсульту не відрізнялася від такої у пацієнтів молодшого віку.
2. ТЛТ у хворих похилого віку не супроводжувалася збільшенням смертності.
3. У літніх пацієнтів предиктором несприятливого результату найчастіше була початкова тяжкість інсульту, а не вік хворого.
4. Загалом наслідки інсульту в літніх осіб частіше залишалися несприятливими, що автори пояснили високою вихідною тяжкістю інсульту в даній віковій категорії: на момент госпіталізації 59,7% пацієнтів мали >15 балів за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Пізніше ці результати були підтверджені в роботах інших авторів [5].

Під час проведення об'єднаного аналізу даних трьох досліджень внутрішньовенного введення тканинного активатора плазміногену альтеплази при ішемічному інсульті було зроблене припущення щодо наявності можливого взаємозв'язку між статтю пацієнта і функціональним результатом лікування ГПМК [6-8]. Цей факт автори пояснили відмінністю наслідків ішемічного інсульту в чоловіків і жінок. Своєю чергою раніше були отримані дані про те, що несприятливий функціональний результат інсульту більш характерний для жінок. Науковці припустили, що проведення внутрішньовенної ТЛТ нівелює негативний вплив жіночої статі на функціональні наслідки ішемічного інсульту.

Аналіз Канадського реєстру вивчення ефективності введення альтеплази (CASES) не виявив різниці в результатах лікування залежно від статі, за винятком нижчого ризику симптомного внутрішньомозкового крововиливу в жінок [7]. Натомість у двох інших дослідженнях було показано статеву відмінність на користь жінок: у першому розбіжності стосувалися неврологічного поліпшення, а в другому – частоти реканалізації артерії [9-10].

D.M. Kent et al. (2008) спробували узагальнити наявні відомості щодо впливу статі на наслідки ТЛТ при ішемічному інсульті, а також проаналізували дані власного клінічного реєстру, що включав 274 хворих [7].

Систематичний огляд не виявив кореляції статевого фактора та результатів інсульту, хоча у пацієнтів, які не отримували терапію, гендерні відмінності були чітко вираженими. За даними реєстру, відсоток сприятливих наслідків у чоловіків був таким самим, як у жінок, незважаючи на те, що рівень смертності в останніх був удвічі вищим (10 і 20% відповідно). Різницю щодо частоти летальних наслідків було усунуто після корегування можливих початкових чинників-конфаундерів, таких як вища оцінка за NIHSS, літній вік, частіші артеріальна гіпертензія (АГ) і фібриляція передсердь (ФП), а також рідший ІМ у жінок. Відомо, що ці фактори значною мірою визначають прогноз функціонального відновлення пацієнта [11].

Таким чином, за даними систематичного огляду літератури і реєстру, гендерний вплив на основні результати захворювання після внутрішньовенного введення альтеплази при ішемічному інсульті відсутній.

Анамнестичні фактори

Відомо, що куріння є незалежним чинником ризику розвитку раннього атеросклерозу, ІМ та ішемічного інсульту [12]. Проте у деяких дослідженнях показано, що для курців характерна нижча смертність після тромболізу при ІМ, ніж для тих, хто не має цієї звички [13-16].

Поліпшення тканинної реперфузії на тлі куріння можна пояснити деякими особливостями системи згортання крові, які характерні для осіб, що курять. Відомо, що куріння порушує синтез та вивільнення ендогенного тканинного активатора плазміногену, що спричиняє підвищення рівня фібрину, який циркулює у крові [17]. Утворювані тромби містять більшу кількість фібрину і стають чутливішими до впливу тканинного активатора плазміногену, що підвищує ймовірність успішного результату тромболізу і «врівноважує» ефект куріння як прогностичного чинника несприятливих наслідків інсульту.

Вивчення впливу куріння на частоту реканалізації та наслідки тромболізу при ішемічному інсульті показало, що для курців характерний кращий функціональний результат через три місяці після інсульту [18]. Вочевидь, це пов'язано з молодшим віком розвитку інсульту та початково меншою тяжкістю інсульту (відповідно до оцінки за NIHSS при госпіталізації). Крім того, автри виявили, що у курців порівняно з тими, хто не має цієї звички, інфаркт-асоційована оклюзія частіше реканалізується. Даний феномен описаний також у кількох ангіографічних дослідженнях у пацієнтів з ІМ.

Фонові захворювання Фібриляція передсердь

ФП є одним із найважливіших модифікованих чинників ризику ішемічного інсульту, що призводить до підвищення частоти його розвитку в 4-5 разів за рахунок кардіоемболічного характеру інсульту. На додачу, за даними проспективного фремінгемського дослідження, в якому взяли участь 5209 осіб, ФП є незалежним фактором підвищення ризику смерті й виразності неврологічного дефіциту при ішемічному інсульті [19, 20].

Цей взаємозв'язок зумовлений впливом кількох чинників. По-перше, частота ФП зростає з віком, а, як відомо, у літніх хворих тяжкість інсульту та ризик летальних наслідків підвищуються. Крім того, пацієнти із ФП частіше страждають на інші супутні захворювання, що є додатковими чинниками ризику інсульту, серед яких:

- цукровий діабет (ЦД);
- АГ;
- ішемічна хвороба серця.

Деякі автори висловлюють гіпотезу про те, що хворі на ФП частіше мають застійну серцеву недостатність із закономірним зниженням серцевого викиду. В умовах ішемічного пошкодження мозкової тканини та порушення



С.М. Стаднік

механізмів авторегуляції це може бути вирішальним чинником, який визначає розміри вогнища ішемії. До того ж в осіб із порушенням церебрального кровотоку, яке раптово виникає на тлі кардіальної емболії, менш розвинений колатеральний кровообіг порівняно з пацієнтами із хронічним атеросклеротичним ураженням судин. Взаємодоповнювальний вплив цих двох факторів може призводити до збільшення розмірів вогнища ішемії та ускладнення функціонального відновлення після інсульту, який розвинувся на тлі ФП [20, 21]. Крім того, коморбідність, характерна для ФП, може визначати доцільність проведення реабілітаційних методик у ранньому і пізньому періодах інсульту, а також спричиняти розвиток ускладнень.

У літературі продовжується обговорення потенційного негативного впливу ФП на наслідки ТЛТ. Так, B. Frank et al. (2012) висловили припущення про те, що причиною ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП у деяких випадках можуть бути тромби, які утворилися протягом тривалого часу і меншою мірою здатні розчинятися під дією фібринолітичного агента [22]. Дані досліджень механічного видалення емболу при церебральній ішемії свідчать про те, що близько 50% хворих, які не досягли реканалізації при проведенні системної ТЛТ і отримали процедуру механічної тромбектомії, страждали на ФП [23]. Також у результаті дослідження із проведенням магнітно-резонансної ангіографії встановлено, що ФП є незалежним прогностичним чинником відсутності реканалізації при виконанні внутрішньовенного тромболізу в осіб з ішемічним інсультom [24].

Своєю чергою вивчення тромбів, витягнутих шляхом механічної тромбекстракції у пацієнтів після ішемічного інсульту, який стався внаслідок кардіальної або артеріо-артеріальної емболії, не виявило відмінностей у структурі тромбів залежно від джерела емболії [24]. Практично у всіх хворих тромби мали подібну структуру і складалися із тромбоцитів/фібрину з нерівномірними лінійними включеннями лейкоцитів та еритроцитів при практично повній відсутності холестерину в їх складі. Так звані червоні тромби, які, відповідно до традиційних уявлень, утворюються в місцях уповільнення кровотоку (найчастіше у лівому передсерді), зустрічалися лише у 2 із 25 досліджуваних, у котрих не було досягнуто повноцінної екстракції тромбу. Автори висловили припущення, що «червоні» тромби формувалися у дистальній постоклюзійній ділянці артерії та на тлі виразного сповільнення кровотоку.

Вплив ФП на клінічний результат системного тромболізу аналізували багато науковців, які, залежно від дизайну дослідження та методу статистичної обробки, дійшли суперечливих висновків. Так, K. Kimura et al. (2011) рідше спостерігали поліпшення стану через сім днів після системного тромболізу в пацієнтів із ФП, а також позитивний результат відповідно до оцінки 0-1 бал за модифікованою шкалою Ренкіна (mRs) через три місяці після тромболізу, ніж за відсутності ФП [25]. Також менш сприятливі наслідки тромболізу в осіб із ФП відзначали під час досліджень ECASS III та NINDS.

Проте останніми роками у літературі стали з'являтися припущення про те, що ФП не є незалежним прогностичним чинником несприятливого результату тромболізу, а лише виступає в ролі маркера, який характеризує старший вік пацієнтів і виразніший початковий неврологічний дефіцит [22].

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Дійсно, після статистичної обробки з корегуванням за початковими показниками віку й тяжкості неврологічного дефіциту (згідно з NIHSS) було встановлено, що наявність ФП не впливає на результат тромболізу. Слід відзначити, що інші дослідники не виявили зростання частоти ВЧК, яка становила 7,3-8,5%, та симптоматичних ВЧК (1,7-2,3%) [26].

Артеріальна гіпертензія

Кровопостачання мозку характеризується кількома важливими особливостями, які визначають унікальність зміни церебральної гемодинаміки під впливом підвищеного артеріального тиску (АТ). До них відносяться:

- участь великих артерій у забезпеченні загальної резистивності судинного русла головного мозку та, отже, регуляції мозкового кровотоку;
- взаємодія клітин різного типу (нейронів, астроцитів, перичитів, глії) із судинною стінкою;
- наявність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) лише на рівні ендотелію.

Стійка АГ супроводжується збільшенням судинного опору, зменшенням кількості артеріол та капілярів, зниженням церебрального кровотоку та, як наслідок, хронічною церебральною гіперперфузією. Крім того, наслідком АГ є судинне ремоделювання та зменшення просвіту судин, що є адаптивним процесом. Зміна структури артеріол призводить до порушення функцій ГЕБ, підвищення проникності судинної стінки та набряку тканини мозку, навіть за відсутності критичної ішемії. Порушення скоротливості ремодельованих артерій спричиняє втрату здатності до авторегуляції судинного тону, яка у фізіологічних умовах забезпечує однаковий достатній рівень перфузії мозкової тканини у широкому діапазоні коливань середнього АТ від 60 до 150 мм рт. ст. [2, 27].

Перераховані характеристики церебрального кровотоку на хворих на АГ, особливо підвищення проникності ГЕБ, забезпечують умови для несприятливих наслідків тромболізу, зокрема полегшують формування реперфузійних крововиливів. Встановлено, що 90,9% пацієнтів із внутрішньомозковими крововиливами після ТЛТ при ішемічному інсульті мали в анамнезі АГ порівняно з 60% без них [28].

Останнім часом у літературі велику увагу приділено питанню регуляції АТ у гострому періоді інсульту, зокрема під час ТЛТ. G. Ntaios et al. (2011) вивчали вплив швидкого чи поступового зниження АТ на результати інсульту залежно від наявності чи відсутності АГ та приймання антигіпертензивних препаратів в анамнезі [29]. Автори встановили, що, на відміну від осіб без АГ, у тих, хто мав її в анамнезі, відзначався менший вплив підвищення або зниження АТ на наслідки гострого періоду інсульту. Крім того, ці хворі краще переносили підвищення систолічного АТ більш як 180/110 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами, які раніше не хворіли на АГ.

На додаток, у літературі дискутується вплив підвищення АТ при госпіталізації на наслідки ТЛТ [26]. Було підтверджено, що пацієнти із несприятливим результатом, що визначався як оцінка за шкалою mRS 3-6 балів через три місяці від поступлення до стаціонара, характеризувалися достовірно вищим систолічним АТ на момент госпіталізації, що становив 159,06 (26,34) мм рт. ст. ($p=0,054$).

Цукровий діабет

ЦД — незалежний чинник, що у чотири рази підвищує ризик ішемічного інсульту. Встановлено, що для пацієнтів, які страждають на ЦД, характернішим є розвиток невеликих лакунарних інфарктів (розмірами від 0,2 до 15 мм). Це пов'язано з переважною шкідливою дією високого рівня глюкози та продуктів метаболізму на ендотелій мікросудинного русла, клітини якого не здатні підтримувати постійний внутрішньоклітинний вміст глюкози. При цьому спостерігаються активація процесів перекисного окислення ліпідів, надмірне накопичення ізоформ протеїнази С, та, як наслідок, наростання атеросклеротичної мікроангіопатії [30]. Таким чином, гіперглікемія призводить до більш раннього розвитку атеросклерозу, переважно дрібних судин, та асоційованих із ним ускладнень.

З іншого боку, відомо, що в умовах хронічної гіперглікемії знижується фібринолітична активність плазми та підвищується рівень інгібітора активатора плазміногену 1-го типу. Це призводить до уповільнення процесу реперфузії та можливого зниження ефективності ТЛТ в осіб із ЦД [31].

М. Ribo et al. вивчали дані 139 пацієнтів з ішемічним інсульт, яким провели системний тромболізис альтеплазою. В усіх хворих було проаналізовано рівень глюкози при поступленні до стаціонара та глікозильованого гемоглобіну протягом 48 год після госпіталізації. Автори встановили, що повної реканалізації (за результатами ультразвукової доплерографії через 2 год після болюсного

введення альтеплази) вдалося досягти у 32% пацієнтів, які характеризувалися статистично достовірно нижчим рівнем глюкози на момент госпіталізації (127 і 146 мг/дл; $p=0,039$). Відмінності у групах хворих, які досягли і не досягли повної реканалізації, за рівнем глікозильованого гемоглобіну були відсутні. Тож на ефективність реперфузії після введення альтеплази більшою мірою впливала гіперглікемія при надходженні пацієнта до стаціонара, ніж хронічна гіперглікемія та наявність ЦД в анамнезі.

Клініко-анамнестичні особливості розвитку ішемічного інсульту

Циркадна періодичність виникнення інсульту

На сьогодні докладно вивчено циркадну періодичність розвитку ішемічного інсульту [32]. Встановлено, що пікова частота виникнення ГПМК як за ішемічним, так і геморагічним типом реєструється в період з 6:00 до 12:00.

Результати метааналізу 31 джерела літератури з описом циркадної періодичності розвитку 11 816 інсультів показали підвищення ймовірності інсульту будь-якого типу в ранкові години (з 6:00 до 12:00) на 79% порівняно з нормалізованим ризиком в інші години. При цьому для нічного часу (із 00:00 до 6:00) характерне зниження ризику ГПМК порівняно з іншими періодами доби на 35%.

Передбачуваними причинами циркадної періодичності розвитку інсультів вважають зміну таких показників у ранкові години:

- підвищення АТ;
- зменшення фібринолітичної активності;
- зниження рівня антитромбіну ІІІ;
- підвищення в'язкості крові;
- збільшення агрегації тромбоцитів.

Крім того, висловлюється гіпотеза про ефект зміни вмісту дофаміну в головному мозку на чутливість нейронів до стану ішемії за підвищеного тону симпатичної нервової системи в даному періоді. Ці дані можуть вплинути на рішення про проведення ТЛТ за відсутності точного часу початку інсульту в нічні або ранкові години, коли пацієнти прокидаються з неврологічним дефіцитом. Відомо, що кількість таких пацієнтів при ішемічному інсульті становить близько 25% [33]. Було описано досвід застосування ТЛТ поза встановленими протипоказаннями у хворих із розвитком інсульту під час нічного сну.

Автори проаналізували і порівняли три групи пацієнтів з ішемічним інсульт:м:

- який стався під час нічного сну, із проведенням ТЛТ;
- який стався під час нічного сну, без проведення ТЛТ;
- що були госпіталізовані у проміжку 0-3 год від початку симптомів, із проведенням ТЛТ.

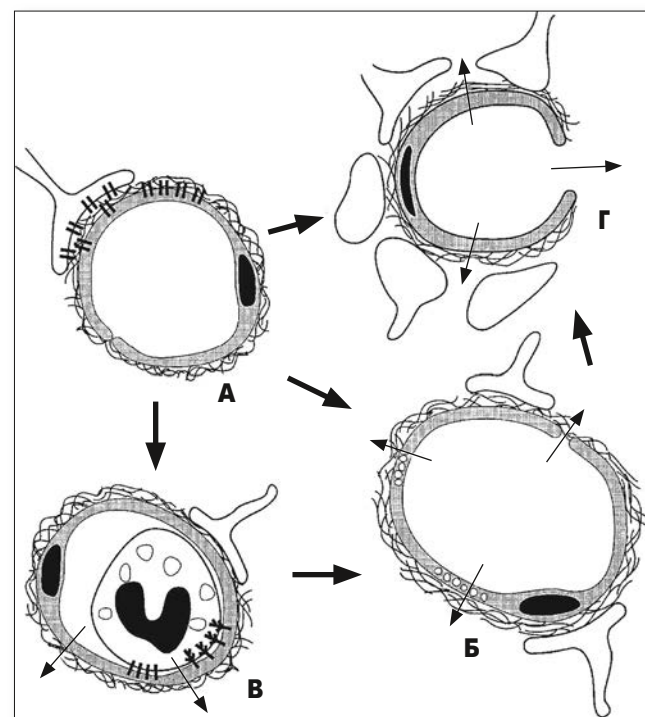
Хворі, у котрих інсульт розвинувся під час нічного сну, характеризувалися тяжчим неврологічним дефіцитом при поступленні до стаціонара та переважанням інсультів кардіоемболічного генезу за класифікацією TOAST. Статистичний аналіз, проведений з урахуванням показників NIHSS, продемонстрував, що для пацієнтів першої групи характерний частіший сприятливий результат лікування порівняно з такими другої. Проте у першій групі мала місце достовірно більша кількість смертельних наслідків (за відсутності таких у другій) через зловисний синдром середньої мозкової артерії та тромбоз основної артерії, що призводило до великого стовбурового інфаркту, внутрішньомозкового крововиливу (2 випадки) або півкульового інфаркту. При порівнянні першої та третьої груп статистично достовірних відмінностей у частоті успішного результату не виявлено.

Тож з огляду на отримані дані та припущення із приводу того, що у значної частки хворих інсульт розвинувся незадовго до пробудження (з урахуванням циркадної періодичності), необхідний аналіз нових можливостей лікування таких пацієнтів, включно з реперфузійними втручаннями. При цьому, можливо, слід проводити ретельніший клінічний відбір (наприклад, виключення осіб з оцінкою за NIHSS >15 балів), а також радіологічне дослідження часу виникнення інсульту (як-то перфузійна комп'ютерна томографія) [2].

Оцінка за шкалою NIHSS до початку ТЛТ

Найчастіше у клінічній практиці для стандартизації виразності неврологічного дефіциту в пацієнтів з інсульт використовують шкалу NIHSS, показники якої коливаються від 0 (неврологічний дефіцит відсутній) до 42 балів (найтяжчі хворі у стані коми). Спочатку цю шкалу було розроблено для застосування в пілотних дослідженнях з вивчення ефективності альтеплази при ішемічному інсульті та надалі валідізовано. При створенні критеріїв придатності пацієнта щодо проведення системної ТЛТ визначено, що оцінка за шкалою NIHSS 5 балів (легкий неврологічний дефіцит) і 25 балів (тяжкий неврологічний дефіцит) є протипоказанням для даної процедури [2].

У двох дослідженнях із застосування альтеплази встановлено, що найбільш значущим серед чинників позитивного



А — будова мікросудин головного мозку в нормі; ендотеліальні клітини та астроцити, пов'язані з базальною пластинкою інтегриновими рецепторами адгезії; інтактний ГЕБ. Б — порушення цілісності ГЕБ. В — адгезія лейкоцитів до рецепторів ендотелію; підвищення проникності за допомогою вивільнення вмісту. Г — руйнування базальної пластинки із втратою астроцитарно-ендотеліальних контактів; ГЕБ стає проникним для великих клітин (еритроцитів)

Рис. 1. Вплив ішемії на проникність та цілісність мікросудинної стінки

Адаптовано за G. Del Zoppo et al., 1998

результату ТЛТ є оцінка за шкалою NIHSS <20 балів [34]. Проте статистично достовірний та незалежний сприятливий вплив тромболізу відзначали також у групі пацієнтів із виразнішим неврологічним дефіцитом.

Пізніше цей факт було підтверджено у дослідженні IST-3 під час аналізу результатів ТЛТ у підгрупах хворих залежно від початкової виразності неврологічного дефіциту [30]. Встановлено, що для осіб із тяжким інсульт, незалежно від уведення альтеплази, характерні менш сприятливі наслідки хвороби, що, зокрема, пов'язано із підвищенням ризику геморагічної трансформації. Проте застосування ТЛТ приводить до статистично достовірних позитивних результатів лікування щодо функціонального відновлення пацієнта.

Вплив часових факторів надання допомоги хворим у гострому періоді ішемічного інсульту

Отримані протягом більш ніж 20-річного досвіду застосування ТЛТ дані свідчать про виразний вплив часу до початку ТЛТ на результат лікування. На тваринних моделях інсульту підтверджено, що час до відновлення кровотоку в ураженій артерії є основним чинником, який визначає кінцевий об'єм інфаркту [35]. У клінічній практиці застосування нейровізуалізації дозволило встановити, що під час гострого ішемічного процесу об'єм незворотно пошкодженої тканини швидко збільшується з часом, при цьому щохвилини до відновлення перфузії гине близько 2 млн нейронів [36].

Використання ТЛТ у пацієнтів з ішемічним інсульт характеризується доведеною перевагою порівняно із плацебо лише у разі введення тканинного активатора плазміногену до 4,5 год від початку інсульту [36].

J.L. Saver et al. (2010) проаналізували дані 58 353 пацієнтів з ішемічним інсульт, які отримували ТЛТ у 1395 шпиталях США [37]. Середній вік хворих становив 72 роки, середній час на початок ТЛТ — 144 хв (інтерквартильний діапазон — 115-170 хв). При цьому 9,3% пацієнтів отримали ТЛТ протягом 0-90 хв від появи симптомів інсульту, 77,2% — 91-180 хв та 13,6% пацієнтів — 181-270 хв. Цікаво відзначити, що хворі, госпіталізовані у найбільш ранні терміни від початку інсульту, мали такі особливості:

- виразніший неврологічний дефіцит — середня оцінка за шкалою NIHSS становила 13,2 (7,2) бала порівняно з 11,0 (7,3) у групі госпіталізованих у пізніші терміни;
- звернення по медичну допомогу в робочі години (з понеділка по п'ятницю, із 7:00 до 17:00);
- відсутність ЦД та захворювань периферичних артерій в анамнезі;
- відсутність раніше перенесених інсультів та транзиторних ішемічних атак.

Для пацієнтів, які отримали ТЛТ упродовж 0-90 хв від початку симптомів інсульту порівняно з тими, котрим ТЛТ провели через 181-270 хв, були характерні сприятливіші результати лікування: нижчі летальність (7,7 vs 8%) і частота виникнення симптоматичних ВЧК (4 vs 5,1%; $p=0,004$), вища частка хворих, які на момент виписки з лікарні не залежали від сторонньої допомоги у повсякденному житті (35,4 vs 33,8%).

При статистичному аналізі встановлено, що на кожну тисячу пацієнтів, що отримали ТЛТ, зменшення часу до початку введення альтеплази на 15 хв дозволяло ще 8 особам повністю не залежати від сторонньої допомоги при виписці, ще 13 бути готовими до самостійнішого проживання і ще 4 вижили після інсульту. За результатами дослідження, найвиразніший ефект показника часу до початку ТЛТ на наслідки лікування визначався після корегування даних з урахуванням початкового неврологічного дефіциту.

Слід наголосити, що початкова тяжкість інсульту є найважливішим фактором, який чинить вплив на результати лікування ішемічного пошкодження мозку та, зокрема, ускладнює аналіз залежності наслідків терапії від часу початку ТЛТ. Це зумовлено тим, що пацієнтів у тяжкому стані загалом госпіталізують у більш ранні терміни від початку хвороби, а також вони мають найбільш несприятливий прогноз щодо видужання [2].

Значення даних лабораторних та діагностичних досліджень для наслідків інсульту після ТЛТ
Гіперглікемія

Гіперглікемія, яку реєструють у гостру фазу ішемічного інсульту в 60% пацієнтів, є добре відомим феноменом, що негативно впливає на клінічні наслідки інсульту і збільшує ймовірність смерті [38]. Після розподілу даних з урахуванням клінічної тяжкості ішемічного інсульту виявлено пряму пропорційну залежність частоти розвитку несприятливих результатів захворювання від початкового рівня глюкози.

Можливі механізми шкідливого впливу глюкози на мозкову тканину включають:

- розвиток клітинного ацидозу внаслідок активації анаеробного гліколізу;
- збільшення продукції вільних радикалів;
- підвищення проникності ГЕБ;
- порушення функції мітохондрій;
- підвищення внутрішньоклітинного транспорту Ca²⁺;
- розвиток внутрішньоклітинного набряку.

Проте запропоновані й інші механізми, згідно з якими гіперглікемія може бути проявом гострого дистрес-синдрому, який розвивається у відповідь на активацію осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники і викид кортизолу й катехоламінів та, як наслідок, слугувати індикатором

тяжкості пошкодження речовини мозку. Крім того, гіперглікемія інколи виникає в результаті пошкодження або подразнення ділянок головного мозку, які відповідають за регуляцію рівня глюкози у крові, про що свідчить частіший розвиток гіперглікемії на тлі інсультів, що залучають ділянку острівця. На додаток, слід зазначити, що гіперглікемія може бути проявом не діагностованого раніше ЦД [2].

Також про наявність різних механізмів впливу глюкози на результат інсульту свідчать неоднозначні результати досліджень агресивного зниження рівня глюкози в гостру фазу інсульту. Наразі відсутні докази того, що забезпечення та підтримка нормоглікемії після інсульту сприяє зменшенню тяжкості його наслідків. Хоча дослідження GIST-UK було припинене передчасно і не мало достатньої потужності, не було виявило відмінностей результатів захворювання в пацієнтів, які були випадково розподілені у групу тривалої інфузії глюкозо-інсуліно-калієвого розчину з метою підтримки глікемії у межах 4-7 ммоль/л порівняно з тими, хто протягом перших 24 год після інсульту не отримував препаратів для зниження рівня глюкози. Відсутність виразного сприятливого впливу введення гіпоглікемічних засобів могла бути зумовлена відносно пізнім стартом терапії (в середньому через 14 год від початку інсульту) та помірним зниженням концентрації глюкози, якого було досягнуто (0,57 ммоль/л).

Метааналіз даних 55 досліджень (1996-2012) показав, що рівень глюкози крові у пацієнтів з ішемічним інсультом при надходженні до стаціонара та наявність ЦД в анамнезі асоціювалися зі зниженням частоти сприятливих результатів ТЛТ (оцінка за шкалою mRs 0-2 бали через 90 днів після інсульту) та збільшенням кількості симптомних ВЧК.

Деякі автори виявляли зниження частоти реканалізації після внутрішньовенного тромболісису, що може бути пояснене зниженням фібринолітичної активності крові в умовах гіперглікемії [39]. На додаток, є дані про те, що в умовах гострої та хронічної гіперглікемії підвищується активність системи згортання крові, тоді як гіперінсулінемія знижує фібринолітичну активність крові за рахунок стимуляції синтезу інгібітора активатора фібриногену [40-44].

Вплив тромболісису-асоційованих ускладнень гострого ішемічного інсульту на несприятливі наслідки системної ТЛТ

Найпоширенішими клінічними причинами несприятливих результатів тромболісису є повторні ішемічні інсульти, що виникають у ранньому періоді після ТЛТ або пізніше під час госпіталізації пацієнта, внутрішньомозкові крово-виливи, набряк/дислокація головного мозку, анафілактичні реакції, позачерепні кровотечі тощо. Серед них важливе значення мають внутрішньомозкові крововиливи, які розвиваються у вогнищі інфаркту або за його межами. За даними дослідження NINDS, частота симптомних геморагічних трансформацій після системної ТЛТ становить 6,4% [45].

Патофізіологічним механізмом розвитку геморагічної трансформації є підвищення проникності ГЕБ (рис. 1).

На експериментальних моделях ішемічного інсульту показано, що зниження кровотоку в живильній мозковій артерії та відповідне зменшення оксигенації тканин насамперед впливає на мікросудинне русло. При цьому спостерігається підвищення проникності та часткове руйнування ГЕБ, що складається з ендотеліального шару, базальної пластинки та периваскулярних астроцитів, які являють собою паренхіматозний компонент мікросудинного русла і тісно взаємопов'язані з іншими компонентами ГЕБ. У відповідь на пошкодження в мікросудинному ендотелії підвищується експресія лейкоцитарних рецепторів адгезії, що супроводжується викидом запальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α) та протеолітичних ферментів (металопротеїназ MMP1, MMP2, колагенази, еластази). Це своєю чергою посилює подальше ураження базальної пластинки і призводить до утворення її суттєвіших дефектів, що полегшує проникнення більших формених елементів крові у мозкову тканину.

Введення тканинного активатора плазміногену гальмує процеси відновлення нормальної проникності за рахунок сповільнення утворення комплексів із тромбоцитів/фібрину та прямої розчинної дії на компоненти базальної пластинки ГЕБ [46]. У зв'язку з цим у всіх великих дослідженнях системної ТЛТ (ECASS, NINDS, ATLANTIS) відзначалося підвищення частоти геморагічної трансформації до 6,4% порівняно із групою плацебо.

У літературі описані чинники, які додатково впливають на цілісність мікросудинного русла і спричиняють мікроангіопатії:

- літній вік;
- високий АТ;
- ЦД;
- церебральна амілоїдна ангіопатія;
- об'єм ішемічного пошкодження мозку.

Крім того, на ризик розвитку внутрішньомозкового крово-виливу впливають тяжкість інсульту (за шкалою NIHSS) та час до початку тромболісису. З урахуванням того, що перелічені фактори характеризуються виразним взаємозв'язком (наприклад, раніше отримують лікування літні пацієнти, які мають вищу оцінку за NIHSS), науковці розглянули відносний та абсолютний вплив системної ТЛТ альтеплазою в осіб з ішемічним інсультом, згрупованих за виразністю неврологічного дефіциту, віком та часом до ініціювання тромболісису [48].

За даними метааналізу даних дев'яти досліджень, які загалом включали 6756 пацієнтів, імовірність розвитку внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) у перші сім днів після ТЛТ зростала у 6-7 разів порівняно з контрольною групою. Відносно підвищення ризику ВМК не залежало від часу старту терапії, початкової тяжкості інсульту та віку. Автори припускають, що введення альтеплази у перші 4,5 год супроводжується, з одного боку, загрозою розвитку ВМК у перші сім днів після ТЛТ, а з іншого — сприятливою дією щодо функціонального відновлення пацієнта через три місяці за шкалою mRs.

Отже, ТЛТ покращує прогноз самообслуговування у пацієнтів, яким вдалося уникнути ВМК у перші сім діб. Результат внутрішньовенної ТЛТ щодо функціонального відновлення через 3-6 місяців у різних групах хворих залежно від часу початку терапії та виразності неврологічного дефіциту представлено на рисунку 2.

Висновки

Таким чином, в літературі зустрічаються суперечливі дані щодо ролі різних демографічних й анамнестичних чинників на наслідки інсульту після ТЛТ. Зокрема, простежується чіткий вплив на результати лікування деяких клініко-анамнестичних факторів, таких як початковий неврологічний дефіцит (за шкалою NIHSS) та час до ініціювання ТЛТ. При цьому значення інших чинників, як-то супутні захворювання, рівень глюкози у крові тощо, потребує подальшого вивчення та уточнення.

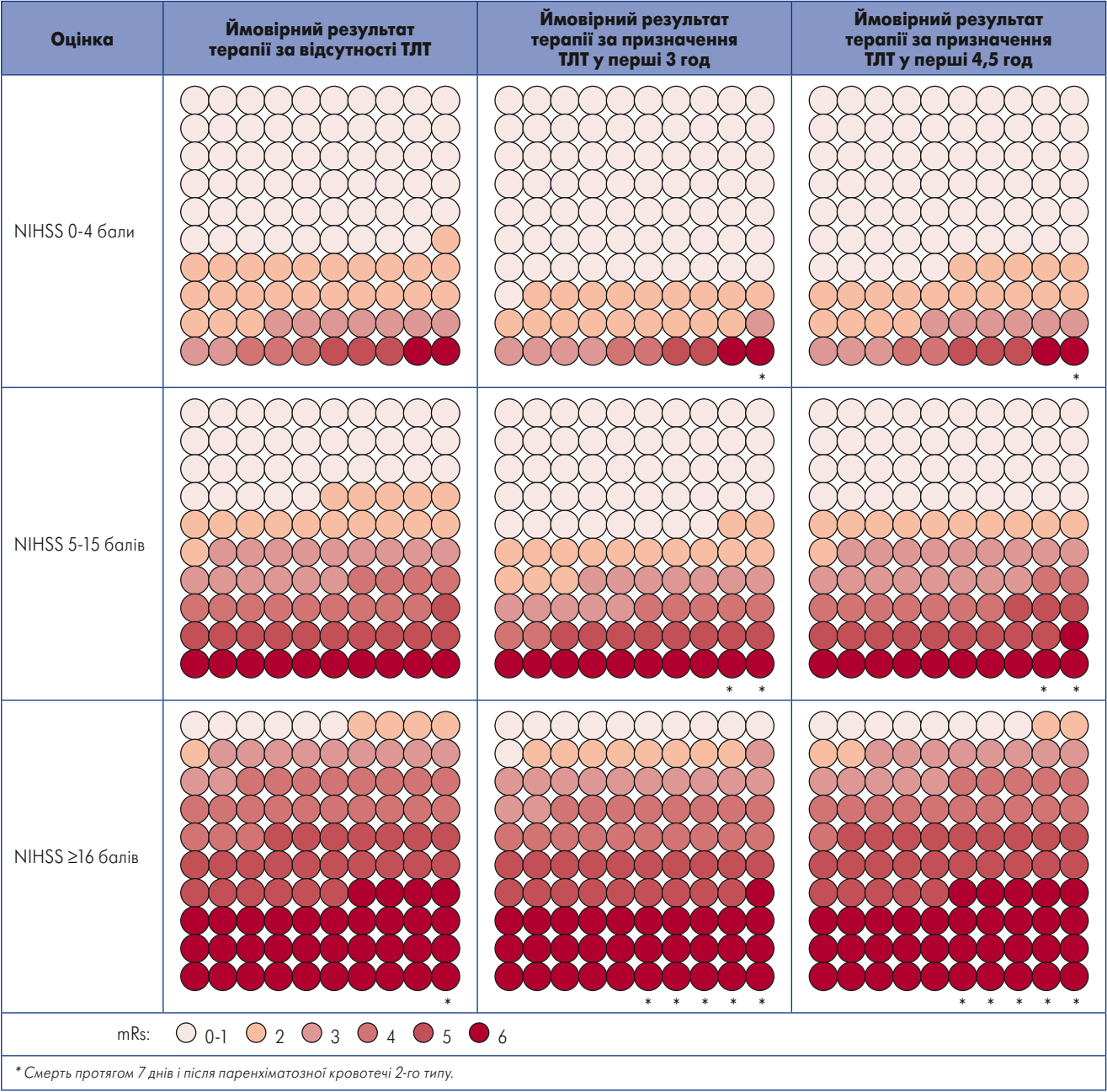


Рис. 2. Ймовірний клінічний результат лікування через 3-6 місяців після інсульту в різних групах пацієнтів

Адаптовано за W.N. Whiteley et al., 2016

Список літератури знаходиться в редакції



ЕКЗИСТА

прегабалін

ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю²

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, невропатичному болю та фіброміалгії^{2, 3}

- Максимальна концентрація протягом однієї години³
- Низький ризик взаємодії³
- Лінійна фармакокінетика³



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ¹

Склад: діюча речовина: прегабалін; Капсули тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистера в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість (дивіться повну інструкцію). Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України UA/17002/01/01, UA/17002/01/02. Виробник АТ «Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща.

Коротка інформація для медичного застосування препарату Екзиста. Повна ін-

формація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності. Study No.PRE-BIO-01-13. Звіт за грудень 2013 року. 2. A. Szczudlik, J. Dobrogowski, J. Wordliczek Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.


ADAMED
Для Родини



Аналіз ефективності терапії прегабаліном у пацієнтів із післяінсультним невропатичним болем центрального ґенезу

Пацієнти, які перенесли інсульт, часто відчують невропатичний біль (НБ) центрального ґенезу. Центральний післяінсультний НБ (ЦПНБ) з’являється в часовому діапазоні від 7 днів до 24 місяців після інсульту. Фармакологічна терапія ЦПНБ є важливою складовою відновлення хворих та підвищення якості їхнього життя. В. Rahajeng et al. провели дослідження, метою якого було оцінити динаміку зменшення проявів ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном. Автори виявили, що прегабалін здатний суттєво поліпшувати стан таких пацієнтів через 12 тижнів лікування. Отримані результати, огляд яких ми пропонуємо до вашої уваги, опубліковані у виданні International Journal of Pharmaceutical Research (2021; 13 (1): 2805-2814).

За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), центральний біль — це біль, спричинений ураженням центральної нервової системи (ЦНС). Пошкодження ЦНС є наслідком розвитку інсульту, розсіяного склерозу і травми спинного мозку. ЦПНБ виникає у 1-12% пацієнтів після інсульту, причому в жінок його поширеність вища, ніж у чоловіків. Захворюваність на ЦПНБ, яка становить 11-55% у популяції, залежить від локалізації ураження. Так, вона є дуже високою після перенесеного інфаркту мозку в латеральній судинній зоні або ураження вентральної задньої частини таламуса.

Фактори ризику ЦПНБ включають такі, як (Akyuz, Kuru, 2016; Klit et al., 2015):

- молодий вік;
- стать (жіноча);
- тяжкість інсульту;
- ригідність м’язів;
- цукровий діабет;
- розлади чутливості;
- депресія;
- наявність болю до інсульту.

Серед ознак та симптомів ЦПНБ зустрічаються біль, поколювання, простріли, здавлювання, пульсація та їх поєднання, що можуть зберігатися або зникати. Неприємні відчуття можуть посилюватися при рухах хворого, дотику, зміні температури або стресі. Особи із ЦПНБ також інколи відчують алодинію, гіпералгезію та дизестезію. Ці неспецифічні симптоми НБ вказують на необхідність застосування специфічних діагностичних критеріїв (Klit et al., 2015; Kumar et al., 2009).

Фармакологічна терапія включає препарати, які діють на нервову систему, такі як стабілізатори електричної активності мембран; препарати, що поліпшують активність амінергічної системи; антагоністи глутаматних рецепторів; агоністи рецепторів γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) та блокатори кальцієвих каналів N-типу. Автори зауважують, що на практиці терапія ЦПНБ все ще базується на методі проб і помилок із застосуванням вищезгаданих класів ліків. Серед стратегій терапії ЦПНБ, що ґрунтуються на доказах, доцільно відзначити амітриптилін (75 мг/добу), деякі протисудомні препарати (габапентин, прегабалін, карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн), опіоїди (Klit et al., 2009; Siniscalchi et al., 2014).

Прегабалін — протисудомний препарат із доведеними перевагами щодо лікування ЦПНБ. Позитивні результати терапії прегабаліном були отримані у дослідженні J.H. Vranken et al. (2008), в якому протягом чотирьох тижнів пацієнти приймали препарат у дозі 125-600 мг/добу. Окрім того, користь прегабаліну в осіб із ЦПНБ, які застосовували його протягом 13 тижнів, було продемонстровано в роботі J.S. Kim et al. (2011), але без суттєвої різниці між групами лікування (150-600 мг/добу) і плацебо. Своєю чергою К. Onouchi et al. (2014) виявили, що прегабалін (150-600 мг/добу), який використовували протягом 53 тижнів, показав сприятливий ефект і добре переносився хворими.

Метою дослідження В. Rahajeng et al. (2021) було з’ясувати, чи впливають на ефективність прегабаліну фактори ризику

виникнення НБ центрального ґенезу в пацієнтів після інсульту. Для аналізу виживання хворих автори використовували криві Каплана — Мейєра з метою оцінки динаміки зменшення проявів ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном. Потім за допомогою логрангового критерію результати порівнювали, щоб визначити, чи були відмінності між кривими виживання.

Матеріали й методи дослідження Когорта пацієнтів і критерії оцінки

Обсервційне аналітичне дослідження із залученням 36 дорослих пацієнтів (>18 років), які відчували ЦПНБ і не отримували попередньої терапії, було проведене у двох лікарнях м. Джок’якарта (Індонезія) із січня 2016 по листопад 2017 рр. Учасники отримували прегабалін у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів.

Біль оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) на початку лікування, а також на 2, 4, 8 та 12-му тижнях. Терапія вважалася ефективною, якщо наприкінці у пацієнта спостерігалось зменшення проявів болю на ≥50%.

Статистичний аналіз

Дані оцінювали за допомогою аналізу виживання Каплана — Мейєра, а потім розраховували р-значення із застосуванням логрангового критерію, який слугує для підтвердження результатів кривої.

Критеріями оцінки пацієнтів із ЦПНБ під час терапії прегабаліном у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів були:

1. Динаміка зменшення болю: пацієнти, які не відчували / відчували зменшення болю на ≥50%.
2. Стать хворих (жіноча, чоловіча).
3. Вік пацієнтів на момент виникнення ЦПНБ: 55 та >55 років.
4. Час початку болю: <12 чи >12 місяців тому.
5. Інші захворювання в анамнезі: кількість епізодів хвороби на додаток до ЦПНБ під час дослідження: <2 або >2.
6. Медикаментозний анамнез: кількість ліків, окрім прегабаліну або інших анальгетиків, які приймали пацієнти: <2 чи >2.

Результати дослідження

Результат щодо зменшення болю вважався значущим, якщо спостерігалось зниження показника на ≥50%. Динаміка зменшення ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном у дозі 75 мг/добу впродовж 12 тижнів наведена в таблиці 1. Кількість пацієнтів, які відчували зменшення болю на ≥50% залежно від часу, представлена в таблиці 2.

Зменшення болю на ≥50% відповідно до кривої Каплана — Мейєра у пацієнтів, які отримували прегабалін протягом 12 тижнів, відображене на рисунку. Так, прегабалін виявився ефективним щодо полегшення ЦПНБ упродовж 12 тижнів, при цьому медіани виживаності було досягнуто на 8-му тижні у 50% хворих, в яких спостерігалось зменшення проявів болю на ≥50%. На 12-му тижні лише 30,3% пацієнтів не відчували полегшення болю на ≥50%.

Аналіз результатів лікування за кривими Каплана — Мейєра залежно від статі показав відсутність різниці у зменшенні ЦПНБ між жінками та чоловіками. Також не спостерігалось відмінностей у полегшенні проявів болю між пацієнтами віком <50 і >50 років. Тож можна зробити висновок, що зменшення болю не залежало від статі чи віку.

Оцінка даних за методом Каплана — Мейєра щодо зменшення ЦПНБ залежно від часу виникнення болю також показала відсутність різниці у пацієнтів із його початком <12 та >12 місяців тому. Таким чином, полегшення проявів болю не залежало від часу розвитку ЦПНБ.

На додаток, у хворих із <2 або >2 епізодами інших захворювань в анамнезі не було різниці щодо зменшення проявів болю, що вказувало на відсутність кореляції між даними

Табл. 2. Кількість пацієнтів, які відчували зменшення болю на ≥50% залежно від часу	
Зменшення болю на ≥50%	п пацієнтів (%)
До 2-го тижня	5,55
До 4-го тижня	22,22
До 8-го тижня	42,86
До 12-го тижня	69,70

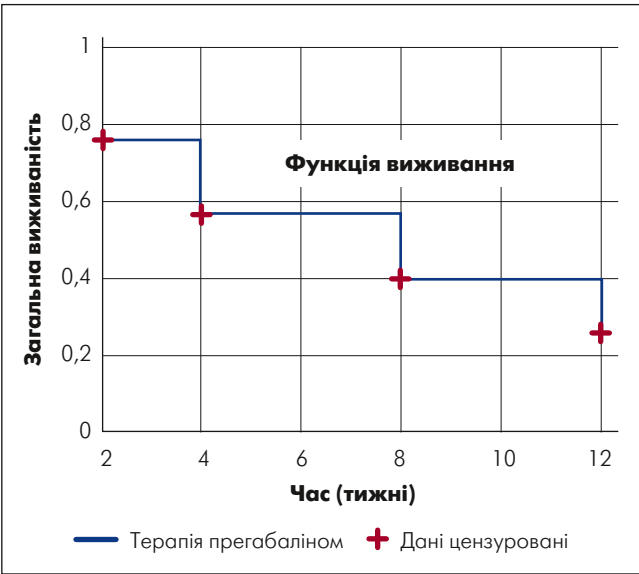


Рисунок. Крива Каплана – Мейєра щодо зменшення болю на ≥50% у пацієнтів із ЦПНБ на тлі лікування прегабаліном протягом 12 тижнів

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

параметрами. При порівнянні ступеня зниження ЦПНБ у пацієнтів, які до спостереження застосовували <2 та >2 препарати, автори також не виявили впливу медикаментозного анамнезу на полегшення болю.

Отримані результати продемонстрували, що на динаміку зменшення ЦПНБ під час лікування прегабаліном у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів не впливали такі характеристики пацієнта, як вік, стать, час виникнення болю, анамнез приймання ліків або історія хвороби. На основі логрангового критерію всі р-значення були >0,05, що свідчило про відсутність змінних, які впливали б на динаміку полегшення проявів болю у відповідь на застосування прегабаліну при ЦПНБ.

Обговорення

Прегабалін належить до того ж класу протисудомних препаратів, що й габапентин, тому механізм їх дії подібний. Прегабалін може зменшувати біль завдяки механізму зв’язування кальцієвих каналів і модуляції припливу кальцію, тому чинить вплив на ГАМКергічну нейротрансмісію (Toth, 2013).

У поточному дослідженні застосовувана доза прегабаліну становила 75 мг/добу. Ця доза відрізняється від тієї, яку зазвичай призначають для лікування НБ, — 150-600 мг/добу. Використання прегабаліну по 75 мг/добу пояснюється тим, що це дослідження було обсервційним. Проте доза прегабаліну 75 мг/добу знаходиться у терапевтичному діапазоні й застосовується як початкова (Cross, Sherman, 2017; Onouchi et al., 2014).

Результати дослідження показали, що застосування прегабаліну в дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів сприяє зменшенню ЦПНБ незалежно від часу його виникнення при оцінюванні за шкалою ВАШ (p<0,005). Полегшення болю в пацієнтів спостерігалось із 1-го по 12-й тиждень. Своєю чергою у попередніх дослідженнях згадувалося, що прегабалін знижував ступінь болю із 1-го по 13-й тиждень. Однак варто зазначити, що через 13 тижнів характер зменшення ЦПНБ стає нерегулярним, хоча прегабалін безпечно використовувати до 53 тижнів.

У структурі прегабаліну є заміна амінокислот у третьому положенні. Це підвищує його ліпофільність, біодоступність, поліпшує фармакокінетичний профіль (90%), прискорює всмоктування та збільшує лінійну концентрацію у плазмі. Пікова концентрація прегабаліну досягається через 1 год, а спорідненість до кальцієвих каналів є високою, тому він чинить потужну знеболювальну дію (Khetarpal et al., 2016; Kim et al., 2011; Onouchi et al., 2014).

Факторами ризику ЦПНБ є молодий вік, стать (жіноча), тяжкість інсульту, ригідність м’язів, цукровий діабет, розлади чутливості, депресія та біль перед інсультом. Виразність проявів ЦПНБ залежить від тяжкості інсульту, але не від статі, віку, часу початку чи підтипу інсульту (Bashir et al., 2017; Harno et al., 2014; Klit et al., 2015).

Висновки

Результати, отримані в межах дослідження В. Rahajeng et al. (2021), продемонстрували, що прегабалін суттєво зменшував ЦПНБ (≥50%) у 69,7% пацієнтів після 12 тижнів лікування. При цьому на полегшення болю під час лікування прегабаліном не впливали такі чинники ризику, як стать, вік, час появи болю, історія хвороби та приймання ліків.

Підготувала **Олена Коробка**

Табл. 1. Динаміка зменшення ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів		
Час оцінки за ВАШ	п	Медіана абсолютної різниці показників за ВАШ (мін.-макс.)
До 2-го тижня	36	1,00 (0,00-4,00)
До 4-го тижня	36	2,00 (0,00-5,00)
До 8-го тижня	36	3,00 (0,00-6,00)
До 12-го тижня	36	3,00 (0,00-6,00)
2-4-й тиждень	36	1,00 (0,00-3,00)
2-8-й тиждень	36	1,00 (0,00-3,00)
2-12-й тиждень	36	1,00 (0,00-4,00)
4-8-й тиждень	36	1,00 (0,00-4,00)
4-12-й тиждень	36	1,00 (0,00-4,00)
8-12-й тиждень	36	1,00 (0,00-1,00)
Примітка: р-значення до/після терапії (критерій Фрідмана – Вілкоксона post-hoc) для всіх часових періодів становило 0,000.		

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

Проблема порушень сну під час пандемії COVID-19

За останні 70 років людство втратило близько 20% тривалості сну, що пов'язано з колосальним напруженням для мозку, особливо під час пандемії COVID-19. У листопаді 2021 р. в онлайн-форматі відбулася IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика», в межах якої однією з тем для обговорення був вплив пандемії COVID-19 на порушення сну. Міркуваннями із цього приводу поділився Олег Созонтович Чабан, д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Пандемія COVID-19 спричинила хвилю неврологічних проблем у всього населення планети. Загалом дослідниками виявлено 14 різних порушень, найпоширенішими з яких є депресія, тривожність, різкі перепади настрою та розлади сну. Рідше зустрічаються випадки постковідних інсультів (7%) і ранніх ознак деменції (2%) (Holmes et al., 2021).

Постковідні прояви психічних розладів

Згідно з результатами систематичного огляду і метааналізу нейропсихіатричних наслідків SARS-CoV і MERS-CoV, у разі гострого перебігу інфекцій виявлялися: сплутаність свідомості (27,9%), погіршення настрою (32,6%), когнітивний дефіцит (34,1%), тривога (35,7%), порушення сну (41,9%) (Varatharaj et al., 2020).

Близько ¼ пацієнтів із COVID-19 після виписки з лікарні з негативним результатом тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ще до пірвоку мають принаймні один симптом, пов'язаний із перенесеною інфекцією, зокрема четверта частина тих, хто перехворів, — розлади сну, тривогу та/або депресію,

астенію (Huang, 2020). Оксфордські вчені виявили, що у 20% осіб, які перенесли COVID-19, психічні порушення спостерігаються протягом 90 та більше днів. Найчастіше це тривога, депресія та безсоння (Taquet et al., 2021).

Професор навів дані власного дослідження, проведеного цього року, в якому йшлося про новий тип тривоги — страх засинання — у хворих на COVID-19.

У цих пацієнтів відзначали такі скарги (Чабан, 2021):

- побоювання не прокинутися;
- страх виписки з лікарні та переведення з реанімації до іншого відділення;
- «ефект катастрофізації»;
- гіперчутливість до власних сигналів тіла;
- потреба у перебуванні медперсоналу біля ліжка хворого;
- демонстрація парадоксального ефекту рівня насичення киснем капілярної крові у циклі «сон/неспання».

У бразильському дослідженні було проаналізовано 239 звітів про сні від 67 осіб, зроблених до спалаху COVID-19 та у березні/квітні 2020 р. Автори зафіксували значне підвищення проявів таких

емоцій, як страх, злість, безпорадність, тривога та відчуття переслідування (Mota et al., 2020).

На додаток, збільшення тривалості нічного сну лише на одну годину зменшує ймовірність інфікуватися коронавірусом на 12%. Своєю чергою 88% випадків COVID-19 корелюють із порушенням сну через зміну відповіді організму на вторгнення біологічних агентів (Kim et al., 2021).

Важливість відновлення циркадних ритмів

Мелатонін у високих дозах чинить ефект імуномодуляції та зменшення нейрозапалення без прямого впливу на реплікацію або транскрипцію вірусів, що сприяє зменшенню пошкодження нейронів, опосередкованого COVID-19. Мелатонін, який діє через протизапальний, антиоксидантний та імуностимулювальний механізми, здатний відновлювати антиоксидантний гомеостаз, проникати через гематоенцефалічний бар'єр та збільшувати ефективність вакцин проти SARS-CoV-2.

На сьогодні з'являється все більше доказів на підтвердження того, що при інсомнії спостерігається помітно менша кількість антиген-специфічних антитіл, ніж за здорового сну. Тому хороша якість сну до вакцинації є важливим імуномодулювальним фактором. Хронобіотичні/снодійні властивості мелатоніну корисні для зменшення латентного періоду засинання і збільшення загального часу сну (Romero et al., 2020).

Професор зауважив, що сьогодні у клінічній практиці дуже поширеним є необачне призначення денних транквілізаторів пацієнтам із дисомнією.

Зокрема, транквілізатори асоційовані з низкою побічних ефектів, серед яких (МОЗ України, 2015):

- **гіперседация** — ранкова та денна сонливість, зниження рівня активності, порушення координації, уваги;
- **надмірна міорелаксация** — слабкість скелетної мускулатури, м'язова втома; поглиблення сну та міорелаксация за приймання транквілізаторів може викликати синдром нічного апное й ранковий головний біль через гіпоксію, що може значно погіршити стан гіпоксії у пацієнтів із COVID-19 чи тих, хто вже перехворів;
- **поведінкова токсичність** — порушення когнітивних функцій і психомоторних навичок, що проявляються навіть за приймання в малих дозах;
- **парадоксальні реакції** — посилення агресивності й ажитации, порушення сну, зниження настрою;
- **психічна та фізична залежність;**
- **синдром відміни.**

Проблема надмірного призначення транквілізаторів актуальна також у країнах ЄС. Кількість призначень бензодіазепінів останніми десятиліттями значно збільшилася (Verthein et al., 2019). Це викликає занепокоєння через підвищений ризик побічних реакцій, які створюють серйозну проблему для суспільної охорони здоров'я (Del Giorgio et al., 2017). Вчені дійшли висновку, що розуміння та облік схем призначення транквілізаторів можуть допомогти



О.С. Чабан

стримати використання бензодіазепінів, яке стрімко зростає (Agarwal et al., 2019).

Стратегія зниження потреби у транквілізаторах

Науковці мали на меті вивчити вплив фіксованої комбінації екстрактів валеріани — 90 мг, меліси — 60 мг, пасифлори (Passiflora incarnata) — 90 мг (Ze 185) на схему призначення бензодіазепінів у госпіталізованих психіатричних пацієнтів. За отриманими результатами, ефективність даної комбінації була порівнянною із клінічним ефектом бензодіазепінів. Для детального аналізу так званих F-діагнозів (розладів психіки та поведінки за міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду [МКХ10]) увагу було зосереджено на первинних діагнозах. Їх розподіл наприкінці перебування хворих у стаціонарі показав, що **найбільше транквілізаторів використовувала «група F3» — пацієнти із розладами настрою (афективними)**; випадки: n=796, контроль: n=866. **Пацієнтам, які отримували комбінацію екстрактів валеріани, меліси і пасифлори інкарната, значно рідше призначали бензодіазепіни**, ніж учасникам групи контролю (на 18% менше; 661 та 809 відповідно; p=0,006) (Kesk, 2020).

Таким чином, комбінація екстрактів валеріани, меліси та пасифлори інкарната є ефективним варіантом для заміни чи зниження частоти прийому бензодіазепінів.

На українському фармацевтичному ринку подібну комбінацію зазначених компонентів містить **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** (у формі дієтичної добавки Asfarma), його відмінність — це раціонально збільшені дози екстрактів вищевказаних лікарських рослин та наявність спеціального компонента для сприяння покращенню настрою — 5-гідрокситриптофану (5-НТР), що є попередником синтезу серотоніну — «гормону радості й щастя» та мелатоніну.

ПАСІВАЛЕМ 5-НТР розроблено для максимально безпечного підвищення стресостійкості, поліпшення сну та настрою (бадьорості від самого ранку та працездатності протягом дня) відповідно до умов, ритму та стресогенності сучасного життя. Препарат зручний у застосуванні — його приймають по 1 таблетці на добу при інсомнії, яка часто є наслідком соматичної патології, стресу чи перевтоми на роботі.

Слід зазначити, що кожна таблетка препарату **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** містить раціональну комбінацію таких компонентів, як:

- **100 мг 5-гідрокситриптофану (5-НТР)** — відновлює сон та гарний настрій вдень шляхом нормалізації рівня серотоніну і мелатоніну;

НОВИНКА!

ПасіВалеМ

5-НТР

Сон, спокій та настрій!

в 1 таблетці:

Пасифлора	300 мг	Магній	100 мг
Валеріана	120 мг	Меліса	80 мг
*5-Гідрокситриптофан (5-НТР)		100 мг	

Asfarma

*Мається на увазі інформація зі статті «Порушення сну: сучасні безпечні та ефективні методи корекції». Здоров'я України, 06.2021. Дієтична добавка ПасіВалеМ 5-НТР не змінює здоровий спосіб життя та повноцінне харчування. Повна інформація, в тому числі і застереження щодо споживання, міститься в інструкції з використання. Не є лікарським засобом. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії "Асфарма" в Україні: вул. Лівина, 17, оф. 510, м. Київ, 03038, тел.: +38 (044) 697 14 47 (46), e-mail: uainfo@asfarma.com, www.asfarma.com.

- **300 мг пасифлори інкарната** — заспокоює, поліпшує глибину і якість сну;
 - **120 мг екстракту валеріани** — прискорює засинання, збільшує стресостійкість;
 - **80 мг екстракту меліси** — запобігає раннім пробудженням серед ночі, поліпшує концентрацію уваги;
 - **100 мг магнію** — поліпшує м’язову релаксацію та синтез мелатоніну і серотоніну.
- Наприкінці лекції спікер навів клінічний випадок із практики колеги-невролога.

Клінічний випадок

Жінка, 32 роки, звернулася до невролога із проблемою безсоння, що погіршувалося протягом місяця.

Скарги. Нemoжливiсть заснути, прокидання серед ночі, наявність кошмарів та тривожності. Вранці — сонливість, розбитість, втома та знижений настрій.

Анамнез хвороби. За два тижні до цього пацієнтка зверталася із даного приводу до сімейного лікаря, який призначив гідазепам у дозі 50 мг на ніч протягом двох тижнів. Після цього вона стала швидше засинати, проте на роботі протягом дня почала турбувати сонливість, слабкість, було важко сконцентруватися. Жінка відчувала, що стала повільно виконувати звичайну роботу, швидко втомлювалася, а ввечері була стурбована тим, що не встигала виконати заплановане протягом дня.

Упродовж останнього тижня перед зверненням до невролога, ближче до вечора,

почав турбувати сильний стискаючий головний біль. Для заспокоєння та засинання вирішила самостійно збільшити дозу гідазепаму до 100 мг/добу (дві таблетки по 50 мг). Наступного дня виникли слабкість та сильна сонливість, пацієнтка заснула на робочому місці. Артеріальний тиск (АТ) на той момент становив 90/60 мм рт. ст.

Після даного випадку жінка звернулася до невролога. Вважає себе хворою близько місяця, пов’язує причину безсоння із надмірним навантаженням на роботу. За два місяці до цього перехворіла на COVID-19 середньої тяжкості.

Лікування. Протягом тижня дозу гідазепаму зменшили до 20 мг/добу. Паралельно було призначено **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** двічі на день: 1 таблетку перед сном і 1 таблетку зранку протягом одного місяця.

На четвертий день у пацієнтки нормалізувався сон, збільшилися швидкість засинання і тривалість сну, поліпшилися глибина та якість сну, нічні страхи відсутні. Денна сонливість у жінки зникла, головний біль не турбує, АТ — 115/75 мм рт. ст. Через тиждень від початку терапії гідазепам відмінили, залишили **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** двічі на добу.

Вже після двох тижнів застосування **ПАСІВАЛЕМу 5-НТР** по дві таблетки на добу жінка відзначає бадьорість та поліпшення настрою зранку, після пробудження. Покращилася працездатність, вона спокійно спілкується із колегами й керівником, значно зменшилося відчуття втоми наприкінці робочого дня.



Вдома жінка присвячує свій час дітям і чоловіку. Через місяць було рекомендовано продовжити лікування ще на один місяць (приймання препарату по 1 таблетці один раз на добу перед сном).

Оскільки **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** — це раціональна комбінація екстрактів відомих лікарських рослин із магнієм і 5-НТР, що є природним попередником синтезу серотоніну та мелатоніну для сприяння

поліпшенню настрою і працездатності вдень, жінка з легкістю продовжила його приймати.

Наразі пацієнтка повністю задоволена своїм станом, продовжує застосовувати **ПАСІВАЛЕМ 5-НТР** по 1 таблетці перед сном.

Підготував **Денис Соколовський**



ДАЙДЖЕСТ

Новини медицини

Повторний вплив великих катастроф має довгострокові наслідки для психічного здоров’я

Дослідження Школи громадського здоров’я Техаського університету A&M (США) показало, що повторний вплив великих катастроф не робить людей психічно міцнішими. Навпаки, ті, хто неодноразово зазнавав серйозних природних або техногенних катастроф (стихійних лих, аварій на виробництві тощо), демонструють зниження показників психічного здоров’я.

Зокрема, дослідницька група виявила, що чим більший у людини досвід подібних несприятливих подій, тим є гіршим її психічне здоров’я. Як прокоментував це провідний автор дослідження, доцент кафедри охорони навколишнього середовища та охорони праці Школи громадського здоров’я **Гаретт Сансом**, отриманий висновок протилежний відомому прислів’ю «те, що нас не вбиває, робить нас сильнішими».

Дослідження включало жителів району Г’юстона, який є вельми вразливим до ураганів і повеней, а також надзвичайних ситуацій на виробництві. Багато громад, які проживають уздовж узбережжя Мексиканської затоки, знаходяться в центрі впливу природних і антропогенних небезпек. Як показано, із 2000 по 2020 рр. Техас був одним зі штатів із найвищою частотою стихійних лих, зазнавши 33 катастрофи. Чимало з них — урагани, снігопади, посуха та повені, вплинули на район Г’юстона. Цей район також постраждав від надзвичайних ситуацій, таких як вибухи та викиди хімічних речовин на промислових об’єктах.

За словами вчених, поєднання стихійних лих і надзвичайних ситуацій на промислових об’єктах дає унікальну можливість спостерігати за цим впливом. Для збору інформації команда використовувала короткий опитувальник із 12 пунктів для зведеної оцінки психічного та фізичного здоров’я.

Більшість респондентів повідомили, що за останні п’ять років пережили багато небезпечних подій:

- ураганів та повеней (96,35%);
- промислових пожеж (96,08%);
- витоків хімічних речовин (86,84%);
- смерчів (79,82%).

Ті, хто стикався із двома або більше подіями за цей період, мали середні показники психічного здоров’я, нижчі за очікуваний національний рівень.

Результати дослідження допомагають виявити довгострокові ризики психічного впливу. Вони також підкреслюють необхідність заходів громадського здоров’я, спрямованих на зазначених осіб, а також спільноти, у яких вони проживають.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Стрес призводить до надмірного споживання алкоголю у жінок, але не в чоловіків

Результати дослідження вчених із Державного університету Арізони (США) показали, що стрес спонукає жінок до надмірного споживання алкоголю. Отримані дані мають важливе значення для розуміння гендерних відмінностей у вживанні алкоголю.

Деякі люди мають намір випити один або два алкогольні напої та припинити пити, тоді як інші продовжуватимуть, поки вистачає сил та напоїв. Це порушення контролю над вживанням алкоголю є одним із ранніх індикаторів розладів, пов’язаних зі споживанням спиртних напоїв, і одним із тригерів порушення такого контролю є стрес.

Дослідження проводили у спеціальній лабораторії, створеній для імітації бару з барменом, барними стільцями та жвавими розмовами. У ньому взяли участь 105 жінок

та 105 чоловіків. Вони були рандомізовані у різні групи: одні зазнавали стресової ситуації, а інші — ні. Потім половина учасників отримала алкогольний напій, еквівалентний трьом коктейлям, інша ж — трьом безалкогольним напоям. Після цього всім було надано необмежений доступ до алкогольних напоїв із бару протягом 90 хв.

Далі дослідницька група визначила, яку саме кількість алкоголю вжили учасники (за загальною кількістю випитих напоїв та вмістом алкоголю у крові або в повітрі, що видихається).

Стресова ситуація призвела до більшого споживання алкоголю в усіх учасників дослідження. Натомість чоловіки, які спершу випили алкоголь, а потім зазнали впливу стресу, вжили більше, ніж ті, хто перед стресовою ситуацією отримали безалкогольний напій. А ось для жінок не мало значення — чи був перший випитий напій алкогольним, чи ні: стрес у будь-якому випадку призводив до пияцтва.

Як зазначає провідний автор роботи **Джулі Паток-Пекхем**, те, що жінкам потрібен стрес, аби випити лишку, а чоловікам — просто поштовх, коли алкоголь вже «є на борту», показує, наскільки важливий цей тип досліджень. Результати вживання алкоголю не однакові для чоловіків та жінок, тож продовжувати використовувати моделі допомоги, розроблені для чоловіків, для представниць жіночої статі не можна.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Десятихвилинна пробіжка прискорює роботу мозку та покращує настрій

За даними нового дослідження, біг може бути корисним для поліпшення психічного здоров’я. Вчені з Цукубського університету (Японія) виявили, що лише 10 хвилин бігу помірної інтенсивності збільшують місцевий приплив крові до різних локусів двобічної префронтальної кори — частини мозку, яка відіграє важливу роль у контролі настрою та виконавчих функцій.

Враховуючи ступінь виконавчого контролю, необхідного для координації рівноваги та руху під час бігу, логічно припустити, що активацію нейронів у префронтальній корі буде посилено, а інші функції в цій ділянці отримають користь від збільшення ресурсів мозку. Щоб перевірити цю гіпотезу, дослідницька група скористалася добре відомим тестом Струпа «колір — слово» та збрала дані про гемодинамічні зміни, пов’язані з мозковою активністю, під час виконання учасниками запропонованих завдань. Наприклад, в одному завданні відображалася неконгруентна інформація, а саме: слово «червоний» було написано зеленим кольором, і учаснику треба було назвати колір, а не прочитати слово. Для цього мозок повинен обробляти обидва набори інформації та пригнічувати сторонню інформацію.

Отримані дані продемонстрували, що після 10 хвилин бігу середньої інтенсивності спостерігалася значне скорочення часу ефекту інтерференції Струпа (затримка реакції при читанні слів). Крім того, двобічна префронтальна активація суттєво збільшилася під час виконання завдання. Після бігу учасники повідомили, що у них поліпшився настрій.

Таким чином, результати дослідження щодо покращення настрою та когнітивних функцій свідчать про потенційні переваги фізичної активності при різних станах, включно зі значною користю для психічного здоров’я. На додачу, нові дані можуть сприяти розробці ширшого спектра рекомендацій щодо поліпшення глобального психічного здоров’я.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Ведення пацієнтів після позасерцевих і неневрологічних операцій: обстеження та лікування для зниження ризику гострого інсульту

Інсульт є можливим серйозним ускладненням у пацієнтів, які перенесли позасерцеві й неневрологічні операції. Американська асоціація серця (AHA) та Американська асоціація з вивчення інсульту (ASA) торік розробили наукову заяву, в якій підсумували встановлені фактори ризику періопераційного інсульту, стратегії для зменшення ймовірності його розвитку перед та під час хірургічного втручання, а також аспекти післяопераційної оцінки й підходи до лікування з метою мінімізації стійкої неврологічної дисфункції у таких хворих. Пропонуємо вам ознайомитись із ключовими положеннями даного документа.

У попередніх настановах AHA/ASA містяться рекомендації щодо оцінки серцево-судинної (СС) системи та ведення пацієнтів, які перенесли позасерцеві операції (Kristensen et al., 2014; Fleisher et al., 2014). Своєю чергою у науковій заяві 2021 р. увагу сфокусовано на цереброваскулярних ускладненнях унаслідок позасерцевих хірургічних втручань та узагальнено поточні дані літератури щодо передопераційної стратифікації неврологічного ризику і менеджменту хворих перед позасерцевими й неневрологічними операціями, інтраопераційних стратегій для зменшення ймовірності інсульту, а також виявлення та лікування осіб, які перенесли періопераційний інсульт.

Періопераційна оцінка для зменшення ймовірності інсульту

Визначення та ризик періопераційного інсульту

Періопераційний інсульт може бути визначений як будь-яка емболічна, тромботична або геморагічна цереброваскулярна подія з розвитком моторної, сенсорної або когнітивної дисфункції тривалістю принаймні 24 год, що виникає під час операції чи протягом 30 днів після неї. Як і при неперіопераційних цереброваскулярних подіях, більшість періопераційних епізодів є ішемічними, а не геморагічними (Ng et al., 2011).

За даними ретроспективних досліджень двох великих баз даних, частота періопераційного інсульту у пацієнтів, які перенесли позасерцеві чи неневрологічні операції, становить від 0,1 до 1% (Mashour et al., 2014; Bateman et al., 2009). У нещодавньому великому проспективному міжнародному випробуванні за участю понад 40 тис. осіб, які перенесли позасерцеві інтервенції, загальна частота випадків періопераційного інсульту становила 0,3%. При цьому вищий ризик корелював із потребою в судинних та нейрохірургічних операціях (Spence et al., 2019). Результати інших робіт продемонстрували нижчий періопераційний ризик інсульту (0,028-0,075%), але були обмежені клінічним досвідом в окремих медичних установах (Wang et al., 2018; Vasivej et al., 2016).

N.R. Smilowitz et al. (2017) проаналізували національну вибірку пацієнтів у США із 2004 по 2013 рр. Було виявлено, що, незважаючи на загальне зменшення кількості серйозних цереброваскулярних і СС-подій (MACCE) після позасерцевих операцій

за цей період, частота періопераційного інсульту зросла із 0,52% у 2004 р. до 0,77% у 2013 р. (рисунок). Хоча пацієнти, які перенесли втручання на судинах, мали найвищий ризик MACCE, деякі з них, можливо, потребували операції саме внаслідок ішемічного інсульту. Після виключення групи хворих, котрим було виконано хірургічні інтервенції на судинах, збільшення ймовірності періопераційного інсульту зберігалось.

Варто зауважити, що тенденція до зростання ризику розвитку інсульту була очевидною як у чоловіків, так і в жінок, а також серед представників різних рас і етнічних груп (Smilowitz et al., 2017). Проте важливим є те, що не було проведено незалежного клінічного обстеження пацієнтів та не враховано потенційних тимчасових змін результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ) для оцінки інсульту. Тож реальна частота розвитку інсульту могла бути вищою або нижчою за отримані дані.

У багатьох дослідженнях стійкими ключовими факторами ризику періопераційного інсульту були визначені (Sharifpour et al., 2013; Wang et al., 2019):

- похилий вік;
- захворювання нирок;
- раніше перенесена транзиторна ішемічна атака (ТІА) / інсульт.

Інші чинники ризику, такі як інфаркт міокарда (ІМ) протягом шести місяців, фібриляція передсердь (ФП), артеріальна гіпертензія (АГ), хронічне обструктивне захворювання легень, поточне куріння, жіноча стать і цукровий діабет, були названі незалежними предикторами, які ще більшою мірою підвищують ймовірність періопераційного інсульту (Vasivej et al., 2016). Крім того, було встановлено, що пацієнти, які перенесли невідкладну операцію або певні види хірургічних втручань (торакальні, на голові та шиї, внутрішньочеревні, судинні, трансплантаційні, ортопедичні), також входять до групи підвищеного ризику розвитку періопераційного інсульту (Smilowitz et al., 2017).

Безбольова церебральна ішемія

Безбольові (безсимптомні, тихі) інфаркти головного мозку, які також називають прихованими інсультами, являють собою гострі ішемічні події, що не проявляються клінічно. За даними популяційних досліджень,

такі інфаркти, що зазвичай виявляють за допомогою візуалізації головного мозку, пов'язані зі зниженням когнітивних функцій, деменцією, підвищенням ризику інсульту та смертності (Bokura et al., 2006; Gupta et al., 2016). Частота періопераційних тихих інфарктів мозку варіює залежно від типу хірургічного втручання та, ймовірно, вища у пацієнтів, які перенесли операцію на судинах чи серці.

Безсимптомна церебральна ішемія після каротидної ендартеректомії (КЕА) зустрічається у 17% хворих. Її частота може сягати 30-50% у пацієнтів, яким провели стентування сонної артерії (ССА) або кардіохірургічну операцію (Schnaudigel et al., 2008; Barber et al., 2008). Безбольові інфаркти мозку, що спостерігаються після операції на серці, корелюють із підвищеним ризиком повторного інсульту або ТІА (Gensicke et al., 2015).

У дослідженнях за участю пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на серці, частота нових інфарктів, визначених за допомогою МРТ, становила від 25 до 55%. При цьому ризик був найвищим у хворих, котрим проводили відкриту хірургічну заміну клапана, і сягав 90% серед тих, кому виконали транскатетерну заміну аортального клапана (Indja et al., 2019; Giovannetti et al., 2019). Хоча загалом дані неоднозначні, у деяких дослідженнях тиха ішемія головного мозку після операції на серці була пов'язана зі зниженням когнітивних функцій, і вищий ризик корелював із більшою кількістю та об'ємом уражень (Indja et al., 2019; Barber et al., 2008).

Згідно з результатами проспективного багатоцентрового пілотного дослідження із залученням 100 пацієнтів віком >65 років, частота безсимптомних інфарктів мозку після позасерцевих хірургічних втручань, підтверджених післяопераційною МРТ, може становити 10% (Mrkobrada et al., 2016). Також у масштабнішому багатоцентровому проспективному дослідженні за участю 1114 пацієнтів, які перенесли планову позасерцеву операцію, у 7% відзначався тихий інфаркт мозку на основі результатів МРТ, отриманих за період 2-9 днів після інтервенції (NeuroVISION Investigators, 2019). Крім того, ризик розвитку когнітивного дефіциту протягом одного року спостереження був майже удвічі вищим у пацієнтів із безсимптомним періопераційним інсультом, ніж в осіб без нього. Обширний інсульт і періопераційний делірій також були частішими у групі пацієнтів, які мали періопераційний тихий інфаркт мозку.

Таким чином, отримані висновки підкреслюють необхідність проведення додаткових досліджень для визначення факторів, що призводять до розвитку безбольової церебральної ішемії, а також для зниження цього ризику з метою зменшення частоти потенційних когнітивних порушень у хворих.

Наслідки періопераційного інсульту

Незважаючи на відносно низьку частоту, періопераційний інсульт є значним тягарем для громадського здоров'я. Щорічно у США понад 5 млн пацієнтів віком від 45 років переносять позасерцеві хірургічні втручання та >25 тис. осіб щорічно можуть мати інсульт, пов'язаний із періопераційними причинами (Weiser et al., 2008). Крім того, індивідуальний вплив періопераційного інсульту буває руйнівним. Рівень 30-денної смертності у пацієнтів, які перенесли періопераційний інсульт, у вісім разів вищий, ніж у контрольній групі (Wilcox et al., 2006; Wang et al., 2019).

Патофізіологія періопераційного інсульту

Хоча добре відомо, що переважна більшість періопераційних інсультів ішемічні, а не геморагічні, причини ішемічного інсульту є варіабельними та, ймовірно, пов'язані з низкою різноманітних факторів.

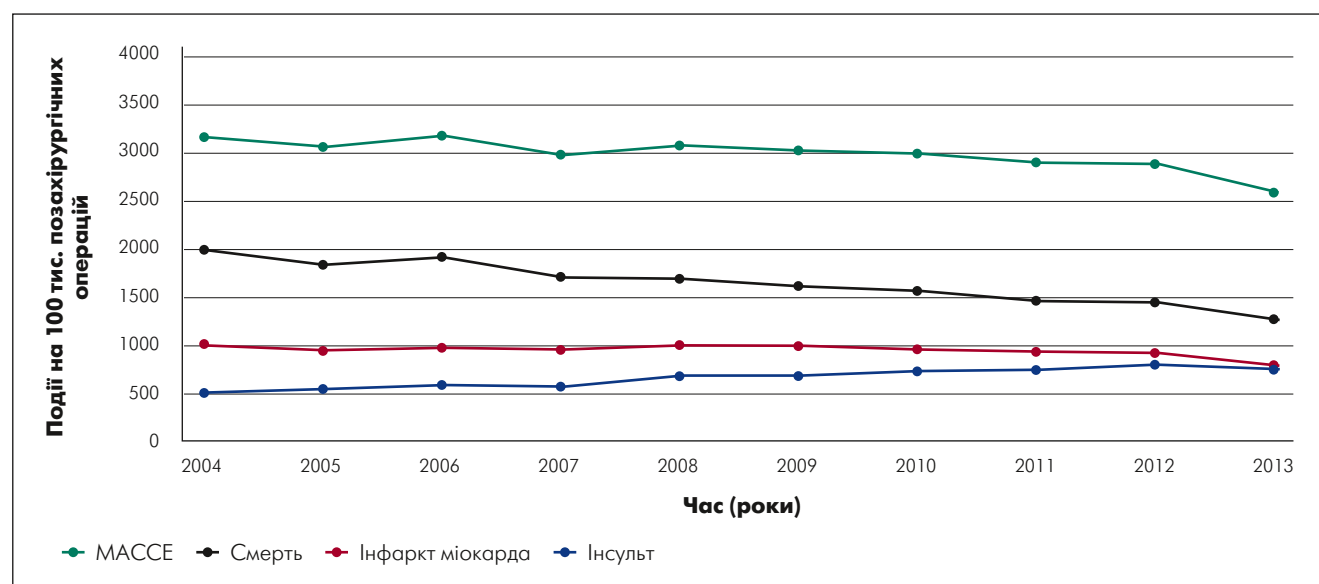


Рисунок. Частота періопераційних MACCE із плином часу

Адаптовано за N.R. Smilowitz et al., 2017

У пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на серці, майже дві третини ішемічних інсультів асоційовані з проксимальними джерелами емболії або є наслідком прямих серцевих/артеріальних маніпуляцій чи шунтування під час процедури, а також відстрочених ускладнень, таких як ФП та ІМ (Selim, 2007).

Однак у пацієнтів, які перенесли позасерцеві, несудинні операції, причина інсульту менш очевидна. Позаяк у багатьох проведених дослідженнях не передбачалося виконання розширених діагностичних тестувань, таких як МРТ або візуалізація судин, підтипи інсульту в більшості робіт не були встановлені (Vlisides, Mashour, 2016; Ng et al., 2011).

Наявні спостереження свідчать, що чинники впливу на ризик інсульту в осіб, які перенесли позасерцеві/несудинні операції, відрізняються від таких при інших типах хірургічних втручань та, ймовірно, пов’язані з інтраопераційним та найближчим післяопераційним періодами (Smilowitz et al., 2017; Wang et al., 2019). Потенційні механізми періопераційного інсульту в пацієнтів після позасерцевих чи неневрологічних інтервенцій можуть включати такі, як (Saito et al., 2019; Devereaux et al., 2010):

- гіпотензія / порушення кровотоку;
- раніше не підтверджений стеноз великих артерій;
- гіпоксія тканин, асоційована з анемією;
- тромбоемболія (зокрема, кардіальна та транскардіальна);
- жирова емболія;
- підвищена згортуваність крові / тромбоз на тлі системного запалення;
- ендотеліальна дисфункція;
- нещодавнє припинення приймання антитромботичних препаратів.

Геморагічний інсульт в періопераційному періоді зустрічається рідко – у ≤5% випадків (Ng et al., 2011; Selim, 2007). Неконтрольована АГ та застосування антитромботичних засобів, разом із реперфузійним ураженням та синдромом гіперперфузії, що спостерігаються після КЕА, є потенційними чинниками ризику розвитку періопераційного геморагічного інсульту (Ko, 2018; van Mook et al., 2005).

Стратифікація передопераційного ризику

Із метою прогнозування ускладнень у пацієнтів, які перенесли операцію, було створено низку інструментів для стратифікації СС-ризiku, як-то модифікована шкала ризику СС-подій (RCRI), калькулятор ризику ІМ або зупинки серця і калькулятор хірургічного ризику Американської колегії хірургів (ACS) (Lee et al., 1999; Gupta et al., 2011; Bilimoria et al., 2013). Проте ці методики не передбачені для спеціального визначення ймовірності періопераційного інсульту. Для прогнозування річного ризику інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП було розроблено шкали CHADS₂ і CHA₂DS₂-VASc (Gage et al., 2001; Lip et al., 2010). Вони також дозволяють прогнозувати періопераційну ймовірність інсульту в осіб, які перенесли кардіохірургічні втручання, навіть за відсутності ФП (van Diepen et al., 2014; Peguero et al., 2015).

Зазначені інструменти стратифікації ризику порівнювали у великій ретроспективній когорті пацієнтів (n=540 717), які перенесли позасерцеві операції, з використанням реєстру Національної програми підвищення якості хірургічного лікування ACS (Wilcox et al., 2019). Загальний ризик інсульту становив 0,27%, причому цей показник був найвищим у хворих, які перенесли судинні або нейрохірургічні втручання. Найліпшу точність прогнозування показали калькулятор хірургічного ризику ACS та калькулятор ризику ІМ або зупинки серця, незважаючи на те, що вони не були розроблені спеціально з цією метою.

Стратегії передопераційної профілактики інсульту
Терміни хірургічного втручання після інсульту

Пацієнти з інсультом в анамнезі мають підвищену ймовірність періопераційного інсульту, і час інтервенції щодо останньої події модулює цей ризик. М.Е. Jorgensen et al. (2014) проаналізували дані великої національної бази даних з охорони здоров’я Данії та визначили, що ризик ішемічного інсульту й інших серйозних СС-подій (як-от ІМ та СС-смерть) був значно вищим у хворих, які перенесли позасерцеві

операції після інсульту. При цьому в осіб, котрим провели планове позасерцеве хірургічне втручання протягом трьох місяців після інсульту, спостерігався найвищий ризик розвитку ішемічного інсульту (табл. 1). На основі отриманих даних автори також виявили, що ймовірність інсульту була більш ніж у 20 разів більшою у пацієнтів, які перенесли невідкладну позасерцеву операцію протягом трьох місяців до інсульту (Christiansen et al., 2017).

Таким чином, доцільно розглянути відтермінування планової позасерцевої операції принаймні на шість, а можливо, і дев’ять місяців після перенесеного інсульту, щоб зменшити ймовірність повторної події в періопераційний період у пацієнтів, які перенесли позасерцеве хірургічне втручання. Своєю чергою у хворих після інсульту, які можуть досягти значного поліпшення якості життя за допомогою планової операції, слід відстрочити процедуру лише на шість місяців.

Стеноз екстракраніального сегмента сонної артерії

Згідно з поточними рекомендаціями, у пацієнтів зі стенозом екстракраніального відділу сонної артерії високого ступеня (>70%) та іпсилатеральною обструкцією внаслідок ішемічного інсульту або ТІА протягом останніх шести місяців потрібно настійно розглянути питання щодо реваскуляризації за допомогою КЕА або ССА. У симптоматичних хворих із помірним стенозом (50–69%) також слід розглянути доцільність реваскуляризації за умови, що ризик хірургічного втручання становить <6% (Kernan et al., 2015). Важливо враховувати основні фактори ризику, оскільки ССА асоційована із дещо більшою ймовірністю інсульту, а КЕА – ІМ (Brott et al., 2010).

Що стосується безсимптомних пацієнтів із підтвердженим стенозом сонної артерії високого ступеня у загальній популяції, згідно з рекомендаціями АНА доцільно (Meschia et al., 2014):

- розглядати їх як кандидатів для КЕА, якщо ризик періопераційного інсульту, ІМ та смерті становить <3%;
- розглядати їх як кандидатів для ССА у разі стенозу >70% за даними ультразвукового дослідження або >60% за результатами катетерної ангіографії.

Однак варто зазначити, що це положення ґрунтується на доказах більш ранніх досліджень, які не включали сучасне інтенсивне медикаментозне лікування (Abbott, 2009).

Планову операцію можна відкласти, якщо хворий є кандидатом для проведення реваскуляризації сонної артерії (при симптомному чи безсимптомному каротидному стенозі високого ступеня), але оптимальна тривалість відтермінування точно невідома і переважно залежить від часу останньої цереброваскулярної події. Оптимальний підхід для пацієнтів із симптомним стенозом сонної артерії високого ступеня, які також потребують екстреного хірургічного втручання, такого як аортокоронарне шунтування (АКШ), достеменно не визначений; але він може включати АКШ із подальшою КЕА або одночасне здійснення АКШ та КЕА (Selim, 2007; Chaturvedi et al., 2005).

Внутрішньочерепний стеноз

Симптомний внутрішньочерепний стеноз (ВЧС), що становить 50–99% за даними катетерної ангіографії, пов’язаний із 15% ймовірністю інсульту протягом першого року після виявлення симптомів, але загальний ризик періопераційного інсульту в цій популяції невідомий (Chimowitz et al., 2005). ВЧС зазвичай лікується медикаментозно за допомогою антитромботичної терапії та ретельної модифікації факторів ризику (Derdeyn et al., 2014). Результати стентування ВЧС обмежені окремими випадками, коли інтенсивна фармакотерапія виявилася неефективною, до того ж немає доказів, що підтверджують його профілактичне використання у передопераційних умовах (Banerjee, Chimowitz, 2017). Згідно з даними невеликого ретроспективного дослідження із залученням 38 пацієнтів із тяжким ВЧС хребетної або базиллярної артерії, які перенесли хірургічне втручання (на судинах, серці або інше), частота періопераційного інсульту становила 6% (Blacker et al., 2003).

Продовження на наст. стор.

Табл. 1. Скорегований відносний ризик ішемічного інсульту в 30-денний період, стратифікований за інсультом до операції та часом між інсультом й операцією				
Джерело	Загальні події, n	Обсяг вибірки, n	Частота подій, %	ВР (95% ДІ)
Без інсульту в анамнезі	368	474046	0,078	1 (референтний)
Попередній інсульт у будь-який час	210	7137	2,94	16,24 (13,23-19,94)
Інсульт <3 міс. тому	103	862	11,95	67,60 (52,27-87,42)
Інсульт від 3 до <6 міс. тому	21	469	4,48	24,02 (15,03-38,39)
Інсульт від 6 до <12 міс. тому	16	898	1,78	10,39 (6,18-17,44)
Інсульт ≥12 міс. тому	70	4908	1,42	8,17 (6,19-10,80)

Адаптовано за M.E. Jorgensen et al., 2014

Табл. 2. Показання для призначення терапії АВК за категоріями ризику розвитку періопераційної тромбоемболії			
Категорія ризику	МКС	ФП	ВТЕ
Високий*	Будь-який протез мітрального клапана Будь-який протез АК із замикальним елементом у вигляді кулі або диску Нещодавній інсульт (протягом 6 міс.) або ТІА	Оцінка 5-6 балів за CHADS ₂ Нещодавній інсульт (протягом 3 міс.) або ТІА Ревматична хвороба серця	Нещодавня (протягом 3 міс.) ВТЕ Тяжка тромбофілія (наприклад, дефіцит протеїну С, S або антитромбіну), антифосфоліпідні антитіла, множинні аномалії при ВТЕ
Помірний	Протез двостулкового АК та ≥1 із таких факторів ризику, як: ФП, раніше перенесений інсульт або ТІА, АГ, ЦД, застійна СН, вік >75 років	Оцінка 3-4 бали за CHADS ₂	ВТЕ протягом останніх 3-12 міс. Нетяжка тромбофілія (наприклад, гетерозиготність за лейденівською мутацією фактора V або мутацією гена протромбіну) Повторна ВТЕ Гостра форма онкозахворювання (лікування протягом 6 міс. або паліативна допомога)
Низький	Двостулковий протез АК без ФП та інших факторів ризику інсульту	Оцінка 0-2 бали за CHADS ₂ (за умови відсутності раніше перенесеного інсульту або ТІА)	ВТЕ >12 міс. тому і відсутність інших факторів ризику
Примітки: АВК – антагоністи вітаміну К, МКС – механічний клапан серця, АК – аортальний клапан, ВТЕ – венозна тромбоемболія, СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет. * Пацієнти групи високого ризику також можуть включати осіб із раніше перенесеним інсультом або ТІА більш ніж за 3 міс. до запланованої операції та показником CHADS ₂ <5, хворих із тромбоемболією в анамнезі під час тимчасового припинення лікування АВК або тих, хто переніс певні типи хірургічних втручань, пов’язаних із підвищеним ризиком інсульту або іншою тромбоемболією (як-то заміна серцевого клапана, каротидна ендартеректомія, великі операції на судинах).			

Адаптовано за J.D. Douketis et al., 2012

Відкрите овальне вікно

Відкрите овальне вікно (BOV) наявне у ~25% населення і в більшості пацієнтів не корелює з якимось захворюванням (Meissner et al., 2006). Проте останні дані трьох клінічних випробувань підтверджують потенційний зв'язок між BOV та криптогенним інсультом у хворих віком <60 років і сприятливу роль закриття BOV в окремих випадках (Sondergaard et al., 2017; Saver et al., 2017). У масштабному дослідженні за участю пацієнтів національної вибірки стаціонарних хворих, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового суглоба, ризик періопераційного інсульту був у 29 разів вищий за наявності дефекту міжпередсердної перегородки / BOV порівняно із контрольною групою (7,14 та 0,26% відповідно) (Perfetti et al., 2017). Необхідні подальші дослідження, щоб краще охарактеризувати зв'язок між BOV та періопераційним ризиком інсульту для визначення оптимальних підходів до діагностики та лікування в цій популяції пацієнтів (Kasner, Messe, 2018).

Періопераційне медикаментозне лікування Бета-блокатори

Було показано, що використання β-блокаторів у періопераційному періоді знижує частоту побічних ефектів із боку серця. Проте, за даними великого рандомізованого контрольованого дослідження, спостерігалось підвищення смертності та частоти інсульту в пацієнтів, які отримували перед втручанням метопролол порівняно із плацебо (Devereaux et al., 2008). За допомогою багатофакторного аналізу також було показано, що гіпотонія — потенційний механізм, через який β-блокатори можуть збільшувати ймовірність інсульту. G.A. Mashour et al. (2013) повідомили про значне зростання частоти періопераційних інсультів у пацієнтів, які приймали метопролол порівняно з атенололом перед хірургічним втручанням, а також у хворих, що отримували метопролол порівняно з лабеталолом або есмололом в інтраопераційному періоді. Також було продемонстровано, що інтраопераційна гіпотензія асоціювалася з періопераційним ризиком інсульту, але не конкретно з метопрололом. Своєю чергою у подальшому масштабному когортному дослідженні не спостерігалось різниці щодо ризику смерті від усіх причин або серйозних СС-подій між підтипами β-блокаторів (London et al., 2017). У настанові АСС/АНА (2014) щодо періопераційної оцінки СС-системи та ведення пацієнтів, які перенесли позасерцеві інтервенції, наполегливо рекомендовано продовжувати приймати β-блокатори

пацієнтам, які перебувають на тривалому лікуванні (Fleisher et al., 2014). Також у документі зазначено, що початок терапії β-блокаторами може бути доцільним у хворих, які мають високий ризик за результатами передопераційного обстеження або ≥3 фактори СС-ризiku відповідно до переглянутого індексу серцевого ризику, але не у день проведення втручання.

Статини

Хворим, які перед позасерцевим хірургічним втручанням вже приймали статини, рекомендовано продовжувати терапію у післяопераційному періоді для зниження ризику СС-подій (Kristensen et al., 2014). У багатьох когортних дослідженнях та нещодавньому метааналізі даних пацієнтів, які перенесли позасерцеві інтервенції (судинні та нейрохірургічні) показано, що періопераційне застосування статинів пов'язане зі значним зниженням різних кінцевих СС-точок, як-то (Ma et al., 2018; Berwanger et al., 2016):

- післяопераційний ІМ;
- смертність від усіх причин;
- новий епізод ФП;
- комбіновані кінцеві точки смерті від будь-яких причин, пошкодження міокарда та інсульту.

Проте у жодній із робіт не було виявлено суттєвого зниження ризику інсульту після хірургічного втручання, асоційованого із періопераційним використанням статинів.

Антитромботична терапія

Пацієнти з факторами ризику цереброваскулярних захворювань часто приймають антитромботичні засоби. У багатьох рекомендаціях розглядається підхід до лікування цими препаратами в пацієнтів, які потребують хірургічного втручання. Клініцисти нерідко стикаються із проблемою потенційного підвищення ризику розвитку тромбоемболії при корегуванні/призупиненні антитромботичної терапії у періопераційному періоді, щоб зменшити ймовірність кровотечі (Pisters et al., 2010; Lip et al., 2010). Показання для призначення антикоагулянтної терапії відповідно до ступеня ризику тромбоемболії наведені в таблиці 2. Нещодавно опублікована настанова ACS включає стратегії лікування антикоагулянтами залежно від категорій ризику періопераційної кровотечі (як-от низький, помірний та високий) (табл. 3). Окрім того, в документі вказано на необхідність обмеження використання періопераційної перехідної (bridging) терапії переважно у пацієнтів із високим ризиком тромбоемболії (Hornor et al., 2018; Douketis et al., 2015). До того ж продовження приймання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах хворими,

які не перенесли черезшкірне коронарне втручання, можливо, призводить до збільшення ймовірності періопераційної кровотечі без зниження частоти нефатального ІМ або смерті (Devereaux et al., 2014).

Інтраопераційний моніторинг для зниження ризику інсульту Контроль артеріального тиску

Підтримання адекватної перфузії серця, мозку та інших життєво важливих органів є наріжним каменем анестезіологічного забезпечення. За відсутності можливості безпосередньо виміряти приплив крові до мозку анестезіологи контролюють артеріальний тиск (АТ) як непрямий показник перфузії органів-мішеней. Падіння АТ є дуже поширеним під час операції, при цьому середній АТ (СерАТ) знижується на <20% від вихідного рівня, що спостерігається у 90% випадків (Bijker et al., 2007). Гіпотонія спричинена прямим впливом анестетиків на СС-систему, опосередкованим анестезією зниженням тону симпатичного відділу та зміною об'єму серця.

Слід зазначити, що гіпотонія може бути модифікованим фактором ризику розвитку періопераційного інсульту. У великому когортному дослідженні за участю дорослих пацієнтів середнього віку без атеросклеротичних захворювань ортостатична гіпотензія була пов'язана з удвічі більшою ймовірністю ішемічного інсульту (Rawlings et al., 2018). До того ж продовжують накопичуватися дані щодо кореляції інтраопераційної гіпотензії з такими станами, як (van Waes et al., 2016; Sessler et al., 2018):

- пошкодження міокарда;
- хвороба нирок;
- смерть.

Однак більшість доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між розвитком гіпотензії під час хірургічних інтервенцій та періопераційними інсультами, не дуже переконливі, за винятком результатів дослідження POISE (Devereaux et al., 2008).

Так, автори POISE мали на меті з'ясувати, чи поліпшує періопераційне застосування β-блокаторів СС-наслідки в осіб з атеросклеротичними патологіями. Було несподівано виявлено, що у пацієнтів, які отримували метопролол, спостерігалися вищий ризик летальних випадків та вдвічі більша кількість епізодів інсульту. Зокрема, в осіб із клінічно значущою гіпотензією в періопераційному періоді ймовірність інсульту була в два рази більшою. Це свідчить, що оптимальне регулювання АТ у періопераційному періоді може відігравати важливу роль у профілактиці інсульту (Devereaux et al., 2008).

J.B. Bijker et al. (2012) встановили, що ризик інсульту зростав у 1,14 раза на кожні 10 хв гіпотензії (визначалася як СерАТ, на 30% нижчий за вихідний рівень). J.K. Hsieh et al. (2016) повідомили про відсутність зв'язку між легкою гіпотензією (СерАТ <70 мм рт. ст.) та інсультом. Своєю чергою L.Y. Sun et al. (2018) виявили збільшення ймовірності інсульту при СерАТ <64 мм рт. ст. в 1,13 раза що 10 хв при застосуванні екстракорпорального кровообігу під час операції на серці.

Труднощі з виявленням зв'язку між інсультом та гіпотензією можуть бути пов'язані з низкою факторів, серед яких (Sharifpour et al., 2013):

- низька частота розпізнаних інсультів у хворих, які перенесли позасерцеві операції (0,1-1%);
- виписка пацієнтів з лікарні до закінчення необхідного післяопераційного періоду (30 днів).

За даними нещодавнього багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження, застосування стандартизованого підходу до лікування інтраопераційної гіпотензії асоційоване з меншою кількістю ускладнень у пацієнтів, які перенесли переважно абдомінальне хірургічне втручання (Futier et al., 2017). Своєю чергою у нещодавній консенсусній заяві D.I. Sessler et al. (2019) було зроблено висновок, що систолічний АТ <100 мм рт. ст. і СрАТ <60-70 мм рт. ст. можуть бути пов'язані з ураженням міокарда та нирок.

Багатоцентрове рандомізоване дослідження POISE-III із запланованим залученням 10 тис. учасників буде присвячене вивченню частоти комбінованого ІМ, негеморагічного інсульту, тромбозу периферичних артерій та венозної тромбоемболії у пацієнтів, що отримуватимуть лікування, спрямоване на підвищення інтраопераційного СерАТ ≥80 мм рт. ст.

Табл. 3. Рекомендовані стратегії періопераційної антикоагулянтної терапії		
Категорія ризику	Стратегії з високим ризиком кровотеч	Стратегії з низьким ризиком кровотеч
Високий тромбоемболічний ризик		
Варфарин	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, перехід на НМГ або НФГ, відновлення приймання варфарину через 24 год після операції	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, перехід на НМГ або НФГ, відновлення приймання варфарину через 24 год після операції
ПОАК	Застосування останньої дози за 3 дні до операції, відновлення – через 2-3 дні після неї*	Застосування останньої дози за 2 дні до операції, відновлення – через 24 год після неї*
Помірний тромбоемболічний ризик		
Варфарин	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, визначення необхідності переходу на інший препарат на підставі висновку лікаря та наявних даних, відновлення – через 24 год після операції	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, визначення необхідності переходу на інший препарат на підставі висновку лікаря та наявних даних, відновлення – через 24 год після операції
ПОАК	Застосування останньої дози за 3 дні до операції, відновлення – через 2-3 дні після неї*	Застосування останньої дози за 2 дні до операції, відновлення – через 24 год після неї*
Низький тромбоемболічний ризик		
Варфарин	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, перехід на інший препарат не рекомендований, відновлення – через 24 год після операції	Застосування останньої дози за 6 днів до операції, перехід на інший препарат не рекомендований, відновлення – через 24 год після операції
ПОАК	Застосування останньої дози за 3 дні до операції, відновлення – через 2-3 дні після неї*	Застосування останньої дози за 2 дні до операції, відновлення – через 24 год після неї*
Примітки: ПОАК – прямі оральні антикоагулянти, НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин. * Пацієнтам із кліренсом креатиніну <50 мл/хв на терапії дабігатраном останню дозу слід застосовувати за 3 дні до хірургічного втручання у разі низького ризику кровотечі та за 4-5 днів – високого ризику кровотечі.		

Адаптовано за M.A. Hornor et al., 2018

Майбутні результати можуть бути корисними при наданні рекомендацій щодо ведення осіб з інтраопераційною гіпотензією. На додаток, дані запланованого піддослідження щодо зниження когнітивних функцій, пов'язаного з безсимптомними інфарктами мозку, допоможуть у визначенні інтраопераційних порогових значень СерАТ для уникнення пошкодження головного мозку.

Незважаючи на брак даних щодо встановлення точних цільових показників інтраопераційного АТ, клініцистам доцільно розглянути питання про підтримання СерАТ 70 мм рт. ст. під час втручання, щоб зменшити ймовірність періопераційного інсульту. Проте слід також уникати розвитку АГ високого ступеня, яка може спровокувати ішемію міокарда, набряк мозку чи інші ураження органів-мішеней.

Періопераційна цілеспрямована терапія

Мета періопераційного контролю гемодинаміки полягає в оптимізації перфузії органів-мішеней і доставки кисню, а не лише досягненні конкретних цільових показників АТ. Через 30 років після фундаментальної роботи W.C. Shoemaker et al. (1988), в якій було вперше описане використання цілеспрямованої терапії для оптимізації глобальної перфузії у хірургічних пацієнтів із високим ризиком, та незважаючи на суперечки навколо її переваг, на даний час ця методика широко використовується у медицині (Gillies et al., 2018).

На жаль, у жодному дослідженні, присвяченому вивченню цілеспрямованої терапії у хворих після перенесених позасерцевих операцій, не було зафіксовано суттєвого зниження частоти інсультів, найімовірніше, через малу кількість епізодів та недостатню статистичну потужність (Pearse et al., 2014; Calvo-Vecino et al., 2018).

Періопераційна трансфузія

Доставка кисню в мозок залежить від мозкового кровотоку, насичення артеріальної крові киснем і рівня гемоглобіну. Зниження останнього призводить до розширення мозкових артерій, збільшення симпатичного відтоку та венозного повернення до серця, а також скоротливої здатності й частоти серцевих скорочень. Разом усе це компенсує зниження вмісту кисню за рахунок збільшення серцевого викиду та мозкового кровотоку (Lelubre et al., 2016). У пацієнтів зі значним ураженням внутрішньої сонної артерії або ВЧС імовірна відсутність можливості збільшення церебральної перфузії з метою компенсації зниження рівня кисню в артерії (Tsai et al., 2010; Yamauchi et al., 2009).

Хоча очікується, що анемія може підвищити ризик розвитку інсульту в періопераційному періоді, у двох великих обсерваційних дослідженнях за участю пацієнтів, які перенесли позасерцеві інтервенції, не спостерігалось зростання частоти несприятливих наслідків із боку центральної нервової системи за наявності передопераційної анемії (Musallam et al., 2011; Saager et al., 2013). Проте в осіб із передопераційною анемією було виявлено значно вищий ризик смерті, респіраторних і СС-ускладнень порівняно з такими без анемії (Wu et al., 2007; Baron et al., 2014). На додачу, K.M. Musallam et al. (2011) встановили, що у пацієнтів із помірною та тяжкою анемією ймовірність летальних випадків більша на 44%, респіраторних і СС-подій — на 52 та 41% відповідно, але різниці щодо ускладнень із боку центральної нервової системи порівняно із хворими без анемії виявлено не було.

Своєю чергою підтверджено, що анемія підвищує ризик інсульту в пацієнтів, у яких не було хірургічного втручання (Panwar et al., 2016). Також анемія пов'язана з вищим ризиком несприятливих функціональних результатів і смерті в осіб із гострим інсультом (Li et al., 2016; Bellwald et al., 2018).

Що стосується стратегій переливання крові, нещодавній метааналіз, оснований на даних 37 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю >19 тис. пацієнтів, показав, що ризик інсульту, ІМ, застійної серцевої, ниркової недостатності й 30-денної смертності істотно не відрізнявся при застосуванні рестриктивної та ліберальної тактики переливання крові (Carson et al., 2018).

У контексті порогового показника для трансфузії чітко визначених рекомендацій на сьогодні немає. Автори поточної настанови радять клініцистам

розглянути поріг переливання крові 8 г/дл для більшості пацієнтів із підвищеним ризиком інсульту і 9 г/дл — для осіб із гострим періопераційним інсультом або підтвердженою цереброваскулярною недостатністю, спричиненою виразним стенозом або оклюзією сонної артерії.

Слід зазначити, що наразі планується дослідження LIBERAL, в якому вчені прагнуть оцінити, чи приводить ліберальна/трансфузійна стратегія переливання крові до меншої кількості несприятливих ішемічних результатів, включно з інсультами, у хворих віком ≥70 років, які перенесли позасерцеві операції середнього та високого ризику (Meysbohm et al., 2019).

Виявлення та лікування періопераційного інсульту Розпізнавання інсульту в періопераційному періоді

Від 4 до 17% всіх інсультів трапляються у пацієнтів, які вже госпіталізовані за медичними або хірургічними показаннями (Cumbler et al., 2014; Kimura et al., 2006). У проспективному когортному дослідженні особи із внутрішньолікарняними інсультами (з яких понад 60% — періопераційні) значно рідше отримували тромболітичну терапію і частіше мали затримки у часі до проведення візуалізації головного мозку та початку лікування порівняно з тими, хто потрапив до стаціонара з інсультом (Saltman et al., 2015).

Майже половина всіх періопераційних інсультів виникає протягом перших 24 год після втручання (Vasivej et al., 2016; Wang et al., 2019). Тож виявлення симптомів інсульту в пацієнтів під час періопераційного періоду є складним, якщо інтубація тривала, є залишкові ефекти від анестезії або через використання опіоїдів та інших психоактивних препаратів після процедури.

Характерною ознакою гострого інсульту зазвичай є раптовий початок вогнищового неврологічного дефіциту. В післяопераційному періоді точну ініціацію симптомів часто неможливо визначити, і клінічна картина буває невогнищовою, наприклад, спостерігаються (Wang et al., 2019; Vlisides, Mashour, 2016):

- зміни психічного статусу, включно із маренням;
- вегетативна нестабільність;
- віддалені наслідки анестезії.

Варто зауважити, що з метою полегшення неврологічної оцінки у пацієнтів із підозрою на інсульт використовувати у періопераційному періоді ліки, які впливають на психічний стан, можна скасувати.

Зокрема, у періопераційному періоді слід розглянути можливість проведення регулярних неврологічних обстежень для раннього виявлення інсульту в пацієнтів із високим ризиком, включно з оцінкою ступеня ажитатії, мови та моторних функцій. Скорочені версії шкали оцінки інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) є доступним і швидким варіантом для використання у клінічних дослідженнях та на етапі догоспітального огляду (Sun et al., 2016; Tirschwell et al., 2002). Шкала догоспітального інсульту Цинциннаті — альтернативний інструмент для швидкої та легкої оцінки інсульту в періопераційних умовах (Kothari et al., 1999).

Ведення пацієнтів із гострим інсультом

Ендоваскулярна терапія

Пацієнти з оклюзією великих судин (ОВС), ймовірно, матимуть найбільш руйнівні неврологічні наслідки, якщо її не лікувати. Частота інсульту при ОВС становить >30% в осіб із гострим ішемічним інсультом і 10,9% — із періопераційним ішемічним інсультом після кардіохірургічних інтервенцій (Lakomkin et al., 2019).

Для лікування інсультів при ОВС використовують механічну емболектомію, що не потребує застосування антикоагулянтів і має переваги перед внутрішньовенним (в/в) введенням альтеплази. Тому пацієнтам із підозрою на наявність ОВС слід негайно провести КТ-ангіографію та, ймовірно, КТ-перфузію, щоб визначити, чи є вони кандидатами на механічну тромбектомію додатково до в/в тромболітичної терапії. Для хворих після гострого ішемічного інсульту можна розглянути в/в введення альтеплази, якщо лікування розпочате протягом 4,5 год після появи симптомів, і немає ознак крововиливу за даними КТ без контрасту (Powers et al., 2019).

У пацієнтів, які перенесли періопераційний інсульт, часто неможливе в/в введення альтеплази у зв'язку із наявним ризиком виникнення хірургічної кровотечі. Проте для них може бути розглянуте проведення механічної тромбектомії за умови, що вони відповідають критеріям, які базуються на клінічних характеристиках та результатах візуалізації. Рішення щодо проведення механічної емболектомії в періопераційному періоді мають ґрунтуватися на зазначених параметрах, а також на індивідуальній оцінці ризику/користі, включно з поточними захворюваннями, типом нещодавно виконаного втручання тощо. Важливо підкреслити, що механічну тромбектомію при ОВС можна проводити без поточної антикоагулянтної терапії.

Останні докази підтвердили позитивний вплив механічної тромбектомії щодо зниження ступеня інвалідизації в окремих пацієнтів з ОВС упродовж 24 год після появи симптомів інсульту (Goyal et al., 2016; Powers et al., 2019). Поточні рекомендації для хворих, госпіталізованих протягом 6 год після розвитку симптомів, базуються на даних шести рандомізованих випробувань, які продемонстрували значне поліпшення функціональних результатів після перенесеної механічної емболектомії. У дослідженні DAWN пацієнти із виникненням симптомів у період від 6 до 24 год і невідповідністю між клінічними показниками та розміром інфаркту на основі розширеної візуалізації мозку, які перенесли механічну тромбектомію, мали значно ліпші результати через 90 днів порівняно з тими, хто отримував стандартне лікування (Nogueira et al., 2018).

У випробуванні DEFUSE3, присвяченому ендоваскулярній терапії з приводу ішемічного інсульту, пацієнти з оклюзією внутрішньої сонної артерії або проксимального відділу середньої мозкової артерії та сприятливими даними візуалізації головного мозку (невідповідність між вогнищем інфаркту та ішемічною півтінню), які отримували механічну тромбектомію, мали значно нижчий ступінь інвалідизації на 90-й день порівняно з контрольною групою (Albers et al., 2018).

Поточні рекомендації підтримують використання механічної тромбектомії у пацієнтів із появою симптомів у період від 6 до 24 год за умови, що вони відповідають критеріям прийнятності (Powers et al., 2019). Окрім того, додаткові дані метааналізів підтверджують потенційне розширення показань для проведення механічної емболектомії, а саме включення осіб з інсультами тяжчого ступеня або оклюзією дистального сегмента середньої мозкової артерії (Cagnazzo et al., 2020; Menon et al., 2019).

Тромболітична терапія

У пацієнтів з інсультом після великого хірургічного втручання можна розглянути доцільність лікування альтеплазою в/в протягом 4,5 год із часу завершення успішної операції. Зокрема, сукупні дані дозволяють припустити, що у ретельно відібраних хворих, у котрих минуло 4,5 год від моменту востаннє зафіксованого нормального стану після перенесеного інсульту, могло спостерігатися поліпшення неврологічного відновлення при в/в введенні альтеплази (Thomalla et al., 2018; Campbell et al., 2019). Абсолютним протипоказанням до в/в введення альтеплази є внутрішньочерепні або інтраспінальні хірургічні інтервенції протягом останніх трьох місяців (Powers et al., 2019).

За даними наявних досліджень, в/в введення альтеплази у хворих, які нещодавно перенесли операцію, слід розглядати після ретельної індивідуальної оцінки й обговорення користі/ризиків між клініцистами та пацієнтами. Якщо можливе проведення механічної тромбектомії, вона має бути пріоритетною. Варто також брати до уваги, що у багатьох випадках несприятливі наслідки тяжкого інсульту можуть бути набагато гіршими, ніж ризик великої кровотечі під час хірургічного втручання (Guillan et al., 2012; Voelkel et al., 2017).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

Ішемічний інсульт: маско, я вас знаю?

Той, хто показує мої помилки, – мій учитель.
Той, хто помічає мої правильні вчинки, – мій друг.
Той, хто мені лестить, – мій ворог.
Хань Сян-Цзи

Інсульт являє собою медичну, соціальну та економічну проблему, яка дедалі більше набуває рис епідемії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), зафіксовано 15 млн нових випадків інсульту щорічно, з яких 5 млн – фатальні, а ще 5 млн призводять до стійкої інвалідизації пацієнтів. Вражаючи статистичні показники диктують гостру необхідність підвищення якості медичної допомоги на всіх етапах ведення хворого. При цьому терапія інсульту та планування заходів вторинної профілактики можливі лише у разі правильної та своєчасної діагностики ішемічної або геморагічної події.

За даними різних авторів, щорічно в американських лікарнях реєструється від 40 до 80 тис. смертей, яким потенційно можна було б запобігти [54, 63]. При цьому одним із найпоширеніших нестановлених діагнозів, небезпечних для життя, є інсульт. Як свідчать D. Newman-Toker et al. (2014), частота нерозпізаного інсульту становить 1,2-12,7%, – це приблизно 15 000-165 000 випадків гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) щорічно [56].

Неспроможність своєчасно розпізнати ішемічний інсульт може завадити його екстреному лікуванню, зокрема проведенню тромболітичної терапії (ТЛТ). Відзначено, що у пацієнтів із невчасно встановленим ішемічним інсультом результати відновлення протягом одного року менш сприятливі порівняно зі своєчасно та правильно діагностованим захворюванням [6, 11]. З іншого боку, надмірна діагностика осіб з імітацією інсульту призводить до несвоечасного діагностування іншої патології та необґрунтованого лікування, що позначається на збільшенні витрат системи охорони здоров'я.

Труднощі діагностики інсультів

Варто зауважити, що далеко не всі інсульти клінічно очевидні. Клініцист стикається із найбільшими труднощами у випадках, коли є атипова для інсульту симптоматика («інсульти-хамелеони»). Геміплегія, що відноситься до класичних симптомів інсульту, рідко викликає складнощі, тоді як «нетрадиційні» збільшують імовірність помилкового діагнозу в 43 (!) рази [47]. При цьому невчасна діагностика визначає цілу низку наслідків. Так, за даними B. Richoz et al. (2015), правильно встановлений діагноз дозволив би 23,4% пацієнтам з «інсультом-хамелеоном» отримати найефективніший метод допомоги – ТЛТ [61]. У тому ж дослідженні особи з «інсультами-хамелеонами» мали менш сприятливі результати (відношення шансів [ВШ] 0,21; $p < 0,01$) і вищий рівень смертності (ВШ 4,37; $p < 0,01$) через 12 місяців після інсульту, що пояснюється відсутністю ТЛТ, несвоечасністю базисної терапії та затримкою ранньої вторинної профілактики [5, 61].

Точних епідеміологічних даних щодо частоти «інсульту-хамелеону» немає, враховуючи відсутність чітких діагностичних критеріїв. У дослідженні T. Rizos et al. (2009) «інсульт-хамелеон» спостерігали у 25 (2,8%) із 900 пацієнтів, при цьому найпоширенішими помилковими діагнозами були вестибулопатія та мігрень [62]. Також повідомлялося, що «інсульт-хамелеон» мав місце у 47 (2,1%) із 2200 осіб, причому симптоматику інсульту переважно відносили до делірію, епілептичного нападу, системної інфекції або інфекції ЦНС [61]. Частіше не розпізнавалися легкі й тяжкі (з порушенням свідомості, особливо у випадках базилярної оклюзії) інсульти, а також інфаркти мозочка з вестибулярними симптомами [5].

«Імітатори інсульту» зустрічаються частіше, ніж «інсульти-хамелеони». У найбільшому на сьогодні дослідженні, що включало 8187 пацієнтів, «імітатори інсульту» виявили у 30%. У нещодавньому канадському випробуванні EMS серед 960 осіб із підозрою на інсульт «імітатори» згодом було відзначено у 43% [6].

Звичайні альтернативні діагнози, що імітують інсульт, включають епілептичні напади або постсинкопальні стани, психогенні чи конверсійні розлади, токсикометаболічні порушення, як-то гіперглікемія та системна інфекція, мігрень і демієлінізуючі захворювання.

Існують дві підгрупи «імітаторів інсульту» [6]:

- «функціональні імітатори», коли підозрюється психіатрична або психологічна причина, а симптоми не можуть бути пояснені з медичної точки зору;
- «медичні імітатори», за яких є альтернативний медичний діагноз.

Інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) слід запідозрювати у будь-якого пацієнта з раптовим розвитком неврологічних симптомів (зокрема атипових), особливо за наявності чинників серцево-судинного ризику [1, 10, 32, 38]. J. S. Huff (2002) розділив усі можливі клінічні сценарії на чотири групи [38]:

1. Симптоматика схожа на інсульт – у пацієнта не інсульт (наприклад, гострий розвиток геміпарезу на тлі фібриляції передсердь).
2. Симптоматика схожа на інсульт – у пацієнта не інсульт («імітатори інсульту», наприклад, гострий розвиток геміпарезу при гіпоглікемії).
3. Симптоматика не схожа на інсульт – у пацієнта інсульт («інсульт-хамелеон», наприклад, симптоматика шизофренії при таламічному інфаркті).
4. Симптоматика не схожа на інсульт – у пацієнта не інсульт (наприклад, невропатія лицьового нерва).

Близько 3% інсультів дебютують як психічна патологія (делірій, гостра деменція, манія), при цьому вогнищева симптоматика може бути мінімальною або ж її зовсім немає [30]. У дослідженні C. Dupre et al. (2014) серед «інсультів-хамелеонів» найчастішим симптомом, що призводив до помилкового діагнозу, була **гостра зміна психічного статусу** (близько 30%) [31]. В іншій роботі показано, що в 9 (7%) із 127 пацієнтів з ізолюваними психічними порушеннями було виявлено інсульт: у 8 випадках – інфаркт мозку, в 1 – субарахноїдальний кроволив [18]. Найчастіше ці симптоми спостерігалися при ураженні недомінантної (зазвичай правої) півкулі, як-от орбітофронтальна кора, скронева частка, голівка хвостатого ядра (*caput nuclei caudate*) й таламус [21, 28, 30].

Пошкодження середнього мозку може призводити до складних зорових (іноді слухових) галюцинацій, як-то педунклярний галюциноз, описаний J. Lhermitte на початку 20-х рр. минулого століття [51]. Із таламічними інфарктами може бути пов'язана симптоматика шизофренії з гострим початком [21, 26]. Також в основі психотичних симптомів у пацієнтів з інсультом (особливо при ураженні скроневої частки) може бути епілептичний статус, при якому необхідне проведення електроенцефалографії [32]. Супутні інсульту емоційні (іноді бурхливі, надмірні) або афективні порушення внаслідок ураження таламуса інколи призводять до помилкового діагнозу дисфункціонального (психогенного) розладу [19].

Також слід зазначити, що частина вогнищевих неврологічних симптомів може бути інтерпретована як психічні порушення [32, 34]:

- акінетичний мутизм, абулія, анозогнозія можуть бути прийняті за прояви депресії;
- сенсорна афазія, синдром Антона або Балінта – за прояви делірію.

Таким чином, гостре порушення психічного статусу в пацієнтів похилого віку без обтяжливого психіатричного анамнезу має спонукати до ретельного виявлення неспіхичної патології, зокрема інсульту.

Гострий вестибулярний синдром (вертиго, нудота, блювання, непереносимість рухів головою, ністагм та атаксія) найчастіше виникає в межах периферичних вестибулопатій. Для інсульту в басейні задньої циркуляції характерна наявність синдрому «запаморочення плюс», коли разом із вертиго є додаткові вогнищеві симптоми: мозочкова атаксія, моторний та/або сенсорний дефіцит, ураження краніальних нервів [1, 10].

Проте у дослідженні H. Lee et al. (2006) серед 240 пацієнтів із мозочковим інсультом у 25 (10,4%) спостерігали гострий вестибулярний синдром («псевдовестибулярний нейроніт»)



С.М. Стаднік

без очевидних додаткових симптомів (у 96% – в басейні медіальної гілки задньої нижньої мозочкової артерії) [46]. Також інсульт може бути причиною 0,7-25% випадків ізолюваного гострого вертиго [43, 57, 66]. Супутня запаморочення гостра втрата слуху традиційно відноситься до периферичного рівня ураження, але порушення кровообігу в басейні передньої нижньої мозочкової артерії іноді спричиняє інфаркт лабіринту (ізолювано або із пошкодженням стовбура та/або мозочка) [32, 44].

Найбільш надійний тест для диференційної діагностики периферичної вестибулопатії та інсульту у стовбурі та/або мозочку – приліжковий триступінчастий протокол HINTS, де:

- H означає Head-Impulse (імпульс-тест);
- N – Nystagmus (оцінка ністагму);
- T – Test-of-Skew (тест косої девіації).

Чутливість цього методу перевищує таку при дослідженні за допомогою дифузно-зваженої магнітно-резонансної томографії (МРТ-DWI), проведеної протягом 48 год (100 vs 88%) [55]. Виконання даного протоколу не потребує додаткового обладнання, можливе біля ліжка хворого та займає близько 1 хв [10, 46, 55].

У дослідженні M. Paciaroni et al. (2005) 51 (2,5%) із 2003 пацієнтів мали у клінічній картині інсульту ізолюваний монопарез [58]. У реєстрі Лозанни (1979-2000 рр.) у 195 (4,1%) із 4802 осіб було відзначено монопарез м'язів обличчя (22%), руки (63%) або ноги (15%) [50]. Враховуючи широке кортикальне представництво руки та соматотопічний розподіл волокон у провідних шляхах, ішемічні або геморагічні інсульти малих розмірів (кортикальні чи глибинні) можуть призводити до вибіркового залучення верхньої кінцівки [34, 39, 58].

3-поміж 815 пацієнтів із парезом руки, госпіталізованих до інсультного відділення, **псевдопериферичні парези** виявлено у 8 (0,98%) [22]. Найчастіше спостерігаються псевдоульнарні та псевдорадіальні парези, які можуть призвести до помилкового діагнозу дисгенної радикулопатії або тунельної невропатії [32, 39]. Серед клінічних відмінностей центрального рівня ураження зустрічаються справжні порушення стереогнозу, графестезії та відчуття локалізації, патологічні рефлексії, при феномені «кисть, що звисає» – проба Вартенберга [2, 3, 32, 39]. Для інсульту в басейні передньої мозкової артерії характерне залучення проксимального відділу руки та дистального відділу ноги, проте може спостерігатися ізолюваний нижній монопарез, що імітує невропатію малогомілкового нерва [32, 37, 40].

У реєстрі Лозанни (1978-1996 рр.), що включав 3628 хворих, які перенесли інсульт, **ізолювані сенсорні симптоми** спостерігалися у 117 (3,2%), при цьому 25 осіб мали таламічні інсульти [35]. Наявність чутливих розладів (як-то гіпестезія, парестезії) без додаткових симптомів може бути помилково ідентифікована як ураження периферичної нервової системи або дисфункціональний (психогенний) розлад. Маркером останнього традиційно вважалося порушення чутливості по серединній лінії, проте з використанням МРТ було встановлено, що такий патерн сенсорних порушень здатні спричиняти таламічні інсульти [65]. Зазвичай при «сенсорних» інсультах залучається більш ніж одна ділянка тіла (обличчя, рука, тулуб, нога), що дозволяє клінічно виключити периферичний рівень ураження [32, 59].

Для виявлення психогенних сенсорних розладів запропоновано низку тестів (оцінка вібраційної чутливості по обидва боки від грудини; тест «скажи «так», коли не відчуваєш, і «ні», коли відчуваєш»; оцінка чутливості на руках, схрещених за спиною, тощо), проте жоден із них не може вважатися абсолютно надійним [65].

На додаток, відомі випадки інсультів у таламусі, променистому вінці (*corona radiata*) та латеральних відділах довгастого мозку з розвитком однобічних сенсорних симптомів, які включають біль або дискомфорт у грудях, що імітують гострий коронарний синдром [36]. Основа диференційної діагностики — виключення кардіальної патології та ретельний неврологічний огляд.

У дослідженні А. Beliaevsky et al. (2014) в 43 (2,8%) із 1528 пацієнтів з інсультом/ТІА мала місце **гостра ізольована дизартрія** [17]. Дизартрія при інсульті, подібно до запаморочення, частіше асоційована з додатковими симптомами [1]. Проте при ураженні кортикобульбарного тракту та оперкулярної ділянки домінантної півкулі може виникати ізольована дисфонія через парез голосових зв'язок. Також у низці випадків було виявлено легкий центральний прозопарез, мінімальні бульбарні розлади, синдром Бернара — Горнера, що значно полегшує клінічну діагностику [32, 59]. Минуша дизартрія — рідкісний прояв ТІА, але слід припускати судинний генез події, доки не буде доведено протилежне [59]. Помилкові діагнози при дизартрії частіше включають токсичні та метаболічні енцефалопатії [32].

Афазія при інсульті — найпоширеніший симптом (близько 30% пацієнтів) [33]. Проте є ексклюзивні **атипові варіанти афатичних розладів**. У пацієнтів, які володіють декількома мовами, моторна та/або сенсорна афазія може стосуватися лише однієї з них, що пов'язано з різним кортикальним представництвом рідної та іншої мов [16]. Рідкісний варіант мовних порушень — синдром іноземного акценту, який виникає в результаті ураження ділянок мозку, як-то:

- домінантна лобно-тім'яно-скронева частка;
- базальні ганглії;
- мозочок.

В основі таких мовних порушень лежать тонкі розлади моторного мовлення або артикуляції [5, 32, 41, 53].

Серед проявів інсультів потиличної частки (зони V1 і V2, зорова променистість [*radiatio optica*]) доцільно відзначити позитивні **зорові феномени** (частіше фосфени, фотопсії). Помилкові діагнози включають мігрень та потиличні епілептичні напади [12]. До рідкісних клінічних проявів білатеральних тім'яних, тім'яно-потиличних інфарктів відноситься синдром Балінта (апраксія погляду, оптична атаксія, симультагнозія) [9, 24]. При двобічному ураженні потиличних часток можливий розвиток синдрому Антона (кортикальна сліпота, анозогнозія та конфабуляції) [49].

Для інсульту характерні симптоми випадіння — парези і плегії, рідко зустрічаються такі **моторні симптоми**, як дистонія, хорія, атетоз, балізм, тремор (зокрема, рубральний тремор Холмса), міоклонус, тики, астериксис і тремтіння кінцівки [14, 32, 35]. У реєстрі Лозанни (1978-1996 рр.) гіперкінетичні розлади було відзначено в 29 (1,2%) із 2500 пацієнтів. Найпоширеніша причина — лакунарні інфаркти в ділянці базальних гангліїв (n=15). Стійку симптоматику (>6 місяців) спостерігали тільки у трьох пацієнтів [14]. Найчастіше зустрічалися геміхорія/гемібалізм і дистонія (фокальна або гемідистонія) [14, 35].

Поширення балізму, хорей або дистонії за гемітипом свідчить про структурне ураження головного мозку. Так, 72% випадків гемібалізму та 50% — гемідистонії зумовлені інсультом [25, 67]. J. Krauss (1999) описав рідкісний прояв ураження базальних гангліїв — іпсілатеральний гемібалізм/геміхорею з контралатеральним геміпарезом [45]. У 80% випадків гемібалізм/геміхорея розвивалися безпосередньо після інсульту, рідше можлива затримка на кілька днів, тижнів або місяців [14, 67]. Дистонія, навпаки, здебільшого дебютувала через кілька місяців після інсульту, часто після регресу геміпарезу [13, 14, 25].

Якщо вищеописані гіперкінези допомагають у топичній діагностиці пошкодженої ділянки, то міоклонії після інсульту можуть розвиватися внаслідок ураження лобно-тім'яної частки, базальних гангліїв, середнього мозку, мосту та мозочка [14, 15]. Вкрай рідкісний гіперкінез при інсульті — велопалятинний міоклонус, що виникає при ураженні в ділянці трикутника Гійєна — Молларе [29]. Також при інсульті можливий розвиток складних моторних розладів. Так, при таламічних інфарктах описане поєднання дистонії та тремору, дистонії та міоклонії [60].

Рідкісною формою рухових порушень є ТІА «limb shaking» — мимовільний ритмічний (частіше) чи аритмічний гіперкінез у руці та/або нозі при контралатеральному

ураженні сонної/середньої мозкової артерії. Частий провокувальний чинник — вертикалізація, яка спричиняє церебральну гіперперфузію [7, 27, 48]. Найпоширеніший помилковий діагноз при ТІА «limb shaking» — епілепсія, з якою на початку ведуть 17,5% пацієнтів [48]. Головні ознаки, що відрізняють ТІА від епілепсії [8, 48]:

1. Немає поширення гіперкінезу на кшталт джексо-нівського маршу.
2. М'язи обличчя інтактні.
3. Не відбувається вторинної генералізації нападу.
4. Немає прикусу язика та уринації.
5. На електроенцефалограмі відсутня епілептиформна активність.

6. Напади не відповідають на протиепілептичну терапію. До рідкісного прояву інсульту належить синдром «чужої руки», за якого верхня кінцівка виходить із довільного контролю та починає діяти автономно. Ділянки ураження, відповідальні за цей синдром, включають мозолисте тіло, лобну та тім'яну частки [4, 32, 34]. Ізольований геміфасціальний спазм — рідкісний прояв лакунарних інфарктів мосту, пов'язаний із подразненням ядра та/або інтрапонтинної частини корінця *n. facialis* [32, 42]. Зникнення есенціального тремору, який раніше існував, описане як рідкісний прояв інсультів мозочка, лобної частки, таламуса, основи моста, що пов'язано із пошкодженням транскортикальних моторних і мозочково-таламокортикальних шляхів [10, 32, 43].

Нейровізуалізаційні методи діагностики інсульту: переваги й недоліки

Сучасні нейровізуалізаційні методи діагностики інсульту досягли колосального прогресу, проте вони не повинні замінювати клінічне мислення, оскільки не позбавлені обмежень. Комп'ютерна томографія (КТ) дуже чутлива до виявлення крові, але субарахноїдальний або субдуральний крововилив невеликого об'єму та/або терміном у кілька днів може дати псевдонегативні результати. Це потребує проведення люмбальної пункції (при субарахноїдальному крововиливі) або МРТ (при субдуральній гематомі) [5, 32, 64].

МРТ-DWI високоінформативна для виявлення гострої церебральної ішемії, але чутливість методу становить 83-97%, при цьому меншою мірою виявляються малі інфаркти в басейні задньої циркуляції, що може суттєво ускладнити діагностику в клінічно складних ситуаціях [20, 23, 52]. До інших недоліків МРТ відносяться підвищення сигналу на DWI при деяких подібних за своєю клінічною картиною з інсультом захворюваннях (як-то пухлини, інфекційне ураження, епілептичний напад), неможливість повноцінного обстеження (нестабільний стан), протипоказання до дослідження (МРТ-несумісний електрокардіостимулятор), триваліша (ніж при КТ) витрата часу [10].

Нещодавно вивчали роль екстреної МРТ при ішемічному інсульті. Єдиний академічний центр запропонував проводити її для виявлення таких пацієнтів, що відповідають критеріям ТЛТ. Після початку дослідження 57 особам з імітацією інсульту було виконано екстрену МРТ, з яких лише у 11 (19%) діагностували ішемічний інсульт, а 7 (12%) отримали ТЛТ [6].

Клінічний випадок

Чоловік, 65 років, близько 10 років страждає на артеріальну гіпертензію.

Скарги. Вранці після сну відчув виразне запаморочення, обертання навколишніх предметів по колу, що супроводжувалися нудотою та багаторазовим блюванням. Скарги посилювалися при зміні положення тіла. Родичі пацієнта викликали швидку медичну допомогу, лікар якої зареєстрував підвищений артеріальний тиск (АТ) — 180/100 мм рт. ст. та запідозрив ішемічний інсульт у вертебробазиллярному басейні. Чоловік доставлений в лікарню, де оглянутий неврологом.

Неврологічний статус. Свідомість ясна, повністю орієнтований у місці, просторі, власній особистості. Інтелект відповідає віку й освіті. Менінгеальні симптоми від'ємні. Встановлений виразний горизонтальний ністагм із ротаторним компонентом, односпрямований праворуч. Функції інших черепних нервів не порушені. Активні та пасивні рухи збережені. М'язова сила у верхніх та нижніх кінцівках достатня. Сухожильні рефлексі помірної жвавості, симетричні. Патологічні рефлексі не виявлені. М'язовий тонус не змінений. Тремору не виявлено. Поверхнева та глибока чутливість не порушені. Пальценосова, колінно-п'яtkова проби лежачи проводяться задовільно. Проби на діадохікінез, дисметрію, асинергію негативні з обох боків. Позу Ромберга неможливо оцінити через запаморочення (вестибулярна атаксія). Функції тазових органів не порушені.

Результати додаткових досліджень. Загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма — без суттєвих змін. На електрокардіограмі — ритм синусовий, 86 уд./хв, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) із систолічним перевантаженням. За даними дуплексного сканування брахіоцефальних артерій — ознаки початкових проявів каротидного атеросклерозу без гемодинамічних порушень, деформація обох хребетних артерій у сегменті V2 вертеброгенного генезу. На ехокардіограмі — порожнини серця не розширені, потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, ділянок гіпокінезу не виявлено, скоротлива здатність міокарда ЛШ задовільна, атеросклеротична недостатність мітрального клапана І(+). За результатами СКТ головного мозку — патологічних змін у речовині головного мозку не виявлено, МРТ головного мозку — додаткових вогнищевих змін, пухлинних утворень не виявлено. При пробі Дікса — Холлпайка з поворотом голови вліво відзначено горизонтально-ротаторний ністагм, що вказує на каналолітіаз лівого заднього півкružного каналу.

Клінічні міркування. Зважаючи на наявність у хворого гострого перебігу, нудоти і блювання, виразного горизонтального ністагму з ротаторним компонентом, односпрямованим вправо, й атаксії, можна подумати про виникнення в нього периферичного системного запаморочення. Ознак центрального системного запаморочення, ураження стовбура мозку та мозочка не виявлено. У пацієнта немає порушень слуху у вигляді гіпакузії, тому ураження лабіринту та кохлеовестибулярного нерва можна виключити. Відповідно до клінічної картини, рівень ураження у даного пацієнта — вестибулярний ганглії зліва.

Діагноз. Таким чином, у пацієнта з артеріальною гіпертензією розвинувся напад доброякісного пароксизмального позиційного запаморочення (внаслідок каналолітіазу лівого заднього півкružного каналу), що на тлі віку хворого та підвищеного АТ створило враження про ймовірне виникнення ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні. Проте за даними клінічного обстеження, КТ та МРТ головного мозку, інсульту не було, а при отоневрологічному дослідженні діагностоване одне з найпоширеніших захворювань периферичного вестибулярного апарату.

Прогноз та лікування. Прогноз захворювання у пацієнта сприятливий. За кілька днів лікування, що включало антигіпертензивну та симптоматичну терапію, вестибулярну реабілітацію, відзначалася позитивна динаміка у вигляді регресу запаморочення. При виписці зі стаціонара ністагму та падінь у позі Ромберга не було, АТ стабілізувався на рівні 130/80 мм рт. ст.

Підсумки. Тож наведений клінічний приклад свідчить про труднощі діагностики інсультів у практиці лікаря. Основу діагностики становлять скарги пацієнта, ретельне з'ясування анамнестичних даних та неврологічний огляд. За потреби проводять вестибулометричні та аудіологічні тести. Додаткові методи нейровізуалізації допомагають визначити всі рівні ураження нервової системи. При правильно з'ясованій причині запаморочення та точно встановленому діагнозі призначають відповідну терапію.

Висновки

«Маски» інсульту кидають виклик лікарям невідкладної медицини, спричиняючи суттєві діагностичні труднощі. При цьому клінічна практика вимагає від клініциста впевненого, швидкого та надійного виявлення гострих судинних подій, що дозволяє спланувати найефективнішу тактику лікування (реперфузійна та базисна терапія, рання вторинна профілактика). Інсульти й ТІА з атиповими симптомами («хамелеони») часто не розпізнаються, а у разі правильної діагностики — недооцінюються, адже такі пацієнти мають значно менший бал за основними оцінювальними шкалами (NIHSS, ABCD2 або ABCD3-I), що не відображає реальної тяжкості та/або ризику повторних ішемічних подій.

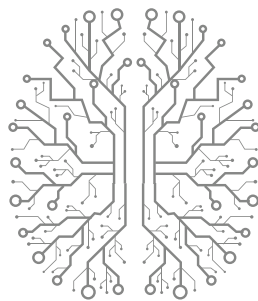
Із метою підвищення якості надання медичної допомоги необхідні наступні кроки:

1. Розширення знань лікарів про атипові прояви інсульту.
2. Ретельний збір анамнезу.
3. Уважне клінічне обстеження.
4. Підвищення доступності проведення мультимодальної нейровізуалізації.

Окрім того, при клінічній оцінці слід виявляти відомі чинники, що відрізняють інсульт від інших захворювань. Встановлення факторів, що призводять до діагностичних помилок, визначення ознак, які залежать від часу розвитку ішемічного інсульту, а також підвищення якості освітніх програм для поліпшення діагностичних навичок є важливими питаннями для майбутніх досліджень.

АГНЕСТІ®

Agomelatine



Фармак

- Як тобі не сором! - сказала собі Аліса. - Щоб така велика дівчинка отак розпустила рюмси! Зараз же перестань, чуєш? Л.-Керрол, "Аліса в Країні Чудес"®



Агнесті – мелатонінергічний антидепресант:

- Ресинхронізує циркадні ритми, відновлює фазність сну та сприяє секреції мелатоніну¹
- Ефективний у пацієнтів з тривогою, анергією та ангедонією²
- Немає потреби у поступовому зниженні дози при припиненні лікування¹

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АГНЕСТІ®: Склад діюча речовина: агомелатин; 1 таблетка містить сокристалу агомелатину та лимонної кислоти – 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин – 25 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силікатизована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Психоаналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X22. Показання. Лікування великих депресивних епізодів у дорослих. Спосіб застосування: Для перорального застосування. Дозування: Рекомендована доза становить 25мг 1 раз на добу, перед сном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми. Застосування у комбінації з сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин). Застосування у період вагітності та годування груддю. Бажано уникати застосування лікарського засобу Агнесті® у період вагітності та годування груддю. Діти. Не рекомендується призначати препарат Агнесті® для лікування депресії в дітей, оскільки безпека та ефективність агомелатину не були встановлені в цій групі пацієнтів. Побічні реакції. Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабо або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії. Особливості застосування. Агнесті® слід призначати з обережністю та ретельно наглядати за всіма пацієнтами протягом періоду лікування, особливо при наявності факторів ризику порушення функції печінки або в разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Не потребує температурних обмежень. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак» (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника МЕДІС Інтернешнл а.с., завод (виробниче підприємство) у м. Болатіце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентіва к.с., Чеська Республіка). Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АГНЕСТІ®. 1. Інструкція; 2. Stephen M. Stahl Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide 6th edition, 2017 p.8. 8. Л.Керрол, Аліса в Країні Чудес. Реклама лікарського засобу, Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/18245/01/01; (наказ МОЗ України від 11.08.2020р. № 1843.) УКР/ПРОМО/01/2021/АГП/ДМ/001, Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

Оцінка ефективності та безпеки агомелатину, сертраліну й есциталопраму при старечій післяінсультній депресії

Інсульт є провідною причиною інвалідизації та смерті в усьому світі, а рівень захворюваності на цереброваскулярні патології в популяції літніх хворих продовжує зростати. Моторні, когнітивні й емоційні порушення, які можуть розвинути внаслідок інсульту, негативно впливають на процес відновлення пацієнтів. Постінсультна депресія (ПІД) також може ускладнювати нейрореабілітацію хворих і підвищувати ризик смертності від інсульту, особливо в осіб старших вікових груп. X.-W. Yao et al. провели дослідження з метою вивчити ефективність та безпеку агомелатину, сертраліну й есциталопраму в пацієнтів зі старечою ПІД. На тлі лікування даними препаратами автори виявили суттєве поліпшення стану хворих. Отримані результати, огляд яких ми пропонуємо до вашої уваги, розміщені у виданні Clinical Neurology and Neurosurgery (2021; 205 (106651): 1-6).

ПІД є найпоширенішим неврологічним ускладненням у популяції літніх хворих, які перенесли інсульт, при цьому стареча (або сенільна) ПІД зустрічається у 20-79% випадків (Kang et al., 2016). Пацієнти з ПІД мають різні симптоми, включно із розладами сну, втомлюваністю та втратою апетиту (Tegoni et al., 2011). Зокрема, ці симптоми можуть ще більше погіршити когнітивне функціонування хворого після інсульту (Hadidi et al., 2017). Саме тому особам із ПІД важливо призначати своєчасну та адекватну антидепресивну терапію (Bartoli et al., 2013). На сьогодні для лікування депресії переважно застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у поєднанні з психологічною допомогою (Zhou et al., 2020). Проте дотепер було проведено лише кілька досліджень із залученням пацієнтів старшої вікової категорії. Тож X.-W. Yao et al. (2021) провели рандомізоване подвійне сліпе контрольоване проспективне дослідження з метою оцінки ефективності й безпеки застосування СІЗЗС агомелатину, сертраліну та есциталопраму для лікування старечої депресії після перенесеного інсульту.

Матеріали й методи дослідження Популяція хворих та критерії включення/виключення

Для участі в дослідженні було відібрано 165 пацієнтів віком від 65 років, що мали підтверджену ПІД, зі стаціонарних та амбулаторних відділень лікарні м. Фошань (Китай) за період із 2013 по 2017 рр. Учасників випадковим чином розподілили на чотири групи для отримання агомелатину (n=48), сертраліну (n=47), есциталопраму (n=50) та контрольну групу (n=20). Під час спостереження хворі приймали препарати по одній таблетці один раз на день ввечері, незалежно від лікування та призначеної добової дози. Були визначені такі критерії включення:

- пацієнти із діагнозом ПІД;
- хворі, які були у свідомості, здатні співпрацювати із медичними працівниками та мали показник >20 балів за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE);
- особи, що мали показник >17 балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D) та 70 балів за індексом Бартел;
- пацієнти із початком проявів депресії приблизно через 15 днів після інсульту.

Критерії виключення: хворі віком до 65 років; пацієнти з особистим або сімейним анамнезом психічних захворювань; пацієнти з очевидною затримкою психічного розвитку і деменцією (<20 балів за MMSE) чи особистим/сімейним анамнезом деменції; хворі з афазією і дизартрією, особи із порушенням свідомості; пацієнти з інфарктом міокарда, нирковою або печінковою недостатністю.

Обстеження

Кожного пацієнта до та після лікування оцінювали принаймні один психолог і один лікар-реабілітолог через 1, 2, 4 та 6 тижнів (Liang et al., 2019). Також у хворих здійснювали контроль показників крові та функції печінки (Lin et al., 2020). Зокрема, дослідники оцінювали такі параметри:

1. Ефективність лікування із застосуванням індексу Бартел щодо здатності пацієнтів справлятися з аспектами повсякденного життя і шкали HAM-D (за зниженням балів під час терапії) для оцінки депресії (Zhang, 1993).

2. Безпеку терапії з використанням шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) для виявлення неврологічного дефіциту (Brott et al., 1989). Окрім того, хворим проводили лабораторні аналізи периферичної крові, сечі та калу, оцінювали дані електрокардіо- (ЕКГ) й електроенцефалограми до та після лікування.

Статистичний аналіз

Безперервні змінні за нормального розподілу були виражені як середнє ± стандартне відхилення (СВ) та оцінені за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA на основі критеріїв Даннета. Безперервні змінні за ненормального розподілу були виражені як медіана (міжквартильний діапазон) та порівнювалися із застосуванням непараметричних тестів. Для оцінки категорійних змінних, виражених як частота (%), використовували критерій хі-квадрат, а якості регресійної моделі — критерій Фішера

(F-значення). Значення p<0,05 вважалося статистично значущим.

Результати дослідження Порівняння оцінок до та після лікування

Бали згідно зі шкалою HAM-D у пацієнтів чотирьох груп порівнювали до та після лікування СІЗЗС. Через тиждень від початку терапії показники за HAM-D в усіх групах знизилися, але статистично достовірної різниці не спостерігалось (p>0,05). За цей період динаміка зменшення балів була найшвидшою. Показники продовжували знижуватися через 4 та 6 тижнів застосування антидепресантів, до того ж було зафіксовано статистично значущі відмінності між групами лікування та контролю (p<0,05) (табл. 1). При порівнянні до лікування СІЗЗС різниці в показниках відповідно до шкали NIHSS у чотирьох групах хворих не була статистично значущою (p=0,811). Після 1, 2, 4 і 6 тижнів використання антидепресантів бали за NIHSS знизилися в усіх групах, при цьому в групах терапії спостерігалися значущі відмінності порівняно з контрольною (p<0,05) (табл. 2). Що ж до індексу Бартел, то різниці у значеннях в усіх групах до лікування не була статистично значущою (p=1,0). Через 1, 2, 4 і 6 тижнів застосування антидепресантів показники підвищилися у чотирьох групах. Але у пацієнтів, які отримували лікування, мали місце значущі відмінності у результатах порівняно з контролем (p<0,05; табл. 3).

Табл. 1. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за HAM-D до та після лікування					
Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	22,63 (1,79)	20,32 (1,58)	16,61 (1,12)	15,62 (1,67)	13,47 (1,66)
II група	22,37 (1,52)	20,03 (1,42)	16,49 (1,03)	15,40 (1,42)	13,35 (1,71)
III група	22,58 (1,64)	20,23 (1,51)	16,61 (1,13)	15,51 (1,61)	13,29 (1,75)
IV група	22,54 (1,85)	20,20 (1,56)	20,95 (1,53)	20,46 (1,36)	16,72 (1,33)
F-значення	0,157	1,126	2,616	3,949	5,98
P-значення	0,925	0,207	0,124	0,021	0,007

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

Табл. 2. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за NIHSS до та після лікування					
Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	14,47 (1,39)	12,62 (1,54)	10,17 (1,31)	9,51 (1,19)	7,70 (1,06)
II група	14,51 (1,20)	12,44 (1,49)	10,77 (1,31)	9,05 (1,11)	7,39 (1,41)
III група	14,37 (1,33)	12,56 (1,56)	10,33 (1,33)	9,29 (1,14)	7,33 (1,40)
IV група	14,43 (1,29)	13,64 (1,57)	12,83 (2,52)	12,44 (1,84)	10,77 (1,38)
F-значення	0,320	3,118	5,939	42,665	36,68
P-значення	0,811	0,028	0,000	0,000	0,000

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

Табл. 3. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за індексом Бартел до та після лікування					
Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	27,38 (3,27)	31,25 (4,07)	35,32 (2,39)	40,29 (3,27)	50,49 (3,64)
II група	27,12 (3,09)	31,53 (3,13)	35,51 (2,31)	39,18 (2,49)	49,92 (2,96)
III група	27,21 (3,02)	31,07 (3,61)	35,37 (2,34)	39,80 (2,77)	49,90 (3,14)
IV група	27,23 (3,02)	28,61 (4,05)	31,61 (4,46)	32,46 (4,47)	37,38 (6,18)
F-значення	0,001	3,362	11,908	35,299	76,132
P-значення	1,000	0,020	0,000	0,000	0,000

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

Дані обстежень

За результатами обстежень хворих, суттєвих клінічних відхилень не було. Після двох тижнів лікування у деяких випадках спостерігалось підвищення активності аланінаміно-трансферази (у 4 пацієнтів групи агомелатину, 3 — сертраліну та 3 — есциталопраму). Дані ЕКГ на тлі використання агомелатину були в нормі. У 2 пацієнтів на терапії сертраліном та у 3 — есциталопрамом було зареєстровано синусову тахікардію. Найвищу частоту старечої ПІД було виявлено у пацієнтів з ураженням правої півкулі мозку, особливо правої лобової частки (Karaikos et al., 2012).

Обговорення

Це перше дослідження, в якому порівнювали ефективність антидепресантів із різними механізмами дії при лікуванні сенільної ПІД. Результати продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували агомелатин, есциталопрам та сертралін, мало місце зниження балів за HAM-D, NIHSS і підвищення показників за індексом Бартел порівняно з контрольною групою, без суттєвої різниці між групами лікування. При оцінюванні безпеки було виявлено, що всі три препарати не впливали на нормальне функціонування інших органів. Лабораторні обстеження показали, що несприятливі ефекти були легкими в усіх трьох групах, і пацієнти загалом добре переносили лікування. Таким чином, всі три препарати виявилися ефективними й безпечними для терапії старечої ПІД. Агомелатин, сертралін та есциталопрам — препарати, які мають антидепресивну дію за рахунок блокування зворотного захоплення 5-НТ пресинаптичною мембраною та підвищення його вмісту в синаптичній щілині (Davidson, Zhang, 2008). Агомелатин — мультимодальний антидепресант, що чинить непрямий дофамінергічний ефект завдяки мелатонергічним і частковим антисеротонінергічним властивостям (San, Arganz, 2008; Thome, Fole, 2015). Він діє як потужний агоніст MT₁/MT₂-рецепторів і антагоніст 5-HT_{2C}-рецепторів, завдяки чому може позитивно впливати на цикл сну/неспанья та відновлювати порушені біоритми (Kasper, Hamon, 2009; Harmer, 2008). Препарат добре переноситься в дозі 25-50 мг/добу (Goodwin et al., 2009).

Висновки

Стареча ПІД є одним із ключових факторів, що пов'язані з високим рівнем інвалідизації та смертності серед осіб, що перенесли інсульт (Kristine Stage Pedersen et al., 2020; Flachs, 2015). Тож важливо виявляти та лікувати сенільну ПІД на ранній стадії (McKevitt et al., 2011). Результати дослідження X.-W. Yao et al. (2021) показали значне поліпшення (за показниками всіх застосованих шкал) стану хворих на ПІД, які отримували антидепресивну терапію агомелатином, сертраліном або есциталопрамом. На тлі швидкого настання позитивного ефекту продемонстровано значний потенціал препаратів щодо зменшення проявів старечої депресії після інсульту й неврологічного дефіциту, а також відновлення якості життя та соціального функціонування пацієнтів (Rabi-Zikic et al., 2020). Крім того, було відзначено переваги цих лікарських засобів для терапії старечої ПІД завдяки сприятливим характеристикам безпеки (Lee et al., 2020). Таким чином, проведене дослідження заповнює прогалини у знаннях щодо ефективності й безпеки агомелатину, есциталопраму та сертраліну в лікуванні сенільної депресії після інсульту. Завдяки різним механізмам дії препаратів клініцисти можуть обирати оптимальну стратегію терапії залежно від індивідуальних характеристик хворих, що особливо важливо для пацієнтів старших вікових категорій.

Підготувала **Олена Коробка**

Мама
заговорить?

Бабуся
підє на
гойдалки?



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.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

М.А. Трищинська, д. мед. н., професорка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Відгалений період ішемічного інсульту: сучасні можливості захисту нейроваскулярного юніту

Серед усіх неврологічних захворювань у дорослому віці інсульт посідає перше місце за частотою та інвалідизувальними наслідками. Після ішемічної хвороби серця інсульт є другою найпоширенішою причиною смерті у всьому світі, забиваючи більш ніж 5 млн життів на рік. Основною метою терапії пацієнтів з інсультом є не лише запобігання повторному епізоду, але й нівелювання наявного неврологічного дефіциту. У цьому аспекті нейропротектори відіграють вирішальну роль.

До інфаркту головного мозку переважно призводять такі патофізіологічні процеси: припинення постачання кисню і глюкози, що є вторинним відносно оклюзії судини, внаслідок чого відбувається масив змін клітинного метаболізму в результаті колапсу процесів енергогенерації з пошкодженням клітинних мембран. Потенційне терапевтичне значення має те, що деякі клітинні процеси, які призводять до загибелі нейронів, не є незворотними. Їх можливо зупинити шляхом раннього втручання чи відновлення кровотоку, або ж запобігання припливу кальцію у клітину.

На ранній стадії терапією вибору є тромболісис із введенням тканинного активатора плазміногену, що сприяє значному поліпшенню результатів (Kirkman et al., 2014). На жаль, часове вікно у 4,5 год є його обмеженням. Також може бути застосовано тромбекстракцію. Стратегії вторинної профілактики поширюються на артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, фібриляцію передсердь, цукровий діабет, тютюнопаління, гіперліпемію, а також включають приймання антитромбоцитарних препаратів або антикоагулянтів, статинів.

У контексті поточної терапії пацієнтів з інсультом, метою якої є також нівелювання неврологічного дефіциту, нейропротектори мають важливе значення. Саме тому останнім часом нейрорепаративна стратегія базується на тому, що церебральна пластичність і неврологічне відновлення можна стимулювати під час гострого (до 7 днів) та підгострого (728 днів) періодів ішемічного інсульту. Нейрорепаративні процеси включають нейрогенез, ангіогенез і синаптичну пластичність, які сприяють функціональному поліпшенню після інсульту (Gopurappilly et al., 2011).

Після церебральної ішемії відбувається складний каскад біохімічних подій, що кінець кінцем призводить до загибелі нейронів. Потенційні цілі фармакологічної протекції та репарації включають запобігання вивільненню глутамату й активації рецепторів, збільшенню вмісту кальцію у клітині, мітохондріальній дисфункції, активації багатьох внутрішньоклітинних ферментів, продукції вільних радикалів / оксиду азоту, апоптозу й запаленню (Qiao et al., 2015).

Є істотні докази того, що вільні радикали продукуються в мозку під час ішемії, крововиливу та впродовж реперфузії. Тому видалення вільних радикалів — життєзберігаючий підхід до нейропротекції. Сполуки із властивостями інактивації вільних радикалів (NXY-059, ебселен, едаравон) були вивчені в експериментальних моделях інсульту і клінічно оцінені як нейропротектори (Diener et al., 2008; Shuaib et al., 2007).

Дію едаравону при гострому ішемічному інсульті досліджували як в експериментах на тваринах (Wu et al., 2014), так і у клінічних умовах — на підставі нейропротекторної дії на нервові структури на тлі ішемії. Препарат більш як 10 років використовується у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Японії (Wu et al., 2014). Рекombінантний тканинний активатор плазміногену в поєднанні з едаравоном поліпшує функціональний прогноз в осіб з інсультом, що розширює діапазон його застосування для терапії таких хворих (Takenaka et al., 2014).

Нервово-судинна одиниця як мішень фармакологічної нейрорепарації

Останні дані підтверджують, що складові елементи нервово-судинної одиниці (NVU) по-різному реагують на ішемію (Lyden et al., 2018). NVU складається із кількох клітинних елементів, як-то нейрони, астроцити,

ендотеліальні клітини, перицити, олігодендроцити та мікроглія, що взаємодіють із кров'ю та клітинами периферичного імунітету. Найуразливішими є нейрони, за ними йдуть астроцити, а потім — ендотеліальні клітини (Mordecai et al., 1991; Collins et al., 1989).

Вважалося, що ця ієрархія уразливості впливає з відносних відстаней від клітин кожного типу до джерел мікроциркуляції (Mabuchi et al., 2005). Регіональні відмінності ексайтотоксичності також зумовлюють селективну вразливість та полягають у співвідношенні / відносній щільності ексайтотоксичного глутамату та інгібувальних γ -аміномаслянокислотно (ГАМК-)ергічних синапсів (Mordecai et al., 1991).

Нещодавно цю фундаментальну концепцію було оновлено. Найбільшу вразливість до нестачі кисню і глюкози виявили нейрони, найменшу — астроцити, проміжним був показник для перицитів та ендотеліальних клітин. Термін «церебропротекція» охоплює захист кожного елемента NVU, як-от (Lyden et al., 2021):

- нейропротекція — збереження нейронів;
- васкулопротекція — збереження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та зменшення витоку з судин *in vivo* або збереження ендотеліальних клітин і перицитів у культурі клітин;
- гліопротекція — збереження астроцитів, олігодендроцитів.

На додаток до диференційної вразливості у кількох дослідженнях показано, що нейрони сигналізують астроцитам про допомогу для себе та сусідніх нейронів під час травми (Xing et al., 2017; Wang et al., 2020; Pitt et al., 2017). Іншими словами, слід уникнути терміну «нейропротекція», коли дослідник прагне продемонструвати загальноклітинний захист мозку.

Таким чином, майбутнє лікування ішемічного інсульту може бути спрямоване на NVU за допомогою плейотропних агентів, що діють у кількох точках ішемічного каскаду та в різний час (Lyden et al., 2021).

Роль сучасних фармакологічних засобів у неврології та рання реабілітація при гострому ішемічному інсульті

З огляду на наявність прогресування нейродегенеративних і гострих вогнищевих уражень нервової системи, в основі яких лежить активація активних форм кисню та перекисного окиснення ліпідів, одним із найперспективніших новітніх фармакологічних засобів в арсеналі сучасного лікаря є едаравон — низькомолекулярний препарат, який функціонує як поглинач вільних радикалів.

Згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602, рання реабілітація — це комплекс втручань, спрямованих на профілактику ускладнень та ранню вертикалізацію і мобілізацію пацієнта. Період ранньої реабілітації починається з перших днів захворювання і триває шість подальших місяців. Заходи реабілітаційної програми мають бути спрямовані на профілактику розвитку ускладнень, повноцінне відновлення порушеної рухової активності та втрачених навичок самообслуговування для запобігання інвалідності або зменшення її ступеня, а також скорочення строків непрацездатності.

Особливості відновлення функціонування кінцівок: вплив едаравону на атрофію м'язів та локомоторну функцію

Загальновідомою є проблема підвищення ризику розвитку атрофії м'язів у пацієнтів, які перенесли інсульт із тяжким паралічем ніг та прикуті до ліжка



М.А. Трищинська

у гострій і підгострій фазі. Наявні дані вказують на те, що оксидативний стрес відіграє важливу роль у механізмі атрофії м'язів. Саме тому метою дослідження Н. Naritomi et al. (2010) було визначити, чи запобігає тривале приймання поглиначів вільних радикалів едаравону прогресуванню атрофії дисфункціональних м'язів після гострого інсульту та чи поліпшується локомоторна функція нижніх кінцівок у хронічній фазі.

Рандомізоване контрольоване пілотне дослідження було проведене в 19 центрах лікування гострого інсульту та реабілітації в Японії. Загалом 47 пацієнтів з ішемічним інсультом із принаймні моторною слабкістю ніг, яких госпіталізували протягом 24 год від початку події, були випадковим чином розподілені для отримання безперервної внутрішньовенної інфузії едаравону по 30 мг двічі на день протягом 3 або 10-14 днів у групі коротко- та довгострокової терапії відповідно.

Тримісячне спостереження завершив 41 хворий (21 у групі короткострокової терапії та 20 — довгострокової). На вихідному рівні не було суттєвої різниці у тяжкості інсульту або ступені парезу нижніх кінцівок між двома групами лікування. Ступінь атрофії дисфункціональних м'язів та частота порушення ходи через три тижні після початку інсульту також були подібними в обох групах. Однак через три місяці від початку інсульту атрофія м'язів нижніх кінцівок із та без парезу була значно менш вираженою у групі тривалого, ніж короткочасного лікування ($3,6 \pm 5,9\%$ та $1,5 \pm 6,0\%$ vs $8,3 \pm 5,2\%$ та $5,7 \pm 6,4\%$; $p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно). Крім того, максимальна швидкість ходьби на відстань 10 м була значно більшою у групі довго-, ніж короткострокової терапії (98 ± 67 vs 54 ± 55 см/с відповідно; $p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із гострим інсультом унаслідок лікування едаравоном протягом 14 днів відбулося суттєвіше досягнення сприятливих результатів, ніж за короткочасного лікування, зокрема:

- зменшення прогресування атрофії дисфункціональних м'язів;
- поліпшення локомоторної функції нижніх кінцівок.

Отримані дані свідчать про те, що ефективність терапії інсульту може бути підвищено за допомогою тривалого застосування едаравону, який чинить міопротекторний ефект, поліпшуючи функціональний результат у хронічній фазі (Naritomi et al., 2010).

Комунікативні розлади

Афазія — це набутий змішаний розлад мовлення, який характеризується втратою здатності говорити та/або розуміти мову і спостерігається при збереженні інших когнітивних здібностей без змін або супроводжується когнітивною дисфункцією. Афазія впливає на можливість спілкування, спосіб життя, особистість пацієнта та ефективність реабілітаційного процесу загалом (МОЗ, 2012).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Постінсультна афазія є одним із найбільш руйнівних когнітивних порушень після інсульту. Як відомо, афазія зустрічається у 15-42% пацієнтів із гострим інсультом (Kadojic et al., 2012; Ryglewicz et al., 2000).

Постінсультна афазія асоційована із такими аспектами, як:

- поганий прогноз і летальний результат (Bersano et al., 2009; Di Carlo et al., 2003);
- довше перебування у стаціонарі (Bersano et al., 2009; Guyomard et al., 2009);
- збільшення використання реабілітаційних послуг (Dickey et al., 2010);
- низька якість життя (Bullier et al., 2020);
- підвищення витрат на охорону здоров'я (Ellis et al., 2012).

З метою уточнення терапевтичного підходу за розвитку післяінсультної афазії 2019 р. у 32 медцентрах 16 провінцій/муніципалітетів Китаю було проведено опитування лікарів-кураторів (n=236) із відділень неврології та нейрореабілітації/реабілітації. За результатами, більшість клініцистів використовували комбінацію медикаментозного та немедикаментозного лікування (94,6%); найпоширенішими препаратами були нейрогенератори / церебральні активатори (88,3%) та засоби для терапії деменції (84,7%). Серед останніх частіше застосовували мемантин (50%), донепезил (20%), препарат гінго білоба (10%) і ривастигмін (10%), а з-поміж нейрогенераторів / церебральних активаторів — бутилфталід (50%), едаравон (30%) і німодипін (10%). Вибір конкретного препарату здійснювали на основі даних щодо зменшення проявів афазії (93,9%), положень рекомендацій/консенсусу (88,8%), механізму дії (87,8%), безпеки препарату (81,8%) та умов медичного страхування (50,5%). Немедикаментозне лікування включало заняття з логопедом (95,4%), когнітивний тренінг (82,1%), сімейну терапію (73,0%), голковколювання/прижигання (39,8%), комп'ютерну терапію (31,1%).

Таким чином, опитування показало, що більшість лікарів використовували комбінацію методів фармакологічної та нефармакологічної терапії. Найчастіше призначали бутилфталід, едаравон і мемантин, що ґрунтувалося на результатах наочної клінічної ефективності зазначених ліків. Шість місяців після інсульту розглядали як період спонтанного відновлення мови, тож більшість лікарів пропонували застосування післяінсультної афазії тривалістю ≥ 6 місяців (Zhou et al., 2021).

Розлади ковтання

Розлади ковтання (дисфагія) діагностують у 40% осіб з інсультом. Всі пацієнти із порушенням ковтання тривалістю більш ніж один тиждень мають проходити програму ротоглоткової реабілітації ковтання, яка включає відновлювальні вправи та електростимуляцію для м'язів ротоглотки. Особливу увагу необхідно приділяти корекційній дієті (густота їжі) (МОЗ, 2012).

Натепер бракує даних досліджень щодо впливу едаравону на дисфагію, однак є докази ефективності препарату для поліпшення здатності ковтати у хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС).

У дослідженні III фази MCI186-19 було продемонстровано сприятливий вплив едаравону щодо зменшення втрат фізичних функцій порівняно із плацебо за переглянутою шкалою загальної оцінки функцій при БАС (ALSFRS-R). Тривала терапія едаравоном супроводжувалася значущим відстроченням переходу оцінки 4-3 бали на початковому рівні до ≤ 2 для пунктів «ковтання» порівняно із плацебо (у 62,7 і 79,20% пацієнтів відповідно; $p=0,04$) та «приймання їжі» (у 37,3 і 54,7% відповідно; $p=0,032$). Спостерігалось також відстрочення погіршення показників за доменом ALSAQ-40, що відповідає якості щоденного життя / незалежності, прийманню їжі та пиття.

Отже, терапія едаравоном сприяє збереженню значених фізичних функцій та поліпшенню якості життя пацієнтів із БАС (Brooks et al., 2021).

Когнітивні розлади

Когнітивні порушення та деменція часто спостерігаються після інсульту (впродовж перших 12 місяців). Когнітивні розлади різної тяжкості наявні приблизно

у двох третин пацієнтів, та у третині випадків вони досягають ступеня деменції. Судинна деменція є другим за частотою типом деменції (після хвороби Альцгеймера [ХА]), а поєднання нейродегенеративних та судинних уражень мозку — найпоширеніша причина когнітивних розладів у літніх осіб.

Когнітивна реабілітація має бути спрямована на відновлення або компенсацію втрачених чи знижених когнітивних функцій із метою поліпшення адаптації та відновлення самостійності у більшій частині пацієнтів. Лікування когнітивних порушень здійснюється відповідно до медико-технологічних документів (МОЗ, 2012).

Нейропротекторна роль едаравону при порушенні пам'яті у пацієнтів із судинною деменцією

Церебральну ішемію визнано фактором ризику розвитку судинної деменції, який значно корелює зі збільшенням продукції вільних радикалів. Зростання концентрації малонового діальдегіду спостерігалось у зразках крові пацієнтів із судинною деменцією порівняно з особами групи контролю відповідного віку (Casado, 2018). Крім того, було показано, що рівні маркерів оксидативного пошкодження ДНК, таких як 8-оксо-2'-дезоксигуанозин і 8-оксогуанін, підвищені у спинномозковій рідині та сечі суб'єктів із судинною деменцією (Gackowski et al., 2008).

Отже, дані порівняльних досліджень, в межах яких визначають вміст маркерів оксидативного стресу та низки ферментних і неферментних антиоксидантів, вказують на критичну роль активних форм кисню у патології судинної деменції. Саме тому блокування оксидативного стресу може бути потенційно корисним для пацієнтів із судинною деменцією.

Едаравон вперше був використаний як поглинач вільних радикалів, і у клінічних умовах спостерігався його нейропротекторний вплив при ішемічному інсульті (Yoshida et al., 2006). У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що препарат:

- зменшує оксидативний стрес (Zhang et al., 2005);
- забезпечує захист NVU (Xi et al., 2007; Lee et al., 2010);
- сприяє зменшенню активації мікроглії після ішемічного стресу (Banno et al., 2005).

Додатково було висунуте припущення, що едаравон може деактивувати гідроксильні радикали і пероксинітрид та чинити пригнічувальну дію на водо-/ліпідорозчинні пероксильні радикали (Watanabe et al., 1994). Тобто цій сполуці, як і водо-/ліпідорозчинним вітамінам-антиоксидантам, притаманний широкий спектр антиоксидантних ефектів щодо активних форм кисню (Xi et al., 2007).

В іншому дослідженні було виявлено антиоксидантну та протизапальну дію едаравону при післяопераційній когнітивній дисфункції, спричиненій хірургічним втручанням та введенням ліпополісахаридів (Wang et al., 2016). Своєю чергою за даними X. Li et al. (2017), тривале лікування едаравоном сприяло відновленню активності супероксиддисмутази і зниженню рівнів малонового діальдегіду, лактатдегідрогенази й вільних форм кисню у шурів із судинною деменцією. Ці висновки додатково підтвердили особливу нейропротекторну роль едаравону при церебральній ішемії та пов'язаних із нею розладах, спричинених дефіцитом пам'яті. Однак церебральна перфузія після лікування едаравоном не відновилася; це може вказувати на те, що сприятливий ефект препарату полягає у прямій дії на гіпокамп.

Синапси та втрата синаптичних білків відіграють важливу роль у деменціях альцгеймерівського типу, а також тих, що не асоційовані з ХА, які виникають незалежно від утворення бляшок β -амілоїду (А β). Повідомлялося про значне зниження рівня пресинаптичних білків (зокрема SNAP-25) у скроневій корі пацієнтів із судинною деменцією (Sinclair et al., 2015). У дослідженні X. Li et al. (2017) встановлено, що вміст NR2A/B, PSD95, PSD93 і фосфорильованого CREB було знижено у шурів із судинною деменцією, що свідчить про втрату цих синаптичних білків.

Відомо, що NMDA-рецептори є домінуючими постсинаптичними глутаматними рецепторами, які опосередковують синаптичну пластичність, а PSD93 і PSD95 — ключові компоненти постсинаптичної мембрани. Вважається, що фосфорильовання pAb-білка, що зв'язує елемент відповіді cAMP (p-CREB) на Ser133, має вирішальне значення для процесу пам'яті. Як було показано, едаравон збільшує

активність Akt, який своєю чергою здатний підвищити рівень фосфорильовання CREB на сайті Ser133 (Altarejos et al., 2011). Саме тому активація Akt може відігравати важливу роль у захисті синаптичних білків шляхом лікування едаравоном може приводити до збереження синаптичної функції у шурів із судинною деменцією і полегшення дефіциту пам'яті.

Таким чином, наведені дані свідчать, що лікування едаравоном сприяє зменшенню порушень пам'яті, пригнічує оксидативний стрес і відновлює вміст синаптичних білків.

К.Н. Alzoubi et al. (2019) досліджували захисну дію едаравону на порушення пам'яті, спричинене хронічним недосипанням. Як відомо, сон відіграє важливу роль у підтриманні нормального функціонування організму, тоді як нестача сну негативно впливає на когнітивну сферу.

Когнітивні дефекти, головним чином порушення пам'яті внаслідок недосипання, були пов'язані з підвищенням рівня оксидативного стресу, зокрема у гіпокампі. Едаравон є потужним поглиначем вільних радикалів з антиоксидантною дією. Здатність едаравону запобігати розвитку когнітивних порушень, спричинених нестачею сну, було перевірено на щурах із депривацією сну. Препарат вводили внутрішньочеревинно протягом чотирьох тижнів.

Для оцінювання ефективності едаравону щодо запобігання порушенню пам'яті, спричиненому позбавленням сну, застосовували тестування когнітивних функцій. Додатково було досліджено роль антиоксидантних біомаркерів — активність глутатіонпероксидази і каталази, вміст глутатіону (GSH), окисненого глутатіону (GSSG) та співвідношення GSH/GSSG. Результати показали, що нестача сну погіршує як короточасну, так і довготривалу пам'ять, а введення едаравону запобігає цим наслідкам. Окрім того, терапія едаравоном сприяла зменшенню співвідношення GSH/GSSG і нормалізації рівня GSSG.

Отже, було продемонстровано захисний ефект едаравону стосовно когнітивних функцій при депривації сну, зумовлений його здатністю нормалізувати механізми, що пов'язані з оксидантним балансом (Alzoubi et al., 2019). Оскільки перебіг депресії часто супроводжується порушеннями сну, терапія едаравоном потенційно може сприяти поліпшенню когнітивних функцій у таких пацієнтів.

ХА є одним із найбільш руйнівних захворювань, які вражають літніх осіб. Накопичення А β і подальші патологічні явища, як-от оксидативний стрес, відіграють вирішальну роль у патогенезі захворювання. Натепер не існує ефективного препарату чи терапії для запобігання або припинення прогресуванню когнітивних дисфункцій при ХА через складні механізми її розвитку. Уроки невдалих клінічних випробувань свідчать, що для зупинки прогресування ХА необхідно орієнтуватися на кілька ключових шляхів патогенезу захворювання.

Sh.-Sh. Jiao et al. (2015) продемонстрували, що поглинач вільних радикалів едаравон, який застосовується для лікування гострого ішемічного інсульту, має також потужну здатність пригнічувати агрегацію А β та послаблювати індуковане А β окиснення. При внутрішньочеревинному введенні мишам лінії APP^{swe}/PS1 як до, так після початку депонування А β препарат сприяв істотному зниженню інтенсивності цього процесу, зменшенню наслідків оксидативного стресу, послабленню подальших проявів патології (як-от гіперфосфорильовання τ -білка, активація глії, нейрозапалення, загибель нейронів, синаптична дисфункція) та коменсації поведінкового дефіциту. Пероральне введення едаравону також зменшувало прояви ХА-подібних патологій та дефіцит пам'яті у мишей.

Відповідно, науковці дійшли висновку, що едаравон є перспективним терапевтичним агентом для лікування ХА, оскільки впливає на кілька ключових шляхів патогенезу цього захворювання (Jiao et al., 2015).

Застосування едаравону для зменшення тяжкості депресії в пацієнтів із симптоматичним внутрішньочерепним стенозом у постінсультному періоді

Депресія виявляється у 33% пацієнтів після перенесеного інсульту. Предикторами післяінсультної депресії у процесі реабілітації є погіршення фізичного дефіциту, когнітивні порушення і зростання тяжкості інсульту.

Корекція емоційних і тривожних розладів позитивно впливає на подальший процес реабілітації (МОЗ, 2012).

Метою дослідження Z. Kong et al. (2020) було вивчення впливу едаравону на зменшення проявів депресії в осіб із симптомами внутрішньочерепного стенозу артерій, які отримували традиційне або експериментальне лікування (традиційну терапію + внутрішньовенну інфузію едаравону по 30 мг двічі на день 14 днів).

Неврологічне функціональне відновлення визначали за показниками модифікованої шкали Ренкіна (mRS) та шкали тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Для оцінки загальних психологічних змін використовували контрольний список симптомів (SCL-90), частоти постінсультної депресії – шкалу Гамільтона (HAM-D).

На початку дослідження не було суттєвої клінічної різниці між експериментальною та контрольною групами за балами mRS ($3,7 \pm 0,3$ і $3,6 \pm 0,2$ відповідно; $p=0,067$) та NIHSS ($15,9 \pm 2,5$ і $15,6 \pm 2,2$ відповідно; $p=0,089$).

Після лікування спостерігалось значне відновлення неврологічної функції в обох групах; однак бали неврологічних функцій в експериментальній групі вірогідно відрізнялися від таких у контрольній: за mRS ($2,0 \pm 0,2$ і $2,8 \pm 0,3$ відповідно; $p=0,003$) та NIHSS ($9,6 \pm 1,5$ і $12,2 \pm 2,6$ відповідно; $p=0,005$). Показники згідно з SCL-90 в експериментальній та контрольній групах на вихідному рівні значущо не відрізнялися ($79,92 \pm 11,23$ і $80,90 \pm 10,92$ бала відповідно, $p>0,05$). Своєю чергою наприкінці дослідження спостерігалися значущі відмінності на користь експериментальної групи ($67,68 \pm 10,12$ і $68,92 \pm 9,68$ бала відповідно, $p<0,05$).

Для подальшого вивчення впливу двох методів лікування на психологічні зміни у пацієнтів за шкалою депресії HAM-D визначали частоту легкої, помірної та тяжкої депресії в експериментальній і контрольній групах, яка становила 32,14; 26,79; 17,86% та 35,71; 23,22; 16,07% відповідно ($p>0,05$ для всіх значень). Після лікування мали місце достовірні відмінності щодо частоти депресії зі зменшенням її виразності в експериментальній групі порівняно з контрольною: 46,43; 23,21; 5,36% та 30,95; 33,33; 7,14% відповідно ($p<0,05$ для всіх значень).

Таким чином, терапія едаравоном сприяла значущому поліпшенню показників за mRS, NIHSS, SCL-90 і HAM-D порівняно із групою контролю. В експериментальній групі після лікування значно знизилася частота й тяжкість постінсультних депресій. Окрім того, едаравон суттєво поліпшував клінічну ефективність імплантації стенту при терапії стенозу внутрішньочерепної артерії (Kong et al., 2020).

Профілактика інсульту

Хвороба дрібних судин: мультимодальний вплив на ланки патогенезу

Церебральна хвороба дрібних судин (ХДС) – це термін, який об'єднує патологічні процеси впливу на паренхімальний кровообіг мозку (переважно в артеріолах, капілярах і венулах) (Bullmore, Sporns, 2012). ХДС значно і хронічно погіршує здатність церебральних судин задовольняти потреби нервових структур у забезпеченні кров'ю та поживними речовинами.

У малих артеріолах ХДС проявляється у вигляді виразної дисфункції м'язів судинної оболонки, ліпогіалінозу, ремоделювання судинної стінки та відкладання фіброзного матеріалу, потовщення базальної мембрани й розширення перисудинних просторів. Додатково можуть мати місце порушення ГЕБ, що призводить до набряку, та венозний колагеноз (Taheri et al., 2011; Moody et al., 1995).

Слід зазначити, що описані зміни мікроваскулярної системи головного мозку спричиняють зниження церебральної перфузії, хронічну гіпоперфузію та втрату адаптивних реакцій (авторегуляції та нервово-судинного зв'язку). В результаті здатність адекватно забезпечувати мозок необхідними поживними речовинами значно порушується, що призводить до розвитку інсульту (20–30% усіх випадків), ушкодження мозку, зниження когнітивних здібностей і деменції (близько 45% випадків) (Pantoni, 2010; Gorelick et al., 2011).

J.M. Wardlaw et al. (2013) детально описали зміни, які відбуваються в мозку під час спорадичної ХДС: лакунарні інфаркти / крововиливи, гіперінтенсивність

білої речовини, розширення периваскулярних просторів та атрофію мозку.

Церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) – поширена форма церебральної ХДС, що характеризується відкладенням Аβ у стінках церебральних лептоменінгеальних і паренхіматозних артерій та артеріол. ЦАА є частою знахідкою при розтині літніх осіб (10–30%) та хворих на деменцію (50–80%), а також нерідко визнається причиною геморагічного інсульту, когнітивних порушень і деменції (Jellinger, Attems, 2010; Gorelick et al., 2011). Крім того, ЦАА пов'язана з високою поширеністю гіперінтенсивності білої речовини і кіркових мікроінфарктів, які, ймовірно, мають ішемічне походження (van Horssen et al., 2005; De Reuck et al., 2011).

Незважаючи на те, що ХДС чинить руйнівний вплив на мозок, конкретні фармакологічні стратегії для профілактики або лікування церебральної ХДС на сьогодні відсутні. Первинна і вторинна профілактика є найдоступнішою можливістю. У цьому ракурсі переваги зниження артеріального тиску за допомогою антигіпертензивних засобів очевидні для зменшення ймовірності інсульту. Дійсно, у дослідженні SHEP контроль артеріального тиску гіпотензивними засобами сприяв зниженню частоти як геморагічного, так і ішемічного інсультів, включно з лакунарними (Perry et al., 2000). До того ж антигіпертензивна терапія корисна для вторинної профілактики підкіркових інсультів у пацієнтів із лакунарним інфарктом та знижує ризик внутрішньочерепного крововиливу (Benavente et al., 2013).

Потенційні профілактичні та лікувальні стратегії артеріопатії при ХДС можуть включати такі, що націлені на ендотелій великих/дрібних судин головного мозку та ГЕБ (Bath, Wardlaw, 2015; Poggesi et al., 2015).

Контроль судинних факторів ризику (таких як гіпертонія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет) є важливою первинною та вторинною профілактичною стратегією для церебральної ХДС. Було показано, що три з найефективніших класів лікарських засобів для зменшення судинних факторів ризику пригнічують НАДФН-оксидазу, що потенційно знижує оксидативний стрес. До них належать інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II 1-го типу і статини. Як встановлено, ангіотензин II підвищує активність НАДФН-оксидази. Інгібітори АПФ гальмують процес перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, тоді як антагоністи рецепторів ангіотензину блокують опосередковані рецепторні ефекти ангіотензину II. Таким чином, обидва терапевтичні підходи, ймовірно, сприяють зниженню рівня вільних форм кисню в умовах оксидативного стресу, запобігаючи активації НАДФН-оксидази ангіотензином II.

Статини переважно використовують для зменшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності. До того ж добре відомо, що вони чинять прямий захисний вплив на судини шляхом поліпшення біодоступності NO та отже – ендотеліальної функції (Tanaka et al., 2007; Pretnar-Oblak et al., 2008; Tong et al., 2009).

Посилення метаболізації супероксидного радикалу ферментом супероксиддисмутазою може бути ефективним способом зупинки пошкодження судин активними формами кисню. Було показано терапевтичну користь ебселену (міметик глутатіонпероксидази, поглинач оксиданту пероксинітрит й інгібітор оксидази НАДФН) та едаравону (поглинач O_2) для лікування інсульту (Allen, Bayraktutan, 2009).

Невелике клінічне дослідження показало, що додавання до терапії вітаміну Е зменшує ризик розвитку уражень білої речовини (Gopalan et al., 2014). Крім того, було продемонстровано, що приймання природних антиоксидантів – вітаміну Е і L-карнітину – корисне при когнітивних порушеннях, виявлених у моделях гризунів із ХДС (Murad et al., 2014; Ueno et al., 2015). Визнається, що надфізіологічні концентрації вітамінів С і Е необхідні для конкурування з реакцією супероксидного радикалу і NO (Drummond et al., 2011; De Silva et al., 2016).

Едаравон як універсальний засіб протекції та реабілітації

Як було зазначено, едаравон застосовується у Китаї для лікування післяінсультної афазії, чинить міопротекторні ефекти, при тривалішому застосуванні – поліпшує

локомоторні функції, сприяє зниженню рівня постінсультної депресії, діє як нейропротектор у пацієнтів із судинною деменцією в постінсультному періоді тощо.

Едаравону притаманна ендотеліопротекторна дія, що сприяє зменшенню мікроциркуляторних ушкоджень і запобігає посиленню ішемії. Вона реалізується через такі механізми:

1. Послаблення експресії запальних цитокінів і хемокинів, зокрема фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну 6 (Kono et al., 2003).

2. Зменшення активності металопротеїназ та ушкоджувальної дії вільних радикалів (Watanabe et al., 2008; Sheng et al., 2015).

3. Гальмування перекисного окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних і ліпідних пероксильних радикалів, які ініціюють утворення ланцюга (Watanabe et al., 2018).

4. Зменшення адгезії клітин (нейтрофілів, фібробластів) на ендотелії (Li et al., 2015).

5. Запобігання агрегації тромбоцитів (Sheng et al., 2015).

До того ж едаравон чинить нейротрофічний ефект – його введення експресує фактор росту нервів, що відіграє істотну роль у зростанні та виживанні нейронів (Yoshida et al., 2011). Терапія едаравоном також сприяє активації ферментів SOD, каталази, глутатіонпероксидази, забезпечує вищий рівень ендогенного антиоксидантного захисту мозку, зменшує пошкодження та апоптоз нейронів, покращує неврологічні результати (Мороз і співавт., 2021; Alzoubi et al., 2019; Zhou et al., 2021; Brooks et al., 2021; Chen et al., 2020). Едаравон пригнічує оксидативну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності, які займають важливе місце в адгезії моноцитів до клітин ендотелію на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу, шляхом пригнічення експресії хемокину MCP-1 та молекул адгезії VCAM-1/ICAM-1, тобто негативно регулює ендотеліальне запалення (Li et al., 2015).

Едаравон чинить нейропротекторну дію, пригнічуючи пошкодження ендотелію та нейронів в умовах ішемії мозку. Він сприяє збільшенню вмісту ендотеліальної NO-синтази (корисної для порятунку від ішемічного інсульту) та знижує рівень нейрональної/індуцибельної NO-синтаз (що є шкідливими). Постреперфузійний набряк мозку та геморагія, спричинені тромболітичною терапією, можуть бути зменшені шляхом попереднього лікування едаравоном. Підвищена продукція супероксиду й NO в мозку після реперфузії та супутній сплеск продукції вільних радикалів кисню зі збільшенням вмісту NO під час рециркуляції зумовлюють утворення пероксинітриту – суперпотужного радикала. Едаравон, який пригнічує окиснення та посилює синтез NO внаслідок збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази, сприяє збереженню мозкового кровотоку без утворення пероксинітритів під час реперфузії (Yoshida et al., 2011).

Клінічний досвід застосування едаравону свідчить, що цей препарат має широке терапевтичне часове вікно. Комбіноване лікування (тромболітик + едаравон) запобігає розвитку набряку мозку, зменшує смертність від інсульту та поліпшує відновлення після неврологічного дефіциту в пацієнтів з інсультом. Едаравон може бути розглянутий для застосування в ранньому періоді реабілітації (через три місяці після події) 14-денним курсом по 30 мг двічі на добу.

Окрім того, завдяки плейотропним механізмам дії едаравон чинить протекторний ефект на нейроваскулярну одиницю. Експериментальні дані свідчать, що препарат значно зменшував спричинену оксидативним стресом загибель як нейронів, так і астроцитів (Lee et al., 2010). Додаткова терапія едаравоном при інсульті знижувала наслідки оксидативного пошкодження внаслідок дії тканинного активатора плазміногену, захищаючи зовнішні шари ГЕБ (*in vivo*) та міжклітинні з'єднання (*in vitro*) (Lukic-Panin et al., 2010).

Потужну нейропротекторну дію едаравону в умовах ішемії головного мозку було підтверджено методами нейровізуалізації *in vivo* та *ex vivo*, які продемонстрували зменшення об'ємів інфаркту мозку, пригнічення апоптотичних/автофагічних механізмів та захист нейроваскулярної одиниці (Liu et al., 2011).

Ключові аспекти ведення пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою

Транзиторна ішемічна атака (ТІА), особливо в гостру фазу, підвищує ризик інсульту: приблизно у чверті пацієнтів перед цією подією спостерігається ТІА. Отже, ТІА надає вузьке вікно можливостей щодо зниження довгострокових ризиків. Мета нової настанови Європейської організації з вивчення інсульту (ESO, 2021) – надати клініцистам основані на доказах рекомендації щодо розподілу пацієнтів із ТІА за пріоритетом надання допомоги, обстеження та вторинної профілактики, особливо в гострій фазі.

Останніми роками було досягнуто значних успіхів у веденні осіб із ТІА. Зокрема, поліпшено схеми лікування, як-то антитромботична та ліпідознижувальна терапія, методи нейровізуалізації та моделі розподілу/догляду за хворими.

У рутинній практиці пацієнти із підозрюваною/підтвердженою ТІА або малим інсультом зазвичай отримують допомогу в одних і тих самих установах/відділеннях. Високий ризик ішемії може бути виявлено шляхом візуалізації тканин мозку й екстра- та інтракраніальних судин, проте цей метод має обмеження.

Мета настанови – надати чіткі рекомендації медпрацівникам для прийняття клінічних рішень щодо дорослих осіб із підозрою на ТІА, а також стратегії обстеження та ведення пацієнтів для зниження ризику довгострокових порушень здоров'я. Зокрема, у документі приділено особливу увагу веденню хворих на ранніх етапах ТІА.

Методи

Рекомендації підготовлено згідно зі стандартною процедурою ESO за методологією GRADE (система оцінки, розробки й вивчення рекомендацій). Склад робочої групи затверджено радою з настанов і виконавчим комітетом ESO.

У настанові за основу прийняте визначення ТІА як гострої втрати церебральної або окулярної функції із симптомами, що тривають менш ніж 24 год та які, відповідно до результатів обстеження, ймовірно пов'язані з емболічними чи тромботичними судинними порушеннями.

ТІА високого ризику визначається на основі клінічних проявів, що спостерігаються одразу після події, та наявних ознак ризику раннього інсульту після ТІА, як-то:

- ≥ 4 бали за шкалою ABCD² для оцінки ризику інсульту в пацієнтів із ТІА на основі віку, артеріального тиску, клінічних симптомів, тривалості ТІА та наявності цукрового діабету;
- хвороба великих артерій, зокрема стеноз сонних або внутрішньочерепних артерій;
- слабкість або розлади мовлення, що тривають >5 хв;
- повторення симптомів.

Маркером високого ризику інсульту є наявність інфаркту мозку, виявлена під час візуалізації. ТІА низького ризику визначають відповідно до відсутності ознак високого ризику, а саме пошкодження тканин мозку за результатами дифузно-зваженої візуалізації, задокументованого стенозу іпсилатеральної церебральної артерії, серцевого джерела емболії, захворювань малих судин, а також за показником згідно зі шкалою ABCD² <4 балів.

Робоча група обрала вісім запитань за принципом PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – популяція, тип втручання, порівняння, результат) щодо ведення та лікування пацієнтів із ТІА. Рецидив ішемічного інсульту розглядався як головний результат. Для надання відповідей на запитання PICO було проведено систематичний пошук літератури (обсерваційні дослідження, клінічні випробування, метааналізи та систематичні огляди) в базах даних MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, COCHRANE.

Рекомендації формували згідно з наявними доказами. Якість даних та рівень рекомендацій характеризували за методологією GRADE. Для запитань PICO, щодо яких було неможливо сформулювати рекомендацію через недоступність даних, експерти робочої групи шляхом голосування формували консенсусну заяву.

Рекомендації та експертні консенсусні заяви Для організації, що надає послуги

Чи має для пацієнтів із підозрою на ТІА огляд спеціалістом з лікування інсульту впродовж 24 год після події переваги порівняно з таким через ≥ 24 год щодо зниження ризику повторних ТІА/інсульту?

Хворим на ТІА рекомендований огляд фахівцем із терапії інсульту протягом 24 год після появи симптомів, якщо порівнювати з таким через ≥ 24 год після виникнення симптомів (*якість доказів – низька, рівень рекомендації – сильний*).

Чи має для пацієнтів із підозрою на ТІА огляд спеціалістом з лікування інсульту в клініці, що спеціалізується на ТІА, впродовж 24 год переваги порівняно зі стандартною амбулаторною консультацією через ≥ 24 год?

Особам із ТІА пропонується огляд фахівцем у клініці, що спеціалізується на ТІА, протягом 24 год, якщо порівнювати зі стандартною амбулаторною консультацією через ≥ 24 год після ТІА (*якість доказів – низька, рівень рекомендації – слабкий*).

Чи має для пацієнтів із підозрою на ТІА високого ризику огляд спеціалістом з лікування інсульту в клініці, яка спеціалізується на ТІА, впродовж 24 год переваги щодо зниження ризику повторного інсульту порівняно з госпіталізацією до спеціалізованого інсультного відділення?

Для пацієнтів із підозрою на ТІА високого ризику, на думку 9 із 9 експертів, невідкладний огляд у клініці, що спеціалізується на ТІА, або госпіталізація у спеціалізоване інсультне відділення є слушними варіантами стосовно місця обстеження фахівцем із лікування інсульту, залежно від локальних можливостей та переваг хворого, а також за відсутності доказів, які порівнюють кожен підхід (*експертна консенсусна заява, доказів для надання рекомендації недостатньо*).

Методи для передбачення ризику та візуалізації

Чи надає для пацієнтів із підозрою на ТІА застосування інструментів передбачення ризику лікарем первинної ланки переваги щодо зменшення ймовірності повторного інсульту, чіткого виявлення пацієнтів високого ризику та підвищення точності діагностики ТІА порівняно з невикористанням цих методів?

Для осіб із підозрою на розвиток ТІА пропонується не використовувати самі лише інструменти передбачення для виявлення пацієнтів групи високого ризику / прийняття рішень щодо розподілу та лікування (*якість доказів – дуже низька, рівень рекомендації – слабкий*).

Чи має переваги для пацієнтів із підозрою на ТІА проведення дифузійно-зваженої (DWI) / перфузійної (PWI) магнітно-резонансної томографії (МРТ) або перфузійної комп'ютерної томографії (КТ) порівняно із виконанням лише стандартної КТ щодо зниження ризику повторного інсульту завдяки точному з'ясуванню механізмів ішемії та, відповідно, виявленню хворих із високим ризиком інсульту?

Для пацієнтів, у котрих є підозра на виникнення ТІА, з метою підтвердження ішемічної патофізіології тимчасових неврологічних симптомів у випадках, коли це впливатиме на лікування та/або за наявності сумнівів щодо діагнозу, 8 із 9 експертів радять за можливості проводити перфузійну МРТ (мультиmodalну) або КТ замість неконтрастної КТ (*експертна консенсусна заява*).

Чи має для осіб із підозрою на ТІА проведення МР-ангіографії (МРА) переваги порівняно із КТ-ангіографією (КТА) щодо виявлення пацієнтів зі стенозом великих артерій на $\geq 50\%$, тобто із високим ризиком повторного інсульту?

Для пацієнтів із ТІА пропонується проведення МРА або КТА для додаткового підтвердження (після ультразвукового дослідження [УЗД]) стенозу великих артерій на $\geq 50\%$ для прийняття подальших клінічних рішень.

Для хворих на ТІА пропонується виконання МРА або КТА для додаткового підтвердження (після УЗД) стенозу великих артерій на $\geq 50\%$ для прийняття подальших клінічних рішень (*якість доказів – дуже низька, рівень рекомендації – слабкий*).

Вторинна профілактика

Чи має для осіб із підозрою на ТІА призначення антитромботичних засобів *de novo* (перед проведенням візуалізації) переваги порівняно з відкладеною антитромботичною терапією для зниження ризику інсульту?

Для пацієнтів із підозрою на ТІА, якщо передбачається затримка проведення візуалізації більш ніж на 24 год (яка, на думку лікарів, підвищує ризик подальших ішемічних подій, що є більшим за такий від початку антитромботичної терапії), призначення антитромботичної монотерапії *de novo* є доцільним порівняно з її відсутністю (*якість доказів – низька, рівень рекомендації – слабкий*).

Чи має у хворих на гостру некардіоемболічну ТІА подвійна антитромботична терапія (ПАТТ) переваги порівняно з монотерапією щодо зниження ризику повторного інсульту?

Для пацієнтів із гострою некардіоемболічною ТІА високого ризику (≥ 4 балів за шкалою ABCD²) рекомендовано короткий курс ПАТТ ацетилсаліциловою кислотою (АСК) і клопідогрелом із подальшим переходом на монотерапію, якщо порівнювати з монотерапією від початку (*якість доказів – висока, рівень рекомендації – сильний*).

Особам із гострою некардіоемболічною ТІА низького ризику або за наявності сумнівів щодо діагнозу ТІА 9 із 9 експертів не радять застосовувати подвійну антитромботичну терапію, якщо порівнювати з монотерапією (*експертна консенсусна заява*).

Обговорення

Наявні дані свідчать про важливість якнайшвидшого виявлення симптомів, обстеження і початку заходів вторинної профілактики після ТІА. Це пов'язано з нижчим ризиком повторного інсульту.

Автори настанови вважають, що точне визначення пацієнтів із ТІА високого ризику допомагає прийняти рішення щодо подальшого обстеження та лікування. Шкала ABCD² із порогом ≥ 4 бали використовувалася в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) для встановлення хворих групи високого ризику, в яких оцінювали ефект ПАТТ, та добре підходить для виявлення таких пацієнтів у первинній ланці впродовж перших семи діб після ТІА. Проте, з огляду на обмежену чутливість шкал передбачення або недостатність даних, які підтверджували б їх діагностичний потенціал, не слід приймати рішення щодо обстеження та лікування пацієнта тільки на основі результатів цих інструментів.

Неконтрастна КТ виявляє ішемічні зміни менш ніж у 10% пацієнтів. Досконаліші методи візуалізації, такі як перфузійна МРТ або КТ, дають змогу встановити гострі ішемічні пошкодження після транзиторних неврологічних симптомів і таким чином підтвердити ішемічну патофізіологію та визначити механізм ішемії. Водночас загальні переваги та економічна

ефективність різних методів візуалізації у пацієнтів із ТІА потребують подальших досліджень.

Найвищу якість доказів мають рекомендації щодо вторинної профілактики інсульту з використанням ПАТТ. Аналіз доказів демонструє, що ранній початок ПАТТ АСК і клопідогрелем у пацієнтів із некардіо-емболічною ТІА високого ризику курсом до 21 дня знижує ризик повторного інсульту, якщо порівнювати з антитромботичною монотерапією. Ці результати отримано для осіб із ТІА групи високого ризику, яких визначали за шкалою ABCD² (≥4 бали) у випробуваннях CHANCE і POINT.

Ще належить визначити, чи релевантні ці результати для хворих на ТІА, які мають інші ознаки високого ризику раннього інсульту. Це можуть бути пацієнти із хворобою іпсилатеральної великої артерії (внутрішньочерепної чи сонної), слабкістю або порушенням мовлення, що тривають >5 хв, повторюваними подіями або наявністю інфарктів за даними нейровізуалізації.

Слід зауважити, що у клінічних випробуваннях ПАТТ розпочинали протягом 24 год від появи симптомів в осіб із некардіоемболічною ТІА високого ризику (за шкалою ABCD² ≥4 балів). Максимальне співвідношення користь/ризик спостерігалось за раннього початку та обмеженої тривалості ПАТТ (10–21 день). Інші схеми ПАТТ вивчатимуться у дослідженні CHANCE-2, для участі в якому наразі рекрутуються пацієнти.

Окрім того, укладачі настанови зазначають, що вторинна профілактика ТІА включає також триваліші фармакологічні й нефармакологічні заходи для контролю факторів ризику судинних подій. Незважаючи на те, що якнайшвидша оцінка симптоматичного стенозу сонної артерії є ключовим аспектом обстеження пацієнта

з ТІА, потрібні інші дослідження, спрямовані на визначення етіології ТІА і чинників ризику (фібриляції передсердь тощо) для оптимальної вторинної профілактики.

Для цих рекомендацій робоча група визначила повторний інсульт як найвагоміший клінічний результат. Проте пацієнти можуть мати іншу думку. У майбутніх дослідженнях при оцінці результатів слід враховувати пріоритети пацієнтів, а хворі своєю чергою мають бути залучені до їх погодження.

Мішенями подальших випробувань мають бути лікування ТІА, що рецидивує, використання телемедицини у веденні хворих на ТІА та їх обстеження у медичних закладах з обмеженими ресурсами. Необхідні також порівняльні дослідження і РКД впливу на клінічний результат різних методів візуалізації, моделей догляду, стратегій сортування, інструментів передбачення тощо. Доцільним є проведення РКД для визначення оптимальних підходів до вторинної профілактики інсультів у пацієнтів віком від 80 років та ведення осіб із ТІА низького ризику.

Висновки

ТІА (також відома як «міні-інсульт») загалом схожа на інсульт. Винятком є те, що симптоми при ТІА спостерігаються протягом короткого часу. ТІА може слугувати попередженням про загрозу більш серйозного та інвалідизувального інсульту та бути приводом для звернення по медичну допомогу.

Для деяких пацієнтів із високим ризиком інсульту та таких, в кого ТІА не пов'язана із кардіологічними проблемами, ПАТТ (АСК і клопідогрель) від першого дня ТІА курсом до трьох тижнів може знижувати ризик інсульту. Таке лікування дозволяє уникнути повторного інсульту одному з кожних 50 пацієнтів.

Особам, які перенесли ТІА, рекомендовано пройти огляд фахівцем у медичному закладі, що спеціалізується на лікуванні ТІА, впродовж першої доби, а не чекати довше ніж 24 год на амбулаторну консультацію за «попереднім записом».

Лікарі іноді використовують прості формули (інструменти передбачення), для того щоб оцінити індивідуальний ризик інсульту. Однак вони не повинні застосовувати для оцінки ризику лише їх. ТІА — діагноз, що оснований на клінічних даних, тому розрахунок ризику за шкалами не має замінювати клінічного обстеження спеціалістом з інсульту.

Сканування мозку із використанням спеціалізованих методик КТ і МРТ може допомогти у підтвердженні того, що тимчасові неврологічні симптоми дійсно пов'язані з ТІА. Ці спеціалізовані методики корисніші за стандартну КТ мозку, хоча їх виконання є доступним не в усіх закладах.

Під час діагностики ТІА потрібно намагатися визначити, чи має місце у пацієнта звуження певних великих судин мозку. Для цього мають бути доступними аналізи крові у комплексі зі скануванням мозку, наприклад МРА або КТА.

В яких саме медзакладах (тих, що спеціалізуються на лікуванні ТІА, інсультних відділеннях, відділеннях невідкладної допомоги або інших) лікування ТІА є терапевтично та економічно найефективнішим, ще належить вивчити.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.journals.sagepub.com



ДАЙДЖЕСТ

Новини медицини

Наслідки струсу мозку підвищують ризик розвитку хвороби Альцгеймера

Вчені підтвердили, що посттравматична амнезія та хронічні судинні ураження, спричинені черепно-мозковою травмою (ЧМТ), пов'язані з підвищеним ризиком хвороби Альцгеймера (ХА).

Використовуючи медичні записи та дані медстрахування, фахівці Монреальського реабілітаційного інституту (Канада) виявили 5642 пацієнтів із ЧМТ, які надійшли до третинного травматологічного центру за 12-річний період (із 2000 по 2012 рр.). ЧМТ (більшість – легкі) були результатом дорожньо-транспортних пригод, падінь, нападів та нещасних випадків, пов'язаних зі спортом.

Поточний аналіз включав 30 осіб із ЧМТ, у яких розвинулася деменція при ХА, і 80 осіб, у котрих не було деменції, що виступали як контрольна група. У пацієнтів із деменцією та суб'єктів групи контролю середній вік при травмі становив 58,3 і 70,4 року відповідно. Медіана часу до встановлення діагнозу деменції після травми була 3,3 року.

У досліджуваній популяції в 25,5% осіб було діагностовано посттравматичну амнезію, для якої характерні сплутаність свідомості та дезорієнтація; 16,7% мали в анамнезі хоча б одну ЧМТ (початкове сканування показало ураження судин та атрофію у 23,6 та 27,6% пацієнтів відповідно). Також було зафіксовано цукровий діабет (19,4%), артеріальну гіпертензію (55,5%), дисліпідемію (37%) та ішемічну хворобу серця (25%). Жоден з учасників не мав у анамнезі захворювання периферичних артерій.

Результати показали, що наявність посттравматичної амнезії або судинних уражень при нейровізуалізації в осіб із ЧМТ була асоційована із майже чотириразовим зростанням ризику ХА.

Ймовірність розвитку деменції при ХА була вищою для тих, у кого було виявлено ураження судин за даними нейровізуалізації. Дослідники зазначили, що деякі пацієнти із тяжкою ЧМТ мали схильність до ризику виникнення деменції.

За матеріалами www.medscape.com

Ламотриджин пов'язаний із найнижчим ризиком смерті при постінсультній епілепсії

За даними нового дослідження, серед протисудомних препаратів, які використовують як монотерапію при постінсультній епілепсії, ламотриджин асоційований із найнижчим ризиком смерті, тоді як вальпроєва кислота – із найвищим.

Дослідники Гетеборзького університету (Швеція) використали дані з чотирьох великих популяційних реєстрів щодо всіх дорослих шведів із гострим інсультом за період з липня 2005 р. по грудень 2010 р. та з подальшим початком епілепсії до січня 2015 р. Загалом було проаналізовано дані 2577 осіб, з яких частка чоловіків становила 54% (середній вік – 78 років).

Основною причиною смерті у 63% випадків були серцево-судинні захворювання. Серед пацієнтів 82% перенесли гострий ішемічний інсульт, при цьому 70% мали артеріальну гіпертензію. Дослідники оцінили ефективність протисудомних препаратів щодо виживання осіб із постінсультною епілепсією, використовуючи карбамазепін як препарат порівняння.

Середній час між інсультом і першим діагностичним кодом, пов'язаним з епілептичним нападом, становив 347 днів. Медіана спостереження від початку лікування до смерті або цензурування наприкінці дослідження – 2,2 року.

Застосування вальпроєвої кислоти, феноїтіну та окскарбазепіну асоціювалося зі значно вищим ризиком смерті від усіх причин та серцево-судинних захворювань порівняно

з карбамазепіном, тоді як ламотриджину – із суттєво нижчим щодо обох зазначених несприятливих результатів. Хоча леветирацетам був пов'язаний із меншою імовірністю серцево-судинної смерті, він не показав суттєвих переваг щодо загальної летальності.

Аналіз 5-річної виживаності продемонстрував, що відмінності між ламотриджиним, вальпроєвою кислотою та карбамазепіном залишалися статистично значущими. Ламотриджин також асоціювався із найнижчим ризиком смерті порівняно з карбамазепіном, за ним йшов леветирацетам, тоді як феноїтін, окскарбазепін та вальпроєва кислота мали найвищий ризик.

Дослідники зазначають, що отримані результати можна пояснити зміненим судинним ризиком. Зокрема, фермент-індукувальні препарати (карбамазепін та феноїтін) посилюють метаболізм ліків, які зазвичай використовують для вторинної профілактики після інсульту, зокрема антикоагулянтів, блокаторів кальцієвих каналів та статинів.

Як зауважив провідний автор дослідження, д. мед. н. **Девід Ларссон**, особи з епілепсією після інсульту є вразливою групою, яка отримує переваги від індивідуального лікування, і вибір протисудомних засобів залежить від багатьох факторів. Однак на груповому рівні здається розумним уникати препаратів, які можуть впливати на інші ліки, що використовують для запобігання інсульту та патологіям серця.

За матеріалами www.medscape.com

Коронавірусна інфекція може поширюватися на серце та мозок вже через кілька днів після зараження

Згідно з даними нового дослідження Національного інституту охорони здоров'я (США), коронавірус SARS-CoV-2, що викликає захворювання COVID-19, може проникати у клітини серця й мозку протягом кількох днів після зараження та залишатися живим в органах протягом багатьох місяців.

Вірус здатний поширюватися майже на кожну систему органів, що зумовлює розвиток стійких симптомів у пацієнтів із тривалим COVID. Дослідження вважається одним із найбільш повних оглядів того, як вірус реплікується у клітинах людини і зберігається в організмі.

За словами вчених, вони вже тривалий час переймаються питанням, чому тривалий COVID впливає на різні системи органів. Натомість дослідження проливає світло і може допомогти пояснити, чому тривалий COVID виникає навіть у людей, які мали легке або безсимптомне гостре захворювання.

Дослідники проаналізували тканини при автопсії 44 пацієнтів, які померли після інфікування коронавірусом упродовж першого року пандемії. Вони використовували різні способи збереження тканин, щоб визначити рівень вірусу. Також їм вдалося виростити вірус, зібраний із кількох тканин, зокрема серця, легень, тонкого кишечника і наднирників.

Науковці виявили стійкі частинки вірусу в багатьох ділянках тіла, включно з серцем та мозком, протягом 230 днів після появи симптомів. Це може свідчити про зараження дефектними вірусними частинками, що також спостерігається при стійких інфекціях серед хворих на кір. Як зазначають автори дослідження, отримані результати демонструють, що хоча найбільший тягар SARS-CoV-2 припадає на дихальні шляхи та легені, вірус може поширюватися від початку інфікування та вражати клітини по всьому тілу, зокрема у мозку.

При цьому невідомо, який тягар хронічних захворювань матимуть перехворілі на COVID-19 протягом наступних років, наприклад, чи спостерігатиметься серцева недостатність у молодих осіб, що вижили, або деменція на ранніх стадіях. Водночас питання, які поки що залишаються нерозв'язаними, потребують життя запобіжних заходів щодо стримування поширення вірусу.

За матеріалами www.medscape.com

ЕФЕКТИВНА СТРАТЕГІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТІВ



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.
РЕЄСТРАЦІЙНІ ПОСВІДЧЕННЯ МОЗ УКРАЇНИ: ЛІВОСТОР - №ЦА/6452/01/02, №ЦА/6452/01/03 та №ЦА/6452/01/03 з 17.01.2017; МАГНІКОР - №ЦА/11211/01/01 та №ЦА/11211/01/02 з 09.04.2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Роль рівня ліпідів крові та ліпідознижувальної терапії у пацієнтів з інсультом і різними ураженнями мозкових артерій

Гіперліпідемія є важливим фактором ризику ішемічного інсульту. За даними досліджень, статини мають переваги у пацієнтів із перенесеним інсультом, а досягнення низького цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) може максимізувати цю користь. У нещодавніх рекомендаціях з інсульту особливу увагу було приділено застосуванню високоінтенсивної статинотерапії та стратегії зниження концентрації ХС ЛПНЩ до цільової в осіб з інсультом. Однак роль ліпідів крові як фактора ризику та ефективності ліпідознижувальної терапії (ЛЗТ) у пацієнтів з різними ураженнями церебральних артерій варіює. Зокрема, ЛЗТ може бути корисною для деяких пацієнтів із хворобою дрібних судин (ХДС), але високоінтенсивну статинотерапію та стратегію зниження ЛПНЩ застосовувати не можна. І навпаки, зазначені методику мають переваги в осіб з атеросклерозом екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії (ВСА). J.S. Kim здійснив огляд останніх рекомендацій з інсульту, щоб краще розібратися у ролі рівня ліпідів крові як чинника ризику при некардіоемболічних інсультах та відмінностях в ефективності ЛЗТ за різних підтипів інсульту. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цієї роботи, опублікованої у виданні Journal of Stroke (2021; 23 (2): 149–161).

Гіперліпідемія є фактором ризику атеросклерозу коронарних та мозкових артерій. Однак її вплив може варіювати залежно від підтипу інсульту. Так, у когортному дослідженні з медіаною тривалості 10 років, що включало 14 175 учасників, ішемічний інсульт спостерігався у 305 хворих (Shahar et al., 2003). Багатофакторний аналіз виявив слабкий і нестійкий зв'язок між концентрацією ХС ЛПНЩ та ішемічним інсультом, який відрізнявся від сильної кореляції між вмістом ХС ЛПНЩ та ішемічною хворобою серця (ІХС). Це можна пояснити відмінностями в асоціації ХС ЛПНЩ із різними підтипами інсульту, як-то атеросклероз великих артерій (АВА) та лакунарний інфаркт (ЛІ).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень, виявлено кореляцію між зменшенням вмісту ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та зниженням ризику повторних серцево-судинних подій в осіб з ІХС. Однак переваги застосування статинів у пацієнтів з інсультом слід інтерпретувати з обережністю (Baigent et al., 2010).

У випробуванні SPARCL оцінювали ефективність лікування статинами у 4732 пацієнтів, що перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) та не мали в анамнезі ІХС (Amarengo et al., 2006). Учасників було рандомізовано на групи для приймання 80 мг аторвастатину або плацебо. **Застосування аторвастатину асоціювалося зі зниженням ризику серцево-судинних подій на 16%. Зокрема, ретроспективний аналіз показав, що у хворих зі зменшенням вмісту ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ ризик інсульту знизився на 31%** (Amarengo et al., 2007).

При подальшій оцінці результатів було встановлено, що кількість осіб з ураженням ВСА на тлі статинотерапії зменшилася на 33%, тоді як у учасників з імовірним пошкодженням дистальних відділів мозкової артерії, приміром з інтракраніальним атеросклерозом (ІКА) або ХДС, ефект препаратів був незначним (Sillensen et al., 2008).

У двонаціональному (проведеному у Франції та Південній Кореї) дослідженні TST із медіаною періоду спостереження 3,5 роки взяли участь 2860 пацієнтів, які перенесли інсульт або ТІА і мали ознаки атеросклерозу судин мозку й серця (Amarengo et al., 2020). Хворих було випадковим чином розподілено на групи для досягнення нижчого або вищого цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ та $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л відповідно. Складові комбінованої первинної кінцевої точки передбачали наявність таких станів, як:

- ішемічний інсульт;
- інфаркт міокарда (ІМ);
- нові симптоми ішемії, що потребували термінової коронарної або каротидної/церебральної ревазуляризації;
- судинна смерть.

Середні досягнуті концентрації ХС ЛПНЩ становили 1,7 та 2,5 ммоль/л у групах нижчого та вищого цільового показника відповідно; первинна комбінована кінцева точка спостерігалася у 8,5 та 10,9% учасників відповідно (ВР 0,77).

Подібні результати були отримані при окремому спостереженні за учасниками у Франції протягом 5,3 року: первинна кінцева точка мала місце у 9,6 і 12,9% учасників груп застосування стратегій досягнення нижчого та вищого цільового рівня ХС ЛПНЩ відповідно (ВР 0,74) (Amarengo et al., 2020). ІМ або термінова коронарна ревазуляризація мали місце у 1,7 та 2,5% (ВР 0,66), а інфаркт головного мозку або термінова церебральна ревазуляризація — у 6,7 та 9,1% пацієнтів відповідно (ВР 0,73).

Проте користь в окремо аналізованих пацієнтів Південної Кореї не була очевидною. Так, після 2-річного спостереження середні рівні ХС ЛПНЩ становили 1,8 та 2,5 ммоль/л у групах досягнення нижчого та вищого цільового показника відповідно. Щодо первинної кінцевої точки було отримано нейтральні результати.

Таким чином, стратегія досягнення нижчого цільового рівня ХС ЛПНЩ виявилася сприятливішою для запобігання розвитку ІХС, але вона, очевидно, була менш ефективною порівняно із тактикою досягнення вищого цільового показника з метою профілактики інсульту та ТІА. Тож на основі отриманих результатів у нещодавніх рекомендаціях вказується на переваги високодозової статинотерапії для досягнення низької цільової концентрації ЛПНЩ у пацієнтів з ішемічним інсультом (Sagris et al., 2020; Ahmed et al., 2019). Однак цей підхід, можливо, не є універсальним для всіх хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

Геморагічна хвороба дрібних судин

Роль ліпідів крові в осіб із геморагічною ХДС

Хоча гіперліпідемія є важливим фактором ризику ІХС та ішемічного інсульту, вона може чинити протективний ефект щодо виникнення внутрішньомозкових крововиливів (ВМК). Так, у дослідженні, проведеному в США, вивчали зв'язок між рівнем загального ХС у сироватці крові та ризиком смерті від інсульту в 350 977 чоловіків віком від 35 до 57 років (Iso et al., 1989). За результатами, 6-річний ризик смерті від ВМК був утричі вищим серед чоловіків із загальним сироватковим ХС $< 4,1$ ммоль/л.

Випробування, здійснене у Південній Кореї, також показало, що гіпохолестеринемія була пов'язана із більшою імовірністю розвитку ВМК (Ebrahim et al., 2006). На додачу, ризик ВМК в осіб із гіпохолестеринемією був вищим з-поміж тих, хто мав супутню артеріальну гіпертензію (АГ). (Choi-Kwon et al., 1998).

Нещодавній метааналіз С. Ма et al. (2019) даних 12 проспективних досліджень із залученням 476 173 учасників продемонстрував, що підвищення рівня ХС ЛПНЩ на 0,3 ммоль/л асоціювалося зі зниженням ризику ВМК на 3% (ВР 0,97). Також було виявлено, що зменшення вмісту ліпідів у сироватці крові — незалежний фактор ризику розвитку церебральних мікрокрововиливів (ЦМК) (Lee et al., 2002).

Таким чином, гіполіпідемія є фактором ризику мікро- чи макрокрововиливів у мозок, особливо в пацієнтів з АГ.

Гіполіпідемічна терапія у пацієнтів із ВМК

За даними метааналізу результатів 42 випробувань було показано, що застосування статинів не пов'язане з підвищенням ризику ВМК у рандомізованих (ВР 1,10), когортних (ВР, 0,94) або дослідженнях типу «випадок/контроль» (ВР 0,60) (Hackam et al., 2011). Інший метааналіз включав дані 91 588 та 91 215 суб'єктів у групах лікування статинами та контролю відповідно (McKinney et al., 2012). На тлі статинотерапії були отримані такі результати:

1. Зниження частоти інсульту (відношення шансів [ВШ] 0,84).
2. Зменшення кількості летальних випадків від усіх причин (ВШ 0,92).
3. Відсутність суттєвої різниці щодо кількості випадків ВМК між групами (ВШ 1,08).
4. Ризик ВКН не корелював зі ступенем зниження або досягнутим рівнем ХС ЛПНЩ.

Згодом було опубліковано дані великого популяційного шведського дослідження, яке включало 7696 осіб із ВМК та 14 670 — того ж віку та статі без інсультів, як групи контролю (Asberg, Eriksson, 2015). Після корегування за судинними факторами ризику та застосування антитромботичних засобів було виявлено, що статинотерапія асоціювалася зі зниженням ризику виникнення ВМК (ВШ 0,68). Вважається, що цей протективний механізм пов'язаний із плейотропними ефектами статинів, такими

як протизапальний та антитромботичний, які можуть захищати судини головного мозку (Devaraj et al., 2007).

За даними метааналізу J.M. Jung et al. (2015) було показано, що у пацієнтів, які застосовували статини до ВМК, спостерігалася менша ймовірність летальних випадків через три місяці після появи симптомів (ВШ 0,47) і більша — сприятливих функціональних результатів (ВШ 1,49), аніж у тих, хто не отримував статини.

Таким чином, хоча гіпохолестеринемія, очевидно, є фактором ризику ВМК, особливо у пацієнтів з АГ, застосування статинів не збільшує імовірність ВМК і може зменшити тяжкість у разі їх розвитку.

Нещодавній метааналіз даних семи досліджень був присвячений вивченню зв'язку між застосуванням статинів і розвитком ЦМК та включав такі групи пацієнтів (Katsanos et al., 2021):

- загальна популяція (n=1965);
- пацієнти з ішемічним інсультом (n=849);
- пацієнти з геморагічним інсультом (n=252);
- особи віком > 60 років з АГ (n=668).

Результати показали, що застосування статинів не корелювало із виникненням ЦМК, тож виявилася безпечною.

У випробуванні, що було проведене в Китаї, оцінювали 3218 госпіталізованих хворих із ВМК, з яких 6,8% під час перебування у стаціонарі отримували статини. Багатофакторний аналіз показав, що пацієнти із ВМК, які приймали статини, мали кращі функціональні результати через три місяці (ВШ 2,24) і один рік (ВШ 2,04), а також нижчі показники смертності через три місяці (ВШ 2,04) і один рік (ВШ 0,49), ніж ті, хто не застосовував статинотерапію (Pan et al., 2014).

У ретроспективному дослідженні, проведеному в Японії за участю 381 пацієнта із ВМК, статини використовували 56 осіб (Miura et al., 2011). Рівні загального ХС у сироватці крові та ХС ЛПНЩ виявилися значно нижчими у групі статинів, ніж за відсутності лікування. Було показано, що плазмовий рівень ХС $\leq 3,9$ ммоль/л корелював із погіршенням оцінки за шкалою інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) у хворих із ВМК (ВР 1,4). Подібні результати спостерігалися при окремому аналізі даних пацієнтів, які застосовували статини.

Таким чином, **статинотерапія після ВМК здатна покращити функціональні результати і зменшити смертність у пацієнтів із ВМК**, а також потенційно не підвищує ризик повторного епізоду. Однак, можливо, слід уникати надмірного зниження вмісту ХС за допомогою статинів. Необхідні проспективні контрольовані дослідження, щоб з'ясувати, чи потрібно призначати статини хворим із ВМК, і якщо так, то коли саме та з якої дози розпочинати.

Ішемічна хвороба дрібних судин

Гіперінтенсивність білої речовини

Роль ліпідів крові й гіперінтенсивності білої речовини (ГБР). Результати досліджень ГБР слід інтерпретувати обережно з таких причин (Marsegla et al., 2015):

1. ГБР не завжди є ішемічним ураженням, а інколи буває викликана демієлінізуювальними захворюваннями або дегенеративним гліозом.
2. Гіперліпідемія може відігравати певну роль у розвитку АВА, а подальша гіперперфузія мозку — призводити до ГБР.
3. Розвиток ГБР може бути пов'язаний із певними генетичними факторами, поширеність яких варіює у різних етнічних групах.

Хоча відомо, що ГБР корелює з віком та АГ, зв'язок між ліпідами крові та ГБР залишається до кінця неясним (Мок, Kim, 2015). У дослідженні типу «випадок/контроль», проведеному в Китаї за участю 333 та 503 пацієнтів із/без ГБР відповідно, такі чинники ризику, як вік, куріння, ЦД та АГ, але не гіперліпідемія, асоціювалися з більшою поширеністю ГБР (Zhuang et al., 2018). В іншому випробуванні, в якому аналізували дві незалежні когорти хворих з ішемічним інсультом у лікарнях США та Іспанії, єдиним незалежним фактором ризику, чітко пов'язаним із ГБР, була гіперліпідемія; при цьому в обох популяціях пацієнтів із гіперліпідемією мала місце достовірно менш тяжка ГБР (Jimenez-Conde et al., 2010).

Таким чином, подібно до ВМК, гіпохолестеринемія може бути пов'язана із розвитком ГБР, тоді як гіперліпідемія — чинити протективний ефект.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

ЛЗТ у пацієнтів із ГБР. У популяційному лонгітудинальному дослідженні Cardiovascular Health Study (n=1919) у 28% пацієнтів спостерігалось підвищення ГБР на один ступінь тяжкості при оцінці на вихідному рівні та через п'ять років. Також було окремо проаналізовано фактори ризику, пов'язані з погіршенням ГБР за початково низького (клас 0-1) й високого ступеня (Longstreth et al., 2005).

Із погіршенням ГБР асоціювалися такі чинники:

- вік;
- високий діастолічний артеріальний тиск;
- зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Використання статинів не було пов'язане зі змінами ГБР загалом, але корелювало з підвищеним ризиком прогресування об'єму ГБР у пацієнтів із вихідною виразною ГБР.

У проспективному дослідженні ефекту правастатину в осіб похилого віку групи ризику вивчали вплив препарату в дозі 40 мг/добу на прогресування об'єму ГБР порівняно із плацебо (ten Dam et al., 2005). Після лікування, що в середньому тривало 33 місяці, об'єм ГБР збільшився на 1,1 см³ у 265 та 270 пацієнтів, які отримували правастатин і плацебо, відповідно.

Тож за наявними даними, гіпохолестеринемія в середньому віці асоційована із розвитком ГБР у літніх осіб. Однак кореляція між прийманням статинів і ГБР у похилому віці залишається достеменно не ясною. Оскільки статинотерапія тісно пов'язана з гіперліпідемією, через застосування даних ліків може спостерігатися викривлення кореляції між сироватковим ХС та ГБР.

Окрім того, статинотерапія може мати два полярні аспекти: підвищувати ГБР у літньому віці за рахунок зменшення ХС у сироватці, але також попереджати розвиток ГБР завдяки іншим проявам плейотропного ефекту. Врешті-решт, статини здатні поліпшувати мозкову перфузію, запобігаючи виникненню АВА, що, своєю чергою, може запобігти ГБР у похилому віці.

Лакуарні інфаркти Гетерогенність ЛІ

У контексті ролі ліпідів крові або ЛЗТ в осіб із ЛІ доцільно розглянути їх гетерогенну природу, якій не було приділено належну увагу в попередніх дослідженнях ліпідів. Так, ЛІ спричинені ураженням глибоких перфорантних артерій і патологічно характеризуються ліпогіалінозом або фібриноїдною дегенерацією, а не значним відкладенням ліпідів у стінці судини.

Нещодавні дослідження показали, що патогенез ЛІ може бути гетерогенним. Локальні тромби або атероми у пацієнтів з ІКА можуть облітерувати протоку перфорантної артерії та призвести до розвитку ЛІ – так званого атероматозу, або оклюзії гілки. Тож цей стан, найімовірніше, пов'язаний з атеросклерозом, а не ХДС (Carplan, 1989).

Отже, Н.В. Nah et al. (2010) вирішили дослідити, чи відрізняються показники ХДС та атеросклерозу в 449 пацієнтів з ЛІ протягом 48 год від його початку залежно від локалізації ураження та наявності атеросклерозу основної артерії (АОА). ЛІ були охарактеризовані як проксимальні (пЛІ) і дистальні (дЛІ), а також класифіковані відповідно до локалізації та наявності АОА:

- пЛІ + АОА;
- пЛІ без АОА;
- дЛІ без АОА.

У зазначених групах порівнювали поширеність показників ХДС (ГБР і ЦМК) та атеросклерозу (церебральний атеросклероз й ІХС). У групі пЛІ + АОА була найвища частота атеросклеротичних уражень та найнижча – ХДС, тоді як у групі дЛІ без АОА мала місце найнижча частота атеросклеротичних уражень та найвища – ХДС; у групі пЛІ без АОА спостерігалися проміжні показники.

Таким чином, отримані результати свідчать, що патогенез ЛІ є гетерогенним і варіює залежно від локалізації ураження та наявності АОА.

Роль ліпідів крові та ЛІ

У перехресному дослідженні, проведеному в Китаї, оцінювали клінічні характеристики 1982 пацієнтів із різними підтипами ішемічного інсульту (Lv et al., 2016). Багатофакторний аналіз показав, що АГ (ВР 1,832) і ГБР (ВР 1,865) були сильніше пов'язані з ЛІ, ніж із АВА, тоді як рівні ХС ЛПНЩ (ВР 0,774) – з АВА, ніж із ЛІ.

У дослідженні А. Arboix et al. (2007) порівнювали фактори ризику в 573 учасників з одним перенесеним ЛІ та у 122 – із повторними епізодами. АГ була найбільш (81 та 70% відповідно), тоді як гіперліпідемія – найменш поширеним чинником ризику (15 і 24% відповідно) у групах рецидивного та одиничного ЛІ. Вчені припустили, що АГ може бути фактором ризику рецидиву ЛІ, тоді як гіперліпідемія здатна знижувати цей ризик.

Застосування ЛЗТ у пацієнтів із ЛІ

У кількох азійських дослідженнях вивчали ймовірність того, що ефект ЛЗТ варіює залежно від підтипу інсульту. Так, до рандомізованого випробування JSTARS було залучено 1578 хворих віком 45-80 років із перенесеним некардіогенним ішемічним інсультом протягом періоду від 1 місяця до 3 років зі 123 медичних центрів (Nosomi et al., 2015). Учасників випадковим чином розподілили на групи для отримання правастатину (10 мг/добу) або контролю.

Було отримано такі результати:

1. Лікування правастатином знижувало частоту рецидивів інсульту в пацієнтів з АВА (ВР 0,33), але не з іншими підтипами інсульту.

2. В осіб із ЛІ спостерігалася тенденція до збільшення кількості інсультів у групі статинів, хоча це не було статистично значущим.

Окрім того, у ретроспективному дослідженні, проведеному в Іспанії, оцінювали клінічні характеристики 2742 пацієнтів з інсультом, серед яких 10,2% приймали статини до перенесеного епізоду (Martínez-Sánchez et al., 2009). Аналіз показав, що лікування статинами було незалежним предиктором кращого функціонального результату при виписці з лікарні серед усіх осіб з інсультом (ВШ 2,08), АВА (ВШ 2,79) та ЛІ (ВШ 2,28). Автори припустили, що статини можуть поліпшувати функцію ендотелію головного мозку в таких хворих.

Таким чином, гіперліпідемія не відіграє важливої ролі в розвитку ЛІ порівняно з АВА, а вплив ЛЗТ на ЛІ залишається до кінця неясним. Також слід пам'ятати, що ЛІ – гетерогенний стан, та пЛІ може сильніше корелювати із гіперліпідемією і ліпше реагувати на статинотерапію, ніж дЛІ. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи є ЛЗТ ефективною, принаймні, залежно від підтипу ЛІ.

Атеросклероз інтракраніального сегмента артерій Роль ліпідів крові при ІКА

Подібно до атеросклерозу інших судин, ІКА спричиняється судинними факторами ризику, такими як вік, АГ, ЦД, тютюнокуріння та гіперліпідемія. Дані досліджень, в яких порівнювали чинники ризику між ІКА й екстракраніальним атеросклерозом (ЕКА), показали, що гіперліпідемія є менш важливим фактором ризику розвитку ІКА, ніж ЕКА (Kim et al., 2012; Lei et al., 2014).

У нещодавньому дослідженні W.J. Yang et al. (2017) вивчали ураження великих внутрішньочерепних артерій шляхом аналізу 32 випадків автопсії в осіб віком ≥45 років. Хоча атеросклеротичні пошкодження були наявні в 71% зі 128 артерій, ознаки ускладнених бляшок виявилися нечастими. Звуження просвіту було найвиразнішим у середній мозковій артерії, дещо меншою мірою – у хребетній, тоді як базилярна артерія була найменш стенозованою.

Використання ЛЗТ в осіб з ІКА

Дотепер було проведено декілька досліджень, присвячених призначенню ЛЗТ виключно пацієнтам з ІКА. Так, у дослідження J.W. Chung et al. (2020) увійшли хворі після ішемічного інсульту, які раніше не отримували статини, із симптоматичним ІКА (>50% стеноз) у проксимальній частині середньої мозкової артерії, базилярній артерії або внутрішньочерепному відділі ВСА. Учасників розподілили на групи для лікування аторвастатином (40-80 мг) або розувастатином (20 мг) протягом шести місяців.

Попередньо визначеними кінцевими точками були:

- ступінь стенозу;
- індекс ремоделювання;
- індекс площі стінки артерії;
- збільшення об'єму атеросклеротичної бляшки.

Через шість місяців було показано, що статинотерапія значно зменшувала накопичення бляшок (32,07±39,15 vs 17,06±34,53 мм³), індекс площі стінки (7,5±4,3 vs 5,9±4,1) та ступінь стенозу (76,5±20,2 vs 64,1±21%), але не індекс ремоделювання. Це свідчить, що статини у високих дозах можуть бути корисними для пацієнтів із симптомним ІКА.

Атеросклероз екстракраніального сегмента артерій Ураження проксимального відділу ВСА

Атеросклероз проксимального відділу ВСА має багато схожих характеристик з ІХС, і гіперхолестеринемія є важливим фактором ризику. Так, у дослідженні SPARCL (n=4731) 1007 пацієнтів мали ураження ВСА. У цій підгрупі хворих **терапія аторвастатином була пов'язана зі зниженням ризику повторного інсульту на 33%** (для порівняння, у загальній популяції учасників – на 16%) (Silleesen et al., 2008). Таким чином, серед осіб з інсультом пацієнти із пошкодженням ВСА, імовірно, отримують найбільшу користь від статинів у високих дозах.

На додачу, статини впливають на склад каротидних бляшок. Метааналіз даних 361 пацієнта W. Brinjikji et al. (2017) включав проспективні дослідження ефекту статинотерапії

в осіб із каротидними бляшками. Отримані результати показали, що:

1. На тлі лікування істотних змін щодо об'єму стінки або просвіту сонної артерії не спостерігалось.

2. Хоча не було суттєвої різниці стосовно об'єму некротичного ліпідного ядра до 7-12-го місяця після початку приймання статинів, мало місце значне його зменшення (середньозважена різниця – 9,9 мм³) через >12 місяців.

Згодом у популяційному Роттердамському дослідженні, в якому було залучено 1740 учасників із захворюванням ВСА, лікування статинами асоціювалося з вищою частотою наявності кальцифікації (ВР 1,73), що було очевиднішим у пацієнтів, які довгостроково приймали препарати (Муїаї et al., 2018). Окрім того, застосування статинів асоціювалося з меншою виразністю ліпідного ядра бляшки (ВР 0,66), але лише за тривалості терапії <10 місяців.

Таким чином, терапія статинами сприятливо впливає на склад атеросклеротичної бляшки у сонних артеріях.

У роботі Р. Amarengo et al. (2020) оцінювали результати серійного ультразвукового дослідження сонних артерій (медіана спостереження – 3,1 року). Пацієнти були рандомізовані на групи для досягнення нижчого (в середньому 1,7 ммоль/л; n=201) або вищого цільового рівня ХС ЛПНЩ (в середньому 2,7 ммоль/л; n=212). За отриманими даними, застосування статинів за цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л не знижувало частоти нових каротидних бляшок, але сприяло більш значущій регресії атеросклерозу, ніж за цільового показника 2,3-2,8 ммоль/л.

Також переваги статинів вивчали у пацієнтів, які перенесли реваскуляризацію сонної артерії. Так, у популяційному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Канаді, оцінювали ефект статинів у пацієнтів віком ≥66 років, які перенесли каротидну ендартеректомію або стентування протягом 2002-2014 рр. (Hussain et al., 2018). Увагу насамперед було сфокусовано на впливі передпроцедурного приймання статинів на комбіновану кінцеву точку, як-то інсульт, ІМ або смерть упродовж року. Крім того, через п'ять років після процедури оцінювали користь тривалої статинотерапії.

Із 10 723 включених пацієнтів 73,6% приймали статини до втручання. Аналіз даних показав такі результати:

- передпроцедурне застосування статинів було пов'язане зі зменшенням ймовірності інсульту на 24% (ВР 0,76), ІМ або летальних випадків упродовж року;
- через п'ять років тривале лікування статинами корелювало зі зниженням ризику на 25% для комбінованої кінцевої точки (ВР 0,75).

Тож отримані докази свідчать, що статини слід використовувати у хворих, які піддаються реваскуляризації сонної артерії.

Ураження хребетної артерії

На відміну від ІКА, атеросклероз хребетної артерії рідко вивчали у межах клінічних досліджень, присвячених ЛЗТ. Подібно до ІКА, атеросклеротичне ураження хребетної артерії призводить до артеріальної емболії, що своєю чергою викликає ішемію у вертебробазиллярному басейні. Тому завдяки ефекту стабілізації бляшок статини також можуть бути корисними у пацієнтів із захворюванням хребетної артерії (Carplan, 2003).

Необхідні подальші дослідження для підтвердження ефективності статинів у цій когорті хворих, а також визначення оптимального цільового показника ХС ЛПНЩ.

Висновки

Роль ліпідів крові та ЛЗТ при різних підтипах інсульту варіює. У пацієнтів із ХДС гіполіпідемія, можливо, збільшує ймовірність геморагічного інсульту, мікрокровиливів, ГБР і ЛІ, особливо за наявності АГ. Статини, очевидно, не підвищують ризик повторного інсульту в осіб із ХДС, оскільки на додаток до ліпідознижувального ефекту мають різні плейотропні властивості. Хоча докази не є дуже потужними, відомо, що статини здатні поліпшувати функціональні результати або знижувати смертність у хворих із ВМК.

Через малу кількість клінічних випробувань та гетерогенність патогенезу результати вивчення ЛІ є не надто переконливими. Хоча, як було показано, ЛЗТ при АВА ефективніша, ніж при ЛІ.

Застосування статинів демонструє потенційну користь при ІКА, але ефект може бути менш потужним чи стійким, ніж при ЕКА. В осіб з ЕКА високодозова статинотерапія та досягнення низьких цільових значень ХС ЛПНЩ мають бути розумною стратегією. Потрібні додаткові дослідження для визначення відповідних стратегій ЛЗТ у хворих після перенесеного інсульту з ураженням мозкових артерій різного ступеня.

Підготувала **Олена Коробка**

Порівняння переваг і ризиків подвійної та однокомпонентної антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту

Лікування антиагрегантами є основою вторинної профілактики інсульту в осіб, що перенесли некардіоемболічний ішемічний інсульт та транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) у пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА знижує частоту повторних епізодів, але також може асоціюватися зі збільшенням великих кровотеч порівняно з однокомпонентною антитромбоцитарною терапією (ОАТТ). За дорученням Американської асоціації серця та Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA/ASA) D.L. Brown et al. виконали систематичний огляд та метааналіз переваг і ризиків застосування ПАТТ порівняно з ОАТТ у межах вторинної профілактики ішемічного інсульту. Отримані результати опубліковані у виданні Stroke (2021; 52: 00-00).

ПАТТ може забезпечити додаткове зменшення ймовірності інсульту порівняно з ОАТТ за рахунок потужнішого інгібування шляхів активації тромбоцитів. Однак клінічні випробування, присвячені зіставній ефективності й безпеці ПАТТ та ОАТТ для вторинної профілактики, не показали послідовного зниження частоти повторного інсульту, до того ж наявні повідомлення про збільшення кількості кровотеч у хворих (Patti et al., 2019). Група AHA/ASA з розробки клінічних рекомендацій 2021 р. щодо профілактики повторного епізоду в пацієнтів з інсульту та ТІА доручила Незалежному комітету з розгляду доказів проаналізувати актуальні дані

рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) стосовно відносної ефективності та безпеки застосування ПАТТ порівняно з ОАТТ у межах вторинної профілактики інсульту.

Методи

Проведені систематичний огляд та метааналіз відповідали вимогам PRISMA (параметри звітності для систематичних оглядів та метааналізів). У процесі роботи було поставлене таке запитання в форматі PICOTS (популяція, втручання, порівняння, результати, час та умови): «Якими є переваги та ризики ПАТТ порівняно з ОАТТ у пацієнтів

з ішемічним інсульту або ТІА протягом п'яти років для профілактики повторного інсульту?» (Moher et al., 2009).

Критерії відповідності та оцінка якості

Було виконано пошук літератури англійською мовою, опублікованої з 1999 по 2019 рр., у базах даних PubMed, Embase, Кокранівській базі даних систематичних оглядів та Кокранівському реєстрі контрольованих випробувань. Внаслідок огляду літератури робоча група виявила 179 статей, з яких за відповідними критеріями було відібрано 13 звітів із даними семи випробувань. Критеріями включення були РКД III або IV фази з використанням ПАТТ порівняно з ОАТТ, які включали щонайменше 100 пацієнтів із ТІА або ішемічним інсульту. Якщо у випробування були залучені змішані популяції хворих, приміром особи з інсульту/ТІА та пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ), враховували лише ті, в яких проводили стратифіковану рандомізацію за інсульту/ТІА. Про відповідні клінічні результати повідомлялося протягом п'яти років після рандомізації. Не розглядалися антиагреганти, застосовувані внутрішньовенно, не схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA), не доступні у США, або ж якщо вони мали інші гіпотетичні механізми дії, що могли сприяти профілактиці інсульту на додаток до антитромбоцитарних ефектів (наприклад, дипіридабол, цилостазол) (Gamboa et al., 2005). Кожне РКД оцінювали на предмет потенційного ризику викривлення даних за допомогою переглянутого інструменту Кокранівського товариства для оцінки систематичної похибки (Sterne et al., 2019).

Екстракція даних

Для кожного РКД вилучені дані включали деталі дослідження, результати ефективності та безпеки. За можливості інформація стосувалася таких показників, як повторний ішемічний інсульт (первинний результат), внутрішньомозковий крововилив (ВМК) (або внутрішньочерепна кровотеча та геморагічний інсульт, якщо таке визначення було відсутнє), усі рецидиви інсультів (ішемічний інсульт чи ВМК), ІМ, серйозні серцево-судинні події (МАСЕ), що включали кардіоваскулярну смерть, нефатальний ІМ/інсульт, а також летальні випадки від усіх причин, судинна смерть і велика кровотеча. Окрім того, були зібрані дані щодо таких підгруп (за наявності): рандомізація протягом 72 год після початку інсульту/ТІА, великий інсульт, внутрішньочерепний, екстракраніальний стеноз, фібриляція передсердь, коли антикоагулянтна терапія протипоказана, та тривалість лікування ПАТТ/ОАТТ.

З огляду на тривалість терапії ретроспективні дослідження були розподілені на коротко- (≤90 днів) та довгострокові (>90 днів). Короткочасні випробування включали суб'єктів, рандомізованих протягом семи днів з моменту розвитку інсульту/ТІА.

Метааналіз

Експерти оцінили підсумкові ефекти лікування з використанням метааналізу випадкових ефектів для досліджень із подібними тривалістю терапії та термінами оцінки результатів. Для кожного РКД було розраховано некорегований відносний ризик (ВР) ішемічного інсульту та вторинні клінічні наслідки. При аналізі чутливості виключали будь-яке дослідження з високим ризиком систематичної похибки. Для кожного метааналізу за допомогою індексу I² було кількісно визначено гетерогенність (25% – свідчило про низьку, 50% – помірну, 75% – високу) (Higgins et al., 2003). Для всіх аналізів показник p<0,05 вважався статистично значущим без корегування за множинними порівняннями.

Результати

Короткострокові дослідження

Було виявлено п'ять РКД, в яких вивчали призначене випадковим чином лікування строком на 14-90 днів. У всіх випробуваннях учасників зараховували в період від 12 год до 7 днів після перенесеного інсульту/ТІА.

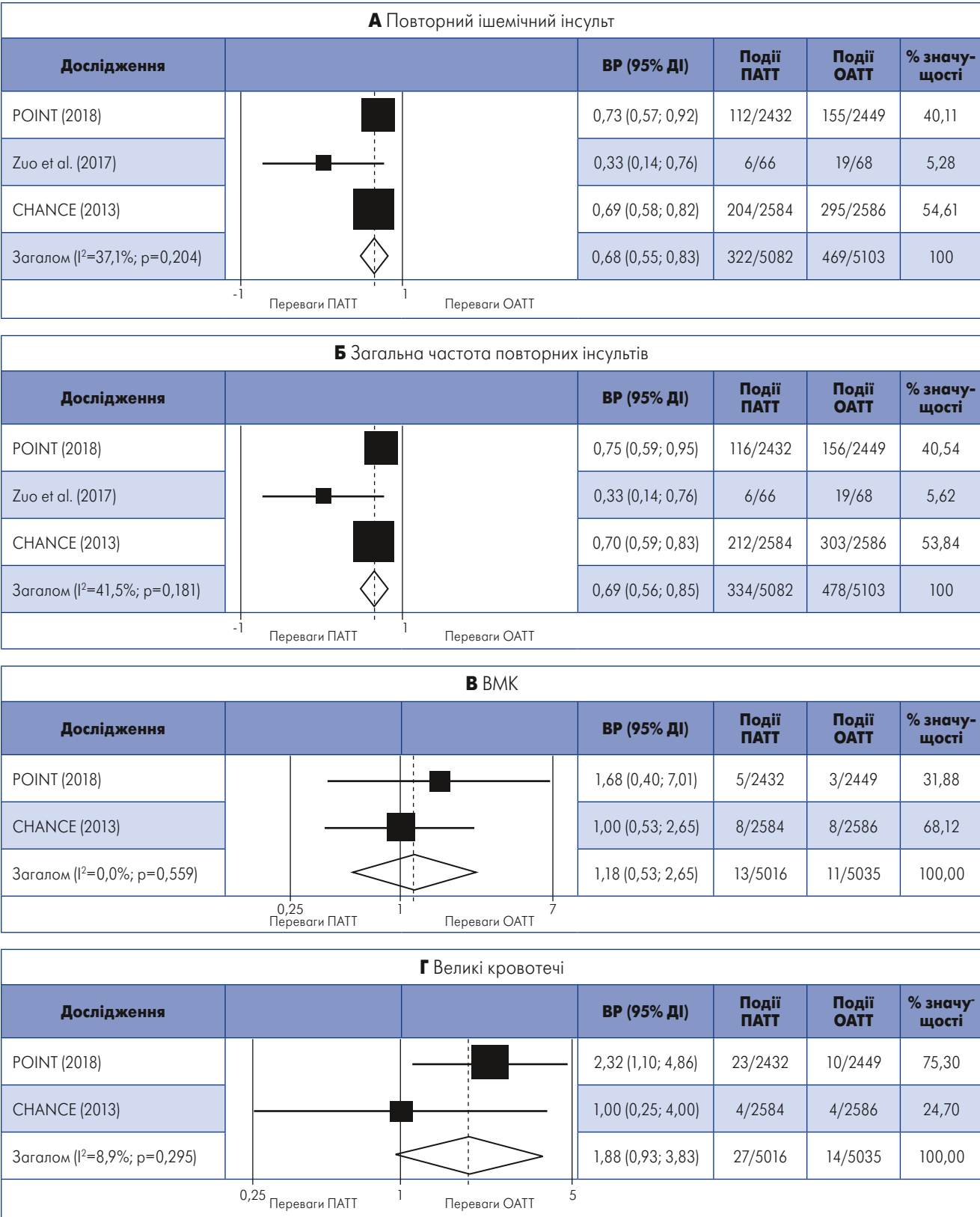


Рис. 1. Форест-діаграма даних короткочасних випробувань

Примітка: Для аналізу даних використовували модель рандомних ефектів.

Початок на попередній стор.

У двох масштабних дослідженнях – POINT, присвяченому вивченню інгібування тромбоцитів в осіб із новим епізодом ТІА або малим ішемічним інсультом, та CHANCE, де оцінювали ефект клопідогрелю у пацієнтів групи високого ризику із гострими неінвалідизувальними порушеннями кровообігу, ризик повторного ішемічного інсульту був значно нижчим у хворих, які отримували ПАТТ, ніж ОАТТ; в обох РКД хворі були включені у випробування у межах 12 та 24 год відповідно з моменту появи симптомів (Johnston et al., 2018; Wang et al., 2013). У трьох невеликих дослідженнях також спостерігалися переваги ПАТТ порівняно з ОАТТ щодо нижчої частоти рецидивів ішемічного інсульту (Zuo et al., 2017; He et al., 2015; Wang et al., 2015).

Результати метааналізу. До метааналізу увійшли три короткотривалих РКД, які включали переважно пацієнтів із малим інсультом або ТІА високого ризику (Johnston et al., 2018; Wang et al., 2013; Zuo et al., 2017). Звіти про отримані результати були надані у період ≤90 днів. ПАТТ порівняно з ОАТТ асоціювалася з меншою імовірністю повторного ішемічного інсульту протягом 90 днів: об’єднаний ВР 0,68; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,55-0,83 (рис. 1А). При повторному аналізі результати були зіставними, за винятком одного РКД з високим ризиком систематичної похибки (Zuo et al., 2017). Слід зауважити, що два інші дослідження включали пацієнтів, у яких минуло 12-24 год від початку симптомів.

У трьох випробуваннях ПАТТ асоціювалася зі зниженням загальної частоти рецидивного інсульту, що передбачав ішемічний інсульт + ВМК: кумулятивний ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,85 (рис. 1Б). Також було виявлено зменшення кількості МАСЕ (об’єднаний ВР 0,76; 95% ДІ 0,64-0,92). Не спостерігалось різниці між схемами антитромбоцитарної терапії щодо ВМК (n=2; рис. 1В), ІМ, летальних випадків від усіх причин (n=2), судинної смерті (n=2) та великої кровотечі (n=2): кумулятивний ВР 1,88; 95% ДІ 0,93-3,83 (рис. 1Г).

Три кінцеві точки – частота МАСЕ, повторного ішемічного та загального рецидивного інсульту – мали помірний ступінь гетерогенності. Хоча результати щодо великої кровотечі різнилися, показник I² не вказував на значну неоднорідність.

Довгострокові дослідження

У систематичний огляд було включено два випробування – MATCH, до якого були залучені хворі на атеротромбоз із високим ризиком, та SPS-3, присвячене вторинній профілактиці малих підкіркових інсультів. В обох РКД учасників випадковим чином розподілили для отримання клопідогрелю + аспірин або ОАТТ на період від 18 до 40 місяців. Пацієнти були зараховані протягом перших трьох місяців після інсульту/ТІА до MATCH (середній час до рандомізації – 26,5 днів) та впродовж перших шести місяців після лакуарного інсульту – до SPS-3 (середній час до рандомізації – 62 дні).

Не було показано переваг тривалої ПАТТ порівняно з ОАТТ щодо повторного ішемічного інсульту. Частота великих крововиливів була вищою у групі ПАТТ в обох РКД.

Результати метааналізу. Обидва довгострокові дослідження були включені в метааналіз. ПАТТ порівняно з ОАТТ не асоціювалася зі значним зменшенням випадків повторного ішемічного інсульту (кумулятивний ВР 0,89; 95% ДІ 0,79-1,02) (рис. 2А). Також ПАТТ не корелювала із загальним рецидивним інсультом (ішемічним + ВМК), ІМ, МАСЕ, летальністю від усіх причин або судинною смертю (рис. 2Б). Але ПАТТ була пов’язана з вищим ризиком ВМК (кумулятивний ВР 1,76; 95% ДІ 1,13-2,76) та великої кровотечі (кумулятивний ВР 2,42; 95% ДІ 1,37-4,30) (рис. 2В, Г). Значний ступінь гетерогенності між результатами досліджень мав місце щодо смерті від усіх причин (I²=78,5%) та великої кровотечі (I²=75,5%).

Результати, отримані у субпопуляціях

Для метааналізу не було виявлено жодної прийнятної субпопуляції. Тож автори представили результати окремих досліджень.

Було відібрано чотири випробування з випадковим розподілом суб’єктів на групи лікування протягом 72 год від початку симптомів (He et al., 2015; Wang et al., 2015; Yi et al., 2014; Johnston et al., 2018). В усіх РКД повідомлялося про нижчий ризик повторного ішемічного інсульту на тлі ПАТТ, ніж ОАТТ. У дослідженнях F. He et al. (2015) та C. Wang et al. (2015) зафіксовано значущу ймовірність систематичної похибки.

На додачу, було виявлено два випробування, що включали лише пацієнтів з атеросклерозом великих артерій (ураження інтра- або екстракраніальних артерій). У дослідженнях C. Wang et al. (2015) та F.T. Zuo et al. (2017)

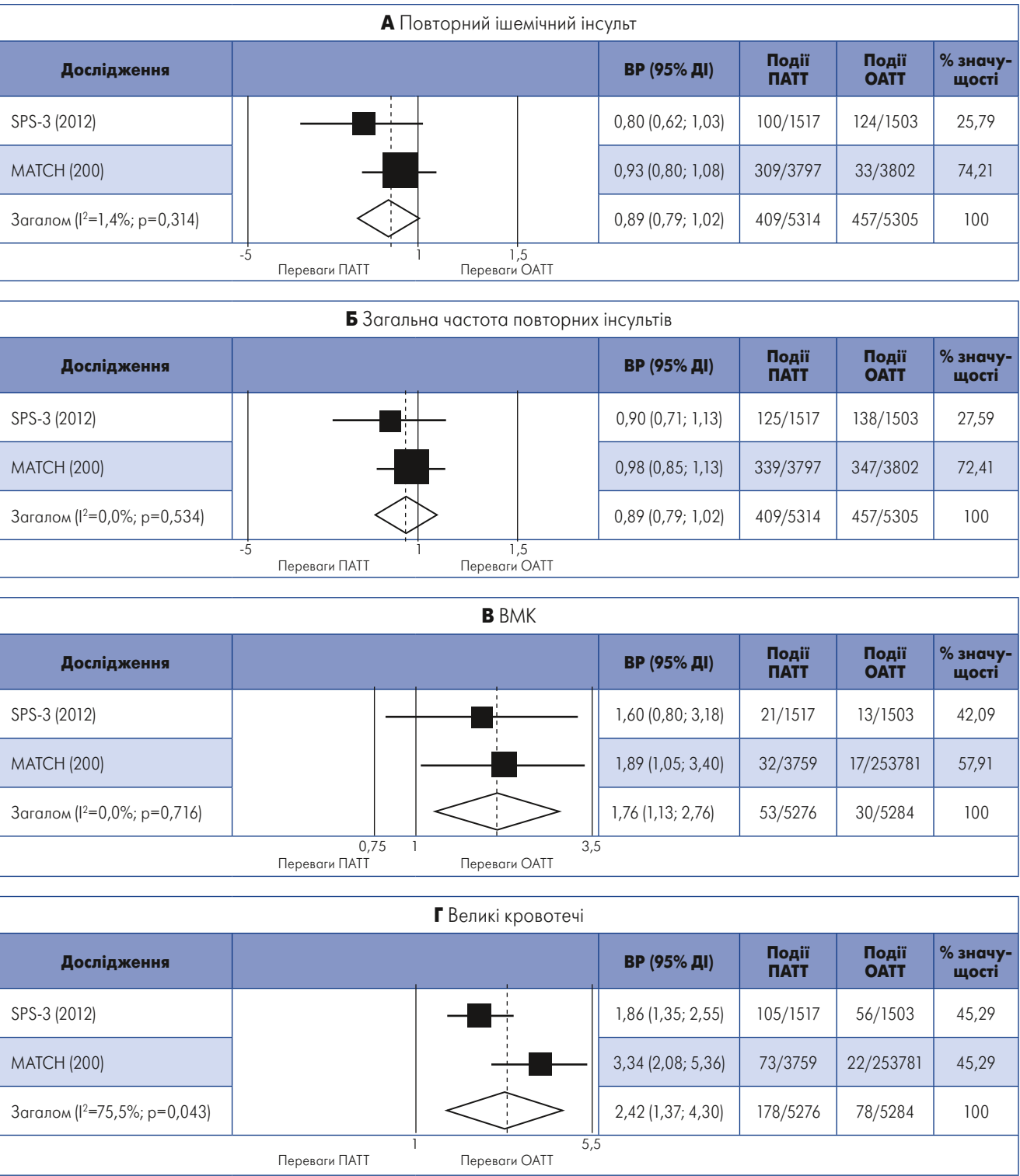


Рис. 2. Форест-діаграма даних довгострокових випробувань

Примітка: Для аналізу даних використовували модель рандомних ефектів.

взяли участь хворі після інсульту протягом перших 48 год або 7 днів, а результати оцінювали через 30 або 90 днів відповідно. У двох випробуваннях спостерігався нижчий ризик повторного ішемічного інсульту при використанні ПАТТ порівняно з ОАТТ, але також вважалося, що для них була характерна значна ймовірність систематичної похибки.

Обговорення

Систематичний огляд та метааналіз досліджень D.L. Brown et al. (2021), в яких порівнювали ПАТТ та ОАТТ для вторинної профілактики інсульту, дозволив зробити кілька висновків. Так, на основі трьох випробувань із раннім початком (<1 тижня) та короткочасним лікуванням (<90 днів) було продемонстровано, що ПАТТ перевершувала ОАТТ у межах профілактики повторного ішемічного інсульту, будь-якого рецидиву інсульту та МАСЕ в осіб із малим інсультом або значною ймовірністю ТІА, які мали низький ризик кровотечі.

У дослідженні POINT було виявлено підвищений ризик великої кровотечі на тлі ПАТТ порівняно з ОАТТ, тоді як у CHANCE – ні. В останньому спостерігалася незначна кількість тяжких кровотеч (по чотири в кожній групі лікування), але більше ВМК (20 на тлі ПАТТ та 16 – ОАТТ) (Wang et al., 2016).

Таким чином, при застосуванні ПАТТ на ранніх стадіях після перенесеного ТІА високого ризику або малого ішемічного інсульту слід враховувати можливе зростання ризику кровотечі. У межах тривалої вторинної профілактики ПАТТ не перевершувала ОАТТ щодо запобігання повторному ішемічному інсульту, але асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ВМК та великої кровотечі.

Причини суттєвішої користі ПАТТ порівняно з ОАТТ у короткочасних, але не у тривалих випробуваннях можуть бути пов’язані з термінами початку терапії. У короткострокових дослідженнях лікування було розпочате

незабаром після інсульту – протягом 12 або 24 год у великих дослідженнях (Johnston et al., 2018; Wang et al., 2013), та 72 год або 7 днів – у менш масштабних (Zuo et al., 2017; He et al., 2015; Wang et al., 2015; Yi et al., 2014).

У тривалих випробуваннях терапію ініціювали протягом 3 або 6 місяців від початку інсульту (Benavente et al., 2012; Diener et al., 2004). Як відомо, абсолютний ризик рецидиву є найвищим (хоча й помірним) у перші кілька місяців після інсульту (Hoshino et al., 2017). Тому користь у зменшенні ймовірності повторного інсульту краще простежується в РКД, де лікування розпочинали незабаром після інсульту. Подібним чином, на тлі тривалішої ПАТТ пацієнти могли бути уразливішими до кровотеч.

Висновки

Згідно з отриманими даними, ПАТТ є ефективнішою за ОАТТ щодо зменшення ймовірності повторного ішемічного інсульту, якщо її розпочинати незабаром після перенесеної ТІА високого ризику або малого інсульту і продовжувати протягом 21-90 днів. Тому автори зауважують, що ПАТТ відіграє певну роль у ранній вторинній профілактиці інсульту. Однак у разі тривалішого лікування та більш пізнього початку після інсульту або ТІА, ПАТТ не є дієвішою порівняно з ОАТТ щодо профілактики ішемічного інсульту і корелює з вищим ризиком кровотечі.

Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити найліпші терміни початку лікування залежно від клінічної події, оптимальну тривалість ПАТТ для збалансованого співвідношення ризику й користі. Крім того, важливо встановити, чи можуть популяції хворих, виключені з аналізованих досліджень, приміром після тяжкого інсульту, мати переваги від ранньої ПАТТ, а також чи впливають певні генетичні профілі на ефективність ранньої ПАТТ.

Підготувала **Олена Коробка**



Практичні рекомендації щодо вторинної профілактики ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки

У 2021 р. Американська асоціація серця й Американська асоціація з вивчення інсульту (AHA/ASA) спільно розробили оновлену практичну настанову з профілактики ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Документ містить вичерпні рекомендації щодо діагностичної оцінки, контролю факторів судинного ризику, лікування відповідно до етіологічних аспектів тощо. Основна мета – допомогти лікарям у прийнятті зважених рішень при веденні цих хворих залежно від індивідуальних потреб, уподобань та клінічного стану як у США, так і в усьому світі. Клас рекомендацій вказує на їх силу, що охоплює передбачувану величину та визначення користі пропорційно ризику, а рівень доказовості – на якість даних клінічних випробувань та інших джерел, на яких ґрунтуються клінічні стратегії, втручання, методи лікування або діагностичні тестування. Рекомендації перевірено на предмет відповідності науково-доказовим принципам і схвалено Американською асоціацією неврологічних хірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS), Товариством судинної та інтервенційної неврології (SVIN). Окрім того, Американська академія неврології (AAN) підтвердила їх цінність як навчального посібника для неврологів. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даної настанови.

Щороку в США у 795 тис. осіб трапляється інсульт, зокрема у 87% (690 тис.) – ішемічний; 185 тис. переносять інсульт повторно (Virani et al., 2020). Приблизно 240 тис. пацієнтів щороку зазнають ТІА (Kleindorfer et al., 2005). Високу ймовірність повторного інсульту або ТІА можна зменшити шляхом проведення відповідної вторинної профілактики. У когортних дослідженнях було продемонстроване зниження частоти повторних інсультів і ТІА впродовж останніх років завдяки поліпшенню стратегій вторинної профілактики (Johnston et al., 2000; Amarengo, 2016).

Виникненню переважної більшості інсультів можна запобігти за допомогою контролю артеріального тиску (АТ), здорового харчування, регулярної фізичної активності та відмови від куріння. За наявними даними, 90,5% глобального тягаря інсульту пов’язано з факторами ризику, що піддаються модифікації (Feigin et al., 2016). Було показано, що цілеспрямований вплив на множинні чинники ризику зумовлює додаткові переваги у межах вторинної профілактики; зокрема, використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК), статинів та антигіпертензивних препаратів у поєднанні з корегуванням режиму харчування та фізичними вправами дозволяє знизити ризик повторних судинних подій на 80% (Hackam et al., 2007).

Ключовими компонентами вторинної профілактики інсульту є оцінка й усунення перешкод у дотриманні режиму терапії та здорового способу життя. Якщо під час застосування препаратів для вторинної профілактики інсульту в пацієнта розвинувся повторний епізод, важливо з’ясувати, чи приймав він призначені ліки та за можливості визначити й усунути фактори, що зумовили брак прихильності до терапії, перш ніж скасувати її через потенційну неефективність.

Застосування класу рекомендацій та рівня доказовості при оцінюванні клінічних стратегій, терапевтичних втручань і методів або діагностичних інструментів під час лікування пацієнтів

Клас (сила) рекомендації

- клас 1 (сильна): переваги >>> ризику
- клас 2a (помірна): переваги >> ризику
- клас 2a (слабка): переваги ≥ ризику
- клас 3: переваг немає (помірна): переваги = ризику
- клас 3: шкода (сильна): ризику > переваги

Рівень (якість) доказів

Рівень А

- докази високої якості з ≥1 РКД
- метааналіз даних високоякісних РКД
- ≥1 РКД, підкріплене даними якісних реєстрових досліджень

Рівень В-R (рандомізовані)

- докази помірної якості з ≥1 РКД
- метааналіз даних РКД помірної якості

Рівень В-NR (нерандомізовані)

- докази помірної якості з ≥1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих обсерваційних або реєстрових досліджень
- метааналіз даних таких досліджень

Рівень C-LD (обмежені дані)

- результати рандомізованих/нерандомізованих обсерваційних/реєстрових досліджень з обмеженнями у дизайні або при проведенні
- метааналіз даних таких досліджень
- дані фізіологічних або механістичних досліджень за участю людей

Рівень C-EO (експертна думка)

- консенсусні експертні висновки на основі клінічного досвіду

Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Діагностична оцінка в межах профілактики вторинного інсульту

Пацієнтам із підозрою на інсульт або ТІА рекомендовано проводити електрокардіографію (ЕКГ) для виявлення фібриляції (ФП) і тріпотіння передсердь та контролю інших супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ) (1, B-R) (Sposato et al., 2015; Micheli et al., 2012). Також діагностична оцінка даної когорти хворих важлива для розуміння етіології та планування оптимальних стратегій запобігання розвитку повторного інсульту, при цьому обстеження має бути розпочате та завершене протягом 48 год із моменту появи симптомів інсульту (1, B-NR) (Arsava et al., 2016; Petty et al., 2000). В осіб із симптоматичним інфарктом головного мозку або ТІА, які є кандидатами на реваскуляризацію, слід проводити неінвазивну візуалізацію шийного відділу каротидної артерії за допомогою ультразвукового дослідження, комп’ютерно-томографічної (КТА) або магнітно-резонансної ангіографії (МРА) для виявлення стенозу (1, B-NR) (Kim et al., 2018; Debrey et al., 2008).

Окрім того, пацієнтам із підозрою на інсульт або ТІА рекомендовано виконати комп’ютерну (КТ) чи магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку для підтвердження діагнозу симптоматичної ішемії головного мозку (1, B-NR) (Kvistad et al., 2019; Madsen et al., 2016). Особам із підтвердженим діагнозом необхідно зробити аналіз крові, зокрема загальний, для визначення протромбінового, часткового тромбoplastинового часу, рівня глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), креатиніну та ліпідного профілю натще / не натще, щоб отримати уявлення про наявні фактори ризику інсульту та встановити терапевтичні цілі (1, B-NR) (Roquer et al., 2014; Agarwal et al., 2019).

У пацієнтів із криптогенним інсультном доцільно провести ехокардіографію (ЕхоКГ) із/без контрасту для оцінки можливих джерел церебральної емболії (2a, B-R) (Holmes et al., 2014; Katsanos et al., 2016). У цій популяції хворих за відсутності протипоказань для антикоагулянтної терапії з метою виявлення інтермітентної ФП обґрунтованим є тривалий моніторинг ритму за допомогою мобільної кардіологічної амбулаторної телеметрії, імплантації петлевого реєстратора або іншого підходу (2a, B-R) (Gladstone et al., 2014; Wachter et al., 2016).

Якщо в осіб із підозрою на ішемічний інсульт на КТ або МРТ не виявлено симптоматичного інфаркту мозку, для підтвердження діагнозу доцільне виконання контрольної КТ чи МРТ головного мозку (2a, B-R) (Hammoud et al., 2016; Nadeau et al., 2016). Якщо у пацієнтів із підозрою на ТІА первинна візуалізація за допомогою КТ або МРТ головного мозку не показала симптоматичного інфаркту мозку, слід виконати повторну МРТ для прогнозування ризику раннього інсульту та підтвердження діагнозу (2a, B-R) (Kelly et al., 2016; Wardlaw et al., 2014).

Для виявлення факторів ризику інсульту або чинників, що провокують його розвиток, у пацієнтів із криптогенним інсультном за клінічних показань доцільно застосовувати тести для виявлення: спадкового або набутого стану гіперкоагуляції; інфекцій крові або спинномозкової рідини; інфекцій, що можуть викликати васкуліт центральної нервової системи, як-от ВІЛ та сифіліс; вживання психоактивних речовин (ПАР); маркерів системного запалення; генетичних та спадкових захворювань (2a, C-LD) (Hobohm et al., 2016; Bersano et al., 2016).

У пацієнтів з ішемічним інсультном або ТІА неінвазивна візуалізація інтракраніального відділу великих артерій та візуалізація екстракраніальної вертебробазиллярної артеріальної системи за допомогою МРА або КТА можуть бути ефективними для виявлення атеросклерозу, розшарування, хвороби моямою або інших етіологічно значущих васкулопатій (2a, C-LD) (Liebeskind et al., 2014; Gulli et al., 2013).

У пацієнтів з ішемічним інсультном і планом лікування, що включає антикоагулянти, можна розглянути доцільність проведення КТ або МРТ головного мозку до початку терапії

для оцінки геморагічної трансформації та остаточного розміру інфаркту (2b, B-NR) (Paciaroni et al., 2018).

У хворих, які перенесли емболічний інсульт із невизначеною причиною (ESUS), виконання трансезофагеальної ЕхоКГ, КТ чи МРТ серця може бути доцільним для виявлення можливих кардіоаортальних джерел або транскардіальних шляхів церебральної емболії (2a, C-LD) (Khariton et al., 2014; Liberman et al., 2017).

В осіб з ішемічним інсультном або ТІА, у яких передбачається закриття відкритого овального вікна (BOB), слід провести скринінг на наявність серцевого шунта справа наліво за допомогою транскраніальної доплерографії з емболодетекцією (Mazzucco et al., 2018).

Алгоритм оцінки пацієнтів із діагнозом інсульту з метою оптимізації профілактики повторного ішемічного інсульту представлений на рисунку 1.

**Контроль судинних факторів ризику
Модифікація способу життя**

Харчування. Пацієнтам з інсультном та ТІА слід радити дотримуватися середземноморської дієти та вживати продукти з низьким вмістом жирів, щоб знизити ризик повторного інсульту (2a, B-R) (Estruch et al., 2018; Rees et al., 2019). Особам з артеріальною гіпертензією (АГ), які перенесли інсульт чи ТІА, варто рекомендувати обмежити споживання солі щонайменше до 2,5 г/добу, щоб зменшити ймовірність серцево-судинних подій, включно з інсультном (2a, B-R) (He et al., 2020; Sacks et al., 2001).

Фізична активність. Пацієнтам з інсультном або ТІА, які здатні виконувати фізичні навантаження, рекомендовані аеробні вправи помірної інтенсивності принаймні по 10 хв чотири рази на тиждень або високої – щонайменше 20 хв двічі на тиждень для зниження ризику повторного інсульту та комбінованої кінцевої точки, що включає рецидив інсульту, інфаркт міокарда (ІМ) або смерть через ССЗ (1, C-LD) (Turan et al., 2017). Особам після інсульту чи ТІА, які здатні та хочуть збільшити фізичні навантаження, заняття разом із консультуванням щодо зміни фізичної активності можуть бути корисними для зменшення кардіометаболічних факторів ризику (2a, B-R) (Deijle et al., 2017; Wang et al., 2019).

Якщо у пацієнтів, що перенесли інсульт, спостерігається знижена здатність до фізичних навантажень, для вторинної профілактики інсульту на додаток до звичайної реабілітації може бути корисним контроль програми фізичних вправ фізіотерапевтом або фахівцем із кардіологічної реабілітації (2a, C-EO). Особам з інсультном або ТІА, які ведуть малорухомий спосіб життя, зокрема сидять тривалий час без перерв, доцільно рекомендувати робити інтервали по 3 хв стоячи або легкі фізичні вправи кожні 30 хв для зміцнення серцево-судинної системи (2b, B-NR) (English et al., 2018).

Відмова від куріння. Із хворими після інсульту або ТІА, які курять, слід провести консультування з/без медикаментозного лікування (як-то нікотинова замісна терапія, бупропіон або варениклін) (1, A) та переконати їх відмовитися від цієї згубної звички (або хоча б зменшити кількість викурених сигарет щодня), щоб знизити ризик повторного інсульту (1, B-NR) (Chen et al., 2019; Huang et al., 2019). Пацієнтам з інсультном або ТІА для зменшення ймовірності рецидиву інсульту рекомендовано уникати пасивного куріння (1, B-NR) (Pan et al., 2019; Lee et al., 2017).

Вживання психоактивних речовин. Особам з ішемічним інсультном або ТІА, які вживають >2 і >1 алкогольних напоїв на день для чоловіків та жінок відповідно, слід радити відмовитися від алкоголю або зменшити споживання для зниження ризику інсульту (1, B-NR) (Ricci et al., 2018; Patra et al., 2010). Пацієнтів після інсульту чи ТІА, які приймають стимулятори, а також хворих на інфекційний ендокардит при вживанні ПАР внутрішньовенно важливо переконати, що це являє серйозну загрозу для здоров’я, та їм слід зупинитися (1, C-EO). Пацієнтам з інсультном або ТІА, які страждають на розлад, пов’язаний зі зловживанням ПАР, варто рекомендувати звернутися до спеціалізованих служб, що допоможуть впоратися із залежністю (1, C-EO).

Ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У пацієнтів з АГ, які перенесли інсульт або ТІА, лікування тiazидним діуретиком, інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) є корисним для зниження АТ та ризику повторного інсульту (1, A) (Zonneveld et al., 2018; Liu et al., 2009).

Початок на попередній стор.

Для більшості хворих рекомендований рівень АТ становить <130/80 мм рт. ст. з метою зменшення ймовірності повторного інсульту та судинних подій (1, B-R) (Kitagawa et al., 2019; Katsanos et al., 2017).

Окрім того, пацієнтам цієї когорти для максимальної ефективності терапії необхідно призначати індивідуальні схеми приймання препаратів з огляду на супутні захворювання та їхні уподобання, а також фармакологічний клас ліків (1, B-NR) (Lakhan et al., 2009; Wang et al., 2016). В осіб без АГ в анамнезі, які перенесли інсульт чи ТІА і мають середній АТ ≥130/80 мм рт. ст., лікування антигіпертензивними засобами може мати переваги для зниження ризику повторного інсульту, ішемічної хвороби серця та інших судинних подій (2, B-R) (Mant et al., 2016; Bath et al., 2017).

Лікування гіперліпідемії в межах вторинної профілактики інсульту

Терапія та моніторинг ліпідів крові. Ефект гіполіпідемічної терапії у пацієнтів після ішемічного інсульту вивчали у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) SPARCL та TST (Amarengo et al., 2006, 2020). В обох було виявлено значну користь від лікування, що знижує рівень холестерину (ХС), у запобіганні судинним подіям, включно з інсультом. Зокрема, результати SPARCL показали, що аторвастатин у дозі 80 мг/добу дівіше порівняно із плацебо зменшував кількість рецидивів інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом без підтвердженої ішемічної хвороби серця, значущих кардіальних джерел емболії та з рівнем ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) >2,6 ммоль/л (>100 мг/дл) (1, A). Так, протягом середнього періоду спостереження 4,9 року первинна кінцева точка інсульту сталася у 11,2% хворих, які використовували аторвастатин, та у 13,1% у групі плацебо.

Дані, отримані у цих двох випробуваннях, надалі були підтримані доказами численних РКД ліпідних гіполіпідемічних препаратів, відповідно до яких хворі з високим ризиком атеросклеротичних ССЗ мають отримувати високоінтенсивну статинотерапію (80 мг/добу аторвастатину чи 20 мг/добу розувастатину) (АНА/ACC, 2018).

Для зменшення ймовірності розвитку серйозних серцево-судинних подій особам з ішемічним інсультом або ТІА та атеросклерозом (внутрішньочерепних, каротидних, коронарних артерій чи аорти) за потреби рекомендовано гіполіпідемічну терапію статинами, а також езетимібом, метою якої є досягнення концентрації ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) (1, A) (Amarengo et al., 2020). Хворим, що перенесли ішемічний інсульт, із дуже високим ризиком (визначається як інсульт + інше серйозне атеросклеротичне захворювання або інсульт + декілька клінічних станів високого ризику), які приймають статини та езетиміб у максимальному переносимих дозах і все ще мають рівень ХС ЛПНЩ >1,8 ммоль/л, доцільно призначити інгібітор пропротеїн конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) для запобігання атеросклеротичним подіям (2a, B-NR) (Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018).

У пацієнтів з інсультом або ТІА й гіперліпідемією слід оцінювати прихильність до зміни способу життя та ефективність

препаратів, що зменшують уміст ЛПНЩ, шляхом вимірювання рівня ліпідів натще та відповідних показників безпеки через 4-12 тижнів після початку приймання статинів або корегувати дозу кожні 3-12 місяців залежно від необхідності аналізу дотримання режиму лікування чи безпеки (1, A) (Chiavaroli et al., 2018; Benner et al., 2004).

Лікування гіпертригліцеридемії. У хворих після ішемічного інсульту або ТІА із рівнем тригліцеридів (ТГ) натще 1,5-5,6 ммоль/л (135-499 мг/дл), ХС ЛПНЩ 1-2,6 ммоль/л (41-100 мг/дл), HbA_{1c} <10% та без панкреатиту, ФП чи тяжкої серцевої недостатності (СН) в анамнезі, що перебувають на статинотерапії помірної або високої інтенсивності, лікування ікозапентетилем у дозі 2 г двічі на добу є доцільним для зниження ризику повторного інсульту (2a, B-R) (Bhatt et al., 2019; Tanaka et al., 2008). У пацієнтів із виразною гіпертригліцеридемією (вміст ТГ натще ≥5,7 ммоль/л, або ≥500 мг/дл) слід виявити та усунути причини розвитку гіпертригліцеридемії. Якщо концентрація ТГ постійно зростає, необхідне подальше її зниження, щоб зменшити ймовірність виникнення атеросклеротичного ССЗ, шляхом дотримання режиму харчування із дуже низьким вмістом жирів і значною кількістю жирних кислот омега-3, відмови від вживання рафінованих вуглеводів / алкоголю та, якщо це потрібно для запобігання гострому панкреатиту, призначення терапії фібратми (2a, B-NR) (Christian et al., 2012; Rhodes et al., 2015).

Контроль рівня глюкози. В осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які також мають цукровий діабет (ЦД), мета контролю глікемії повинна бути індивідуалізована, залежно від ризику виникнення побічних явищ, індивідуальних характеристик та уподобань хворих. До того ж для більшості пацієнтів, особливо віком <65 років та без супутніх захворювань, які обмежують якість життя, рекомендоване досягнення цільової концентрації HbA_{1c} ≤7% для зменшення ймовірності розвитку мікросудинних ускладнень (1, A) (UKPDS Group, 1998). Лікування ЦД має включати глюкозознижувальні препарати із доведеною користю для серцево-судинної системи з метою зниження ризику серйозних небажаних кардіоваскулярних подій у майбутньому, як-то інсульт, ІМ та серцево-судинна смерть (1, B-R) (Gerstein et al., 2019; Neal et al., 2017). Також у даній когорті хворих для досягнення цільових показників глікемії та зменшення факторів ризику інсульту показана комплексна медична допомога, зокрема консультування щодо способу життя, лікувальне харчування, навчання самоконтролю ЦД, підтримка та терапія (1, C-EO).

У пацієнтів із предіабетом та ішемічним інсультом або ТІА оптимізація способу життя, тобто дотримання здорового харчування, регулярні фізичні навантаження та відмова від куріння, може бути корисною для запобігання прогресуванню ЦД (2a, B-R) (Tuomilehto et al., 2001; Knowler et al., 2002). В осіб, які перенесли ТІА або ішемічний інсульт, доцільно проводити скринінг на предіабет/ЦД із вимірюванням HbA_{1c} (2a, C-EO). Метформін може бути корисний для пацієнтів із предіабетом та ішемічним інсультом або ТІА, особливо особам з індексом маси тіла ≥35 кг/м², віком до 60 років чи жінкам із гестаційним ЦД в анамнезі для контролю рівня цукру в крові та запобігання розвитку ЦД (2b, B-R) (DeFronzo et al., 2011; le Roux et al., 2017).

Для хворих на ЦД після ішемічного інсульту чи ТІА переваги інтенсивного контролю глюкози (досягнення HbA_{1c} ≤7%)

внаслідок гострої фази ішемічної події для профілактики повторного інсульту невідомі (2b, B-R) (Kelly et al., 2009; Ray et al., 2009). Якщо у пацієнтів мають місце інсулінорезистентність, HbA_{1c} <7,0% і відсутні СН або рак сечового міхура, а після ТІА або ішемічного інсульту минуло ≤6 місяців, може бути розглянуто лікування піоглітазоном для запобігання повторному інсульту (2b, B-R) (Kernan et al., 2016).

Ожиріння. Пацієнтам з ішемічним інсультом чи ТІА, які мають надмірну вагу або ожиріння, рекомендовано схуднути для поліпшення профілю факторів ризику атеросклеротичних ССЗ (1, B-R) (Ikramuddin et al., 2013; Schauer et al., 2012). Хворим після ішемічного інсульту або ТІА, які страждають на ожиріння, слід пройти інтенсивну багатокомпонентну програму модифікації способу життя для досягнення стійкої втрати ваги (1, B-R) (LeBlanc et al., 2018; Kurth et al., 2002). В осіб з ішемічним інсультом або атеросклеротичними ССЗ під час епізоду необхідно розраховувати індекс маси тіла і потім робити це щорічно для виявлення та класифікації ожиріння (1, C-EO).

Обструктивне апное уві сні. У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та обструктивним апное уві сні може бути корисним лікування за допомогою постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (Jonas et al., 2017; Bravata et al., 2018). Окрім того, у таких хворих слід розглянути доцільність оцінки обструктивного апное сну для діагностики апное уві сні (Saletu et al., 2018; McEvoy et al., 2016).

Лікування вігновірно до етіологічних аспектів Атеросклероз великих артерій

Атеросклероз інтракраніального відділу великих артерій. Пацієнтам з інсультом або ТІА, спричиненими 50-99% стенозом інтракраніального сегмента магістральної артерії (ICMA), в межах антитромботичної терапії рекомендовано приймати АСК у дозі 325 мг/добу замість варфарину, щоб зменшити ймовірність повторного ішемічного інсульту та судинної смерті (1, B-R) (Chimowitz et al., 2005, 2011). В осіб із нещодавно (≤30 днів тому) перенесеним інсультом чи ТІА внаслідок тяжкого стенозу (70-99%) ICMA додання 75 мг/добу клопідогрелю до АСК протягом 90 днів є доцільним для подальшого зниження ризику повторного інсульту (2a, B-NR) (Liu et al., 2015; Wong et al., 2010).

У хворих, які нещодавно (≤24 год тому) перенесли малий інсульт або ТІА високого ризику, із супутнім іпісилатеральним стенозом ICMA >30% можна розглянути додання 90 мг тикагрелору двічі на день до АСК протягом 30 днів для зменшення ймовірності повторного інсульту (2b, B-NR) (Amarengo et al., 2020). У пацієнтів з інсультом чи ТІА внаслідок 50-99% стенозу ICMA для зниження ризику повторного інсульту доцільно розглянути застосування 200 мг/добу цилостазолу в поєднанні з АСК або клопідогрелем (2b, C-LD) (Uchiyama et al., 2015; Toyoda et al., 2019). Слід зазначити, що у цій когорті хворих користь клопідогрелю, комбінації АСК та дипіридамоли, лише тикагрелору або цилостазолу для вторинної профілактики інсульту вивчено недостатньо (2b, C-EO).

У пацієнтів з інсультом чи ТІА, спричинених 50-99% стенозом ICMA, рекомендовано підтримувати рівень систолічного АТ <140 мм рт. ст. (1, B-NR) (Amin-Hanjani et al., 2017).

У пацієнтів із тяжким стенозом ICMA (70-99%), симптомами, що активно прогресують, чи повторним ТІА/інсультом та систолічним АТ <140 мм рт. ст., які розпочали лікування АСК і клопідогрелем та отримують високоінтенсивну статинотерапію, переваги ангіопластики або встановлення стенту для запобігання розвитку ішемічного інсульту в ділянці стенозованої артерії невідомі (2b, C-LD) (Alexander et al., 2019; Aghaebrahim et al., 2019). В осіб після інсульту або ТІА через виразний стеноз ICMA не слід проводити ангіопластику та стентування як ініціальне лікування, навіть у хворих, які приймали антитромботичні засоби під час епізоду (3: *завдає шкоди, А*) (Lutsep et al., 2015; Wabnitz et al., 2018). У хворих після інсульту або ТІА внаслідок помірного стенозу ICMA (50-69%) ангіопластика чи стентування асоційовані з підвищеними захворюваністю та смертністю порівняно з медикаментозною терапією (3: *завдає шкоди, B-NR*) (Miao et al., 2012; Zaidat et al., 2015).

Пацієнтам з інсультом або ТІА, спричиненими 50-99% стенозом або оклюзією ICMA, екстракраніально-інтракраніальне шунтування не рекомендоване (3: *переваг немає, B-R*) (EC/IC Bypass Study Group, 1985).

Атеросклероз екстракраніального відділу великих артерій. Пацієнтам, які ≤6 місяців тому перенесли ТІА або ішемічний інсульт, що не призвів до інвалідності, та тяжким іпісилатеральним стенозом сонної артерії (70-99%) необхідно провести каротидну ендартеректомію (КЕА) для зменшення ймовірності інсульту в майбутньому за умови, що ризик періопераційної захворюваності та смертності становить <6% (1, A) (Rothwell et al., 2003). В осіб після ішемічного інсульту чи ТІА із симптоматичним стенозом екстракраніального сегмента сонної артерії, яким заплановане стентування сонної артерії (ССА) або КЕА, процедури слід виконувати за встановленого ризику перипроцедурного інсульту та летальних наслідків <6% для зменшення ймовірності побічних ефектів, пов'язаних із хірургічним втручанням (1, A) (Barnett et al., 1991).

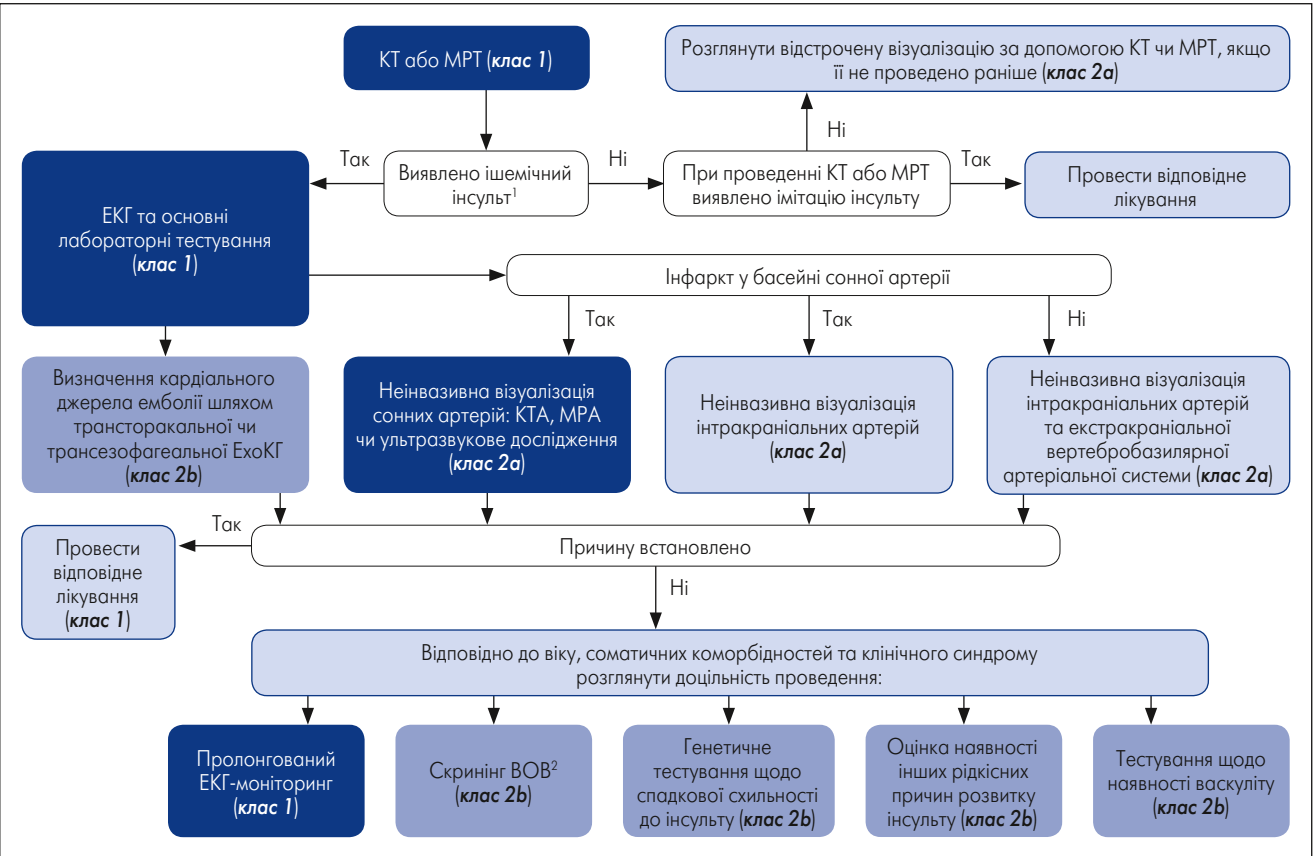


Рис. 1. Алгоритм оцінки пацієнтів із діагнозом інсульту з метою оптимізації профілактики повторного ішемічного інсульту

Примітки: ¹ Якщо у хворих наявний минулий неврологічний дефіцит, клінічно характерний для ТІА, його слід обстежувати так само, як і пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт із підтвердженням візуалізацією інфарктом мозку. ² Трансторакальна, транsezофагеальна ЕхоКГ, транскраніальна доплерографія, МРТ або КТ серця.

Адаптовано за D.O. Kleindorfer et al., 2021

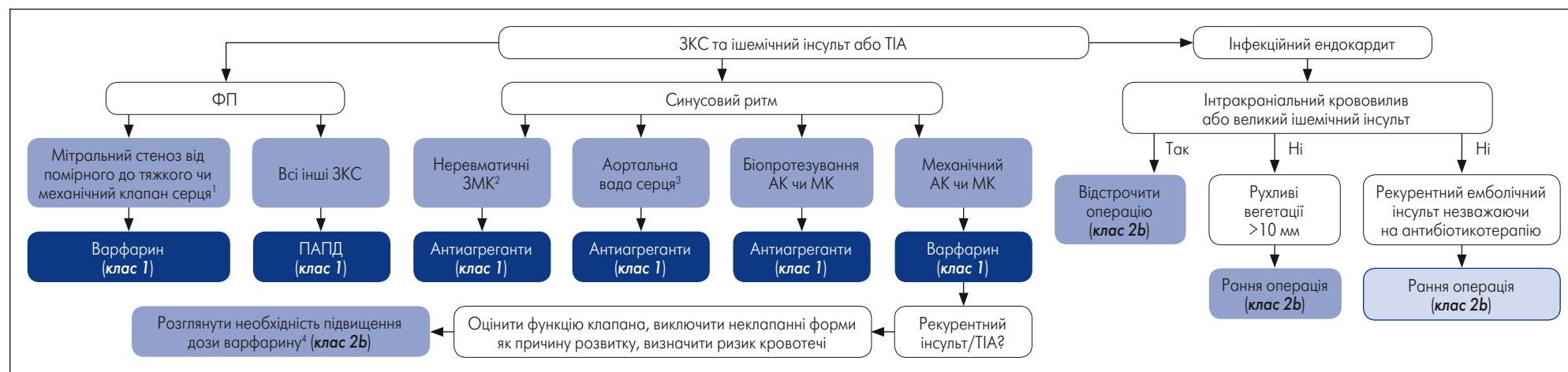


Рис. 2. Рекомендований режим лікування антитромботичними засобами у пацієнтів з ішемічним інсульт або ТІА в анамнезі та різними захворюваннями клапанів серця

Примітки: ЗКС – захворювання клапанів серця, ПАПД – пероральні антикоагулянти прямої дії, ЗМК – захворювання мітрального клапана, АК – аортальний клапан, МК – мітральний клапан.

¹ Визначення клапанної ФП; ² включно із кальцинозом мітрального кільця або пролапсом мітрального клапана; ³ ревматична та неревматична; ⁴ збільшити цільовий показник МНВ на 0,5 залежно від ризику кровотечі.

Адаптовано за D.O. Kleindorfer et al., 2021

Хворим зі стенозом сонної артерії та ТІА або інсультом для зниження ризику повторного епізоду рекомендовано інтенсивну фармакотерапію антитромбоцитарними, гіполіпідемічними й антигіпертензивними засобами (1, А).

В осіб із нещодавно перенесеною ТІА або ішемічним інсультом та іпсилатеральним помірним стенозом сонної артерії (50–69%), підтвердженим за допомогою катетерної або неінвазивної візуалізації, доцільно провести КЕА для зменшення ймовірності рецидиву інсульту, залежно від специфічних для хворого факторів, як-то вік, стать та супутні захворювання. При цьому ризик перипроцедурної захворюваності та смертності має оцінюватися як <6% (1, В-В) (Rothwell et al., 2003).

У пацієнтів віком ≥70 років з інсультом або ТІА, щодо яких розглядається питання про проведення ревааскуляризації сонної артерії, доцільно вибрати КЕА замість ССА, щоб знизити частоту перипроцедурних інсультів (2а, В-В) (Howard et al., 2016). У хворих із запланованою ревааскуляризацією протягом одного тижня після індексного інсульту варто віддати перевагу КЕА замість ССА для зменшення частоти перипроцедурних інсультів (2а, В-В) (Rantner et al., 2017).

У пацієнтів із неінвалідизувальною ТІА або інсультом, яким показано ревааскуляризацію, слід проводити процедуру протягом двох тижнів після основного епізоду, щоб збільшити ймовірність сприятливого результату без інсультів (2а, С-ЛД) (Rothwell et al., 2004). Якщо в осіб із симптоматичним тяжким стенозом (≥70%) є анатомічні або клінічні умови, які підвищують ризик проведення хірургічного втручання (наприклад, радіаційно-індукований стеноз або рестеноз після КЕА), доцільним є ССА для зниження частоти перипроцедурних ускладнень (2а, С-ЛД) (Yadav et al., 2004).

У симптомних пацієнтів із помірним або низьким ризиком ускладнень, пов'язаних з ендоваскулярним втручанням, коли виявлений за допомогою неінвазивної візуалізації стеноз внутрішньої сонної артерії становить ≥70% або катетерної – більш ніж 50%, а очікувана частота перипроцедурного інсульту або смерті є <6%, ССА можна розглядати як альтернативу КЕА для профілактики інсульту, особливо в осіб зі значними коморбідними ССЗ, що схильні до розвитку серцево-судинних подій після ендартеректомії (2б, А) (Brott et al., 2010). У хворих із нещодавно (протягом останніх шести місяців) перенесеним інсультом або ТІА користь ревааскуляризації транскаротидної артерії для запобігання повторному інсульту та ТІА лишається невизначеною (2б, В-В) (Schermerhorn et al., 2019).

Пацієнтам із нещодавно перенесеною ТІА або ішемічним інсультом при ступені стенозу <50% не слід проводити ревааскуляризацію за допомогою КЕА або ССА для зниження ризику інсульту в майбутньому (3: переваг немає, А) (Rothwell et al., 2003). Особам із нещодавною (протягом останніх 120 днів) ТІА / ішемічним інсультом, іпсилатеральним атеросклеротичним стенозом або оклюзією середньої мозкової чи сонної артерії екстракраніально-інтракраніальне шунтування не рекомендоване (3: переваг немає, А) (Powers et al., 2011).

Хворим із нещодавнім симптоматичним стенозом екстракраніального відділу хребетної артерії для зниження ризику інсульту рекомендоване інтенсивне медикаментозне лікування, що включає антитромбоцитарну терапію, зменшення вмісту ліпідів та контроль АТ (1, А). У симптомних пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та стенозом позачерепного сегмента хребетної артерії користь стентування недостатньо вивчено незалежно від оптимального фармакологічного лікування (2б, В-В) (Markus et al., 2019). Окрім того, у даній категорії хворих не встановлено переваги відкритих хірургічних процедур, зокрема ендартеректомії та транспозиції хребетної артерії, незважаючи на належну фармакотерапію (2б, С-ЕО).

Атеросклеротичні бляшки в дузі аорти. Пацієнтам з інсультом або ТІА та ознаками атеросклерозу дуги аорти рекомендовано призначити інтенсивне регулювання рівня ліпідів до цільового ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) для запобігання

повторному інсульту (1, В-В) (Amarencio et al., 2020). На додаток, у таких хворих для попередження рецидиву інсульту слід проводити терапію антиагрегантами (1, С-ЛД) (Johnston et al., 2018; Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002).

Хвороба моя та патологія дрібних судин

В осіб із хворобою моя та ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі може бути корисною хірургічна ревааскуляризація із прямим/непрямим екстракраніально-інтракраніальним шунтуванням для профілактики ішемічного інсульту чи ТІА (2а, С-ЛД) (Jeon et al., 2018; Li et al., 2019). Також у цій когорті пацієнтів імовірно переваги застосування антитромбоцитарного лікування, зазвичай монотерапії АСК, для профілактики ішемічного інсульту або ТІА (2а, С-ЛД) (Jang et al., 2017; Zhao et al., 2017).

У пацієнтів після ішемічного інсульту, пов'язаного із захворюванням дрібних судин, користь цилостазолу для вторинної профілактики інсульту невідома (2б, В-В) (Pan et al., 2019; Wang et al., 2013).

Кардіоемболія

Фібриляція передсердь. Пацієнтам із неклапанною ФП та інсультом або ТІА рекомендовано призначити пероральні антикоагулянти, наприклад апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан або варфарин, для зменшення ймовірності повторного інсульту (1, А) (Granger et al., 2011; Giugliano et al., 2013). Особам із ФП та інсультом чи ТІА для зниження ризику рецидиву інсульту показана пероральна антикоагулянтна терапія, незалежно від того, чи є ФП пароксизмальною, персистентною чи стійкою (1, В-В) (Healey et al., 2012). Окрім того, таким хворим без мітрального стенозу (від помірного до важкого) або механічного клапана серця для зменшення ймовірності повторного інсульту рекомендовані апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан, але не варфарин (1, В-В) (Mason et al., 2012; Olesen et al., 2012). Це було підтверджено в межах чотирьох масштабних рандомізованих досліджень та отримано послідовні докази не меншої ефективності для зниження тромбоемболічного ризику і зменшення ймовірності кровотеч при застосуванні зазначених препаратів порівняно з антагоністами вітаміну К (Patel et al., 2011; Giugliano et al., 2013).

Пацієнтам із тріпотінням передсердь та інсультом або ТІА для зниження ризику рецидиву інсульту показано антикоагулянтну терапію, аналогічну такій при ФП (1, В-В) (Healey et al., 2012). В осіб із перенесеним інсультом, що мають високий ризик геморагічної конверсії на тлі ФП, доцільно відкласти застосування пероральних антикоагулянтів більш ніж на 14 днів для зменшення ймовірності внутрішньочерепних крововиливів (2а, В-В) (Seiffge et al., 2019; Ahmed et al., 2017).

У хворих, що перенесли ТІА на тлі неклапанної ФП, доцільно розпочати антикоагулянтне лікування одразу після індексної події, щоб знизити ризик повторного інсульту (2а, С-ЕО). У пацієнтів з інсультом або ТІА внаслідок неклапанної ФП, які мають протипоказання для проведення антикоагулянтної терапії впродовж життя, але здатні переносити її щонайменше 45 днів, можна розглянути питання про черешкірне закриття вуха лівого передсердя за допомогою пристрою Watchman, щоб зменшити ймовірність рецидиву інсульту та кровотеч (2б, В-В) (Holmes et al., 2014; Reddy et al., 2017).

В осіб з інсультом та низьким ризиком геморагічної конверсії на тлі ФП може бути доцільним розпочати приймання антикоагулянтів через 2–14 днів після індексної події, щоб зменшити ймовірність повторного інсульту (2б, В-В) (Abdul-Rahim et al., 2015). У пацієнтів із ФП та інсультом чи ТІА, які мають термінальну стадію ниркової недостатності або перебувають на діалізі, доцільно розглянути застосування апіксабану або варфарину (якщо показано, із корегуванням дози), щоб знизити ризик рецидиву інсульту (2б, В-В).

У великому ретроспективному дослідженні в осіб із ФП на діалізі, які приймали апіксабан та варфарин, було виявлено

на 28% нижчу частоту кровотеч у тих, хто лікувався апіксабаном (Siontis et al., 2018). Ці дані підтверджують ефективність використання апіксабану як альтернативного методу антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП, які перебувають на діалізі.

Захворювання клапанів серця. Пацієнтам з ішемічним інсультом чи ТІА та клапанною ФП (із мітральним стенозом від помірного до важкого ступеня або механічним клапаном серця) рекомендовано призначити варфарин для зниження ризику повторного інсульту чи ТІА (1, В-В) (Pan et al., 2017; Avezum et al., 2015). В осіб із захворюваннями клапанів серця (за винятком помірного/тяжкого мітрального стенозу або наявності механічного клапана серця), ішемічним інсультом або ТІА та ФП необхідно використовувати пероральні антикоагулянти подвійної дії, як-то апіксабан, дабігатран, ривароксабан та едоксабан замість варфарину (Ezekowitz et al., 2016; Eikelboom et al., 2013). У пацієнтів із механічним мітральним клапаном та ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі до заміни клапана слід застосовувати АСК в дозі 75–100 мг/добу на додаток до варфарину за цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у діапазоні 2,5–3,5 для зменшення ймовірності розвитку тромбозу та рецидиву інсульту чи ТІА (1, С-ЛД) (Hering et al., 2005; Massel et al., 2013).

Хворим, що перенесли ішемічний інсульт або ТІА, страждають на захворювання нативного аортального клапана або неревматичне ураження мітрального клапана, наприклад кальциноз мітрального кільця чи пролапс мітрального клапана, та не мають ФП або інших показань для антикоагулянтної терапії, рекомендовано призначити антитромбоцитарне лікування для зниження ризику повторного інсульту/ТІА (1, С-ЕО). У пацієнтів із біопротезом аортального або мітрального клапана, ішемічним інсультом чи ТІА в анамнезі до заміни клапана та за відсутності інших показань для використання антикоагулянтів через 3–6 місяців після встановлення клапана доцільною є тривала терапія АСК, на відміну від антикоагулянтів, для зменшення ймовірності рецидиву інсульту або ТІА (1, С-ЕО).

У пацієнтів з ішемічним інсультом чи ТІА та інфекційним ендокардитом, у яких, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію, спостерігаються рецидивна емболія та персистивні вегетації, доцільним є раннє хірургічне втручання (під час першої госпіталізації до завершення повного терапевтичного курсу антибіотиків) для зменшення ймовірності рецидиву емболії, якщо немає ознак внутрішньочерепного крововиливу або значних неврологічних пошкоджень (2а, В-В) (Garcia-Cabrera et al., 2013; Kang et al., 2012).

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі та механічним аортальним клапаном проведення антикоагулянтної терапії варфарином вищої інтенсивності для досягнення МНВ у діапазоні 2,5–3,5 або додавання АСК по 75–100 мг/добу може бути корисним для зниження ризику тромбоемболічних подій (2а, С-ЕО). У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та ендокардитом нативного лівобічного клапана, які мають рухливі вегетації довжиною більш ніж 10 мм, доцільно розглянути раннє хірургічне втручання (під час першої госпіталізації до завершення повного терапевтичного курсу антибіотиків) для зменшення ймовірності повторної емболії, якщо немає ознак внутрішньочерепної кровотечі або значних неврологічних пошкоджень (2б, В-В) (Thuny et al., 2005; Durante Mangoni et al., 2003).

У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та інфекційним ендокардитом рання операція на клапані (під час першої госпіталізації до завершення повного курсу антибіотикотерапії) можлива за наявності показань до хірургічного втручання та за відсутності ознак внутрішньочерепної кровотечі або суттєвих неврологічних порушень (2б, В-В) (Barsic et al., 2013). В осіб з інфекційним ендокардитом та великим ішемічним інсультом у разі внутрішньочерепної кровотечі

Початок на стор. 53

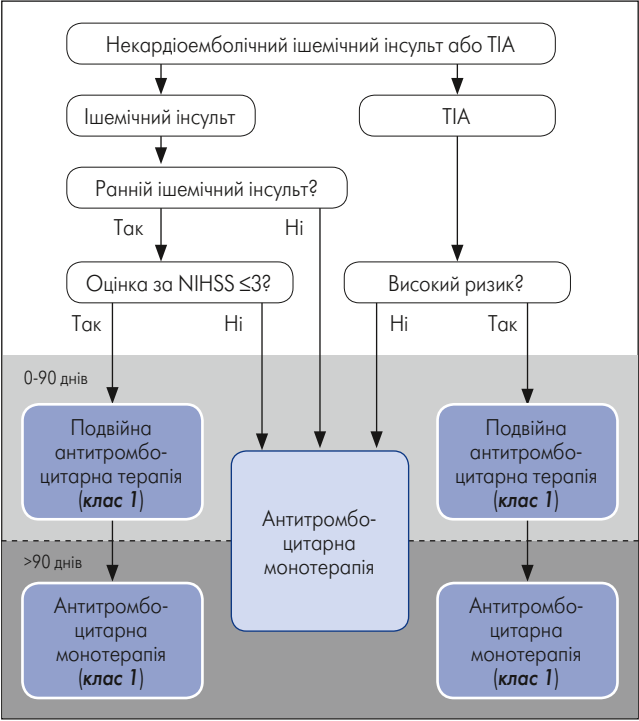


Рис. 3. Антитромбоцитарна терапія при некардіоемболічному інсульті та ТІА
Примітки: Алгоритм не поширюється на пацієнтів, які отримували інтенсивну тромболітичну терапію. Ранній ішемічний інсульт означає, що минуло <24 год від його початку. У разі ТІА високого ризику оцінка за ABCD² ≥4, низького ризику – ABCD² <4. Подвійна антитромбоцитарна терапія включає АСК + клопідогрель.
Адаптовано за Brown et al., 2021; Pan et al., 2019; Wang et al., 2013

доцільно розглянути відстрочення операції на клапані щонайменше на чотири тижні, якщо гемодинамічні показники хворого стабільні (2b, B-NR).

У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та механічними клапанами серця лікування дабігатраном заподіює шкоду (3: *завдає шкоди, B-R*) (Eikelboom et al., 2013).

На рисунку 2 узагальнено рекомендований режим лікування антитромботичними препаратами у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі та різними захворюваннями клапанів серця.

Тромбоз лівого шлуночка. Пацієнтам з інсультом або ТІА та тромбозом лівого шлуночка (ЛШ) рекомендовано призначати антикоагулянтне лікування варфарином у терапевтичній дозі протягом щонайменше трьох місяців для зменшення ймовірності повторного інсульту (1, B-NR) (Phan et al., 2019; Merkler et al., 2019). У хворих після інсульту чи ТІА на тлі гострого ІМ доцільно провести детальну візуалізацію серця (наприклад, контрастну ЕхоКГ або МРТ серця) для оцінки наявності тромбу в ЛШ (2a, C-EO).

В осіб з інсультом або ТІА та новим тромбозом ЛШ (<3 місяців) безпека застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії для зменшення ризику рецидиву інсульту є невизначеною (2b, C-LD) (Fleddermann et al., 2019). У пацієнтів з інсультом чи ТІА на тлі гострого переднього ІМ зі зниженою фракцією викиду (<50%), але без ознак тромбу в ЛШ можна розглянути емпіричну антикоагулянтну терапію протягом щонайменше трьох місяців для зменшення ймовірності повторного кардіоемболічного інсульту (2b, C-EO).

Кардіоміопатія. Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА і тромбозом лівого передсердя чи його вушка в умовах ішемічної, неішемічної або рестриктивної кардіоміопатії та дисфункції ЛШ рекомендовано антикоагулянтну терапію варфарином принаймні впродовж трьох місяців для зниження ризику повторного інсульту або ТІА (1, C-EO). У хворих, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, лікування варфарином та АСК може бути корисним при встановленні допоміжного механічного пристрою для зменшення ймовірності рецидиву (2a, C-LD) (Frontera et al., 2017; Cho et al., 2017).

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА на тлі відсутності компресії ЛШ можливі переваги застосування варфарину для зниження ризику повторного епізоду (2a, C-EO). У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА в умовах синусового ритму, що мають ішемічну/неішемічну кардіоміопатію та зниження фракції викиду без ознак тромбозу лівого передсердя або ЛШ, ефективність антикоагулянтної терапії порівняно з антитромбоцитарною є невизначеною, і вибір повинен залежати від індивідуальних особливостей хворих (2b, B-R) (Homma et al., 2012; Zannad et al., 2018). У пацієнтів з інсультом чи ТІА та шлуночковими допоміжними пристроями лікування дабігатраном замість варфарину в межах первинної чи вторинної профілактики повторного епізоду є шкідливим (3: *завдає шкоди, B-R*) (Andreas et al., 2018).

Відкрите овальне вікно. У пацієнтів із нелакунарним ішемічним інсультом невизначеної причини та БОВ рішення щодо закриття БОВ та медикаментозного лікування має бути прийняте сумісно хворим, кардіологом та невропатологом, беручи до уваги ймовірність причинно-наслідкової ролі БОВ (2a, C-EO). У пацієнтів цієї когорти віком від 18 до 60 років, що перенесли

нелакунарний ішемічний інсульт невизначеної етіології, незважаючи на ретельну оцінку стану, та мають анатомічні особливості БОВ, пов'язані з високим ризиком, для профілактики повторного інсульту доцільними є його закриття за допомогою транскатетерного пристрою та тривала антитромбоцитарна терапія, а не саме лише використання антитромбоцитарних засобів (2a, B-R) (Kent et al., 2016; Lee et al., 2018).

У хворих цієї групи без анатомічних особливостей БОВ, пов'язаних з високим ризиком, користь його закриття шляхом застосування транскатетерного пристрою та тривале антитромбоцитарне лікування замість самої лише антитромбоцитарної терапії для запобігання рецидиву інсульту вивчено недостатньо (2b, C-LD) (Saver et al., 2017; Turc et al., 2020). У пацієнтів даної вікової категорії з нелакунарним ішемічним інсультом невизначеного генезу, незважаючи на анатомічні особливості БОВ та ретельну оцінку стану, переваги його закриття за допомогою транскатетерного пристрою порівняно з варфарином невідомі (2b, C-LD) (Mas et al., 2017).

Вроджена вада серця та пухлини серця
Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА та вродженою вадою серця, які отримують паліативну терапію за Фонтемом, рекомендовано застосовувати варфарин для зменшення ймовірності рецидиву (1, C-LD) (Seipelt et al., 2002; Monagle et al., 2011). Для осіб із ціанотичною вродженою вадою серця та іншими складними ураженнями, ішемічним інсультом чи ТІА можливого кардіоемболічного походження доцільним є лікування варфарином для зниження ризику повторного епізоду (2a, C-EO).

У пацієнтів з інсультом або ТІА, в яких виявлено ліво-бічну пухлину серця, її резекція може бути корисною для зменшення ймовірності повторного інсульту (2a, C-LD) (Elbardi et al., 2009).

Дисекція артерій
Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА після дисекції екстракраніального відділу сонної або хребетної артерії показано антитромботичну терапію протягом щонайменше трьох місяців для запобігання повторному інсульту чи ТІА (1, C-EO). У хворих даної популяції, які перенесли дисекцію екстракраніального сегмента сонної або хребетної артерії <3 місяців тому, розумно використовувати АСК або варфарин для запобігання рецидиву інсульту чи ТІА (2a, B-R) (Markus et al., 2019).

В осіб з інсультом або ТІА та дисекцією екстракраніального відділу сонної або хребетної артерії, які мають рецидиви незважаючи на антитромботичне лікування, можна розглянути ендovasкулярну терапію для запобігання розвитку повторного інсульту чи ТІА (2b, C-LD) (Moon et al., 2017; Spanos et al., 2016).

Стани гіперкоагуляції
У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА невідомого генезу (незважаючи на ретельну діагностичну оцінку та відсутність в анамнезі інших тромбів), у яких виявлено мутацію протромбіну 20210A, стійкість до активованого білка С, підвищений рівень фактора VIII або дефіцит білка С, S або антитромбіну III, доцільною є антитромбоцитарна терапія для зменшення ймовірності повторного інсульту чи ТІА (2a, C-LD) (Schellekens et al., 2018; Chiasakul et al., 2019).

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які мають ізольовані антифосфоліпідні антитіла, але не відповідають критеріям антифосфоліпідного синдрому, для зниження ризику рецидиву інсульту рекомендована лише антитромбоцитарна терапія (1, B-NR) (Levine et al., 2004). У хворих цієї когорти із підтвердженим антифосфоліпідним синдромом, які отримують лікування варфарином, доцільне досягнення цільового показника МНВ 2-3 на відміну від >3, щоб ефективно збалансувати ризик надмірної кровотечі та тромбозу (2a, B-R) (Finazzi et al., 2005).

У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які відповідають критеріям антифосфоліпідного синдрому, доцільно використовувати варфарин для зменшення ймовірності повторного інсульту чи ТІА (2a, C-LD) (Okuma et al., 2009). Особам з ішемічним інсультом або ТІА, антифосфоліпідним синдромом, тромбозом в анамнезі та позитивними антифосфоліпідними антитілами, як-то вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпін та анти-β₂-глікопротеїн-I, не рекомендовано призначати ривароксабан, оскільки його приймання пов'язане із високою частотою тромботичних подій (3: *завдає шкоди, B-R*) (Pengo et al., 2018; Dufrost et al., 2018).

Гіпергомоцистемія, рак, серповидноклітинна анемія
У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та гіпергомоцистемією добавки з фолієвою кислотою, вітамінами B₆ та B₁₂ неефективні для запобігання повторному інсульту (3: *переваги відсутні, B-R*) (VITATOPS Trial Study Group, 2010; Toole et al., 2004). В осіб з ішемічним інсультом або ТІА на тлі ФП та раку доцільно розглянути застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії, а не варфарину для профілактики інсульту (2a, B-NR) (Chen et al., 2019; Yang et al., 2020).

Хворим на серпоподібноклітинну анемію, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендоване постійне переливання крові для зниження рівня гемоглобіну S до <30% від загального гемоглобіну для профілактики повторного ішемічного інсульту (1, B-NR) (Adams et al., 1998). Також у цій популяції пацієнтів лікування гідроксисечовиною може бути розумним вибором для запобігання рецидиву інсульту, якщо трансфузійна терапія недоступна або не-доцільна (2a, B-R) (Ware et al., 2016; Lucarelli et al., 2012).

Васкуліти
Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА та симптомами, пов'язаними з гігантоклітинним артеріїтом, для зниження ризику рецидиву інсульту рекомендовано негайно розпочати пероральне застосування глюкокортикоїдів у високих дозах (1, B-NR) (Brekke et al., 2017; van der Geest et al., 2020). В осіб з ішемічним інсультом чи ТІА та підтвердженим діагнозом гігантоклітинного артеріїту терапія метотрексатом або тоцилізумабом на додаток до стероїдів є доцільною для зменшення ймовірності повторного інсульту (2a, B-NR) (Stone et al., 2017; Onen et al., 2017).

У пацієнтів з ішемічним інсультом чи ТІА та первинним ангіїтом центральної нервової системи індукційна терапія глюкокортикоїдами та/або імуносупресантами з подальшим тривалим підтримувальним лікуванням стероїдзберігальними імуносупресантами є розумним варіантом для зниження ризику рецидиву інсульту (2a, B-NR) (de Boysson et al., 2018). У хворих, що перенесли ішемічний інсульт чи ТІА та мають підтверджений діагноз гігантоклітинного артеріїту, терапія інфліксимабом асоційована з періодичними очними симптомами та маркерами активності захворювання, тому його не слід призначати (3: *завдає шкоди, B-R*) (Fasano et al., 2017; Shapiro et al., 2018).

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА та інфекційним васкулітом, таким як церебральний васкуліт, нейросифіліс чи бактеріальний менінгіт як наслідок вірусу вітряної віспи, показане лікування основної інфекції для зниження ризику інсульту (1, B-NR) (Nagel et al., 2007; Callegari et al., 2014). У пацієнтів з ішемічним інсультом чи ТІА в контексті ВІЛ-васкулопатії щоденне приймання АСК + контроль вірусу ВІЛ у поєднанні з антиретровірусною терапією є доцільними для зменшення ймовірності повторного інсульту (2a, C-LD) (Gunthard et al., 2014; Benjamin et al., 2017).

Використання антитромботичних препаратів у вторинній профілактиці інсульту
У пацієнтів із некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА антитромбоцитарна терапія має переваги перед пероральними антикоагулянтами для зменшення ймовірності повторного ішемічного інсульту та інших серцево-судинних подій при мінімальному ризикі кровотечі (1, A) (De Schryver et al., 2012; Mohr et al., 2001). Для вторинної профілактики ішемічного інсульту в цій групі хворих показано призначення АСК у дозуванні 50-325 мг/добу, клопідогрелю по 75 мг або комбінація 25 мг АСК та 200 мг дипіридамолу пролонгованого вивільнення двічі на день (1, A) (Kwok et al., 2015; Sacco et al., 2008).

В осіб із нещодавно перенесеним легким (за шкалою NIHSS ≤3) некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА високого ризику (за шкалою ABCD² ≥4) призначення пероральних антикоагулянтів прямої дії (АСК + клопідогрель) має бути раннім (в ідеалі протягом 12-24 год від появи симптомів і принаймні впродовж семи днів від моменту початку епізоду) і продовжуватися 21-90 днів із подальшою антитромбоцитарною монотерапією для зниження ризику повторного ішемічного інсульту (1, A) (рис. 3) (Albay et al., 2020; Naqvi et al., 2020). Для пацієнтів із нещодавнім (<24 год) інсультом легкого або помірного ступеня тяжкості (оцінка за NIHSS ≤5), ТІА високого ризику (оцінка за ABCD² ≥6) або симптоматичним стенозом інтра-/екстракраніального відділу ≥30% коронарної артерії використання пероральних антикоагулянтів прямої дії з тикагрелором + АСК протягом 30 днів можна розглядати для зменшення ймовірності рецидиву інсульту впродовж 30 днів; однак слід враховувати, що воно також асоційоване зі зростанням ризику серйозних кровотеч, включно із внутрішньомозковими (2b, B-R) (Johnston et al., 2020).

Для пацієнтів, які вже приймали АСК під час некардіоемболічного ішемічного інсульту або ТІА, ефективність збільшення дози АСК чи переходу на інший антитромбоцитарний препарат вивчено недостатньо (2b, B-NR) (Lee et al., 2017). Для осіб із некардіоемболічним ішемічним інсультом чи ТІА безперервне застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії протягом >90 днів або потрібної анти-тромбоцитарної терапії корелює з підвищеним ризиком крововиливів (3: *завдає шкоди, A*) (Bath et al., 2018).

Підготувала **Олена Коробка**

Нові дані дозволяють зосередити увагу на тау-білку при хворобі Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера (ХА) – нейродегенеративне захворювання, що характеризується відкладенням β -амілоїду та накопиченням нейрофібрилярних клубків фосфорильованого тау-білка у головному мозку. За результатами нового багатоцентрового дослідження, було запропоновано першу вичерпну «довідкову карту» метаболічних змін мозку, пов'язаних із ХА, невропатологічними проявами та зниженням когнітивних функцій. Зокрема, надані переконливі докази змін у біоенергетичних шляхах, метаболізмі холестерину, нейрозапаленні, осморегуляції тощо.

У 500 учасників (352 жінки та 148 чоловіків), включених у дослідження, щорічно проводили оцінку фізіологічних та когнітивних функцій. У 220 учасників, які померли, на момент смерті було діагностовано ХА (із/без вторинної причини деменції), у 119 – легкі когнітивні порушення та 153 їх не мали, тоді як у восьми осіб були інші форми деменції. Зразки мозку оцінювали після розтину (середній вік смерті становив 91 рік).

Нецільове метаболічне профілювання проводили на зразках із дорсолатеральної зони префронтальної кори головного мозку. Для оцінки метаболічних змін, пов'язаних із ХА, були обчислені статистичні асоціації між метаболічними профілями та вісьмома характеристиками, пов'язаними із захворюванням (як-то клінічний діагноз до моменту смерті, рівень пізнання, когнітивне зниження протягом життя, навантаження β -амілоїдом/тау-білком, невропатологічний діагноз, встановлений на основі комбінації стадії Браака та нейритних бляшок).

Більшість із 298 метаболітів ($n=667$) були пов'язані з 1 із 3 ознак захворювання: когнітивним зниженням ($n=201$), тау-клубками ($n=188$) та загальним тягарем патології ($n=183$). Тільки 34 метаболіти асоціювалися з β -амілоїдом, що було найменшою кількістю асоціацій серед восьми характеристик ХА.

Дослідники зазначають, що тоді як β -амілоїд був у центрі уваги більшості терапевтичних підходів, отримані дані дозволяють припустити, що патологія тау-білка є рушійною силою метаболічних змін у головному мозку.

За матеріалами www.medscape.com

Ліки від хвороби Паркінсона: нові перспективи

Молекула, яка є перспективною для запобігання розвитку хвороби Паркінсона (ХП), була вдосконалена вченими з Університету Бата (Велика Британія).

Професор **Джоді Мейсон** із Департаменту біології та біохімії, який очолював дослідження, зазначив, що сьогодні наявні лише ліки для симптоматичної терапії ХП, але з'явилися великі сподівання на розробку препарату, який зможе запобігти появі симптомів цього нейродегенеративного захворювання.

ХП характеризується тим, що у клітинах мозку специфічний білок α -синуклеїн «неправильно згортається», агрегується та перестає нормально функціонувати. Після неправильного згортання він накопичується у великих масах, відомих як тільця Леві. Ці маси складаються з агрегатів α -синуклеїну, які токсичні для клітин мозку, що продукують дофамін, спричиняючи їх загибель. Саме це падіння рівнів дофаміну викликає симптоми ХП.

У спробах націлити та «детоксифікувати» α -синуклеїн-індуковану нейродегенерацію, вчені проаналізували велику бібліотеку пептидів, щоб знайти кращого кандидата для запобігання неправильному згортанню α -синуклеїну.

Із 209952 пептидів 4554W виявився найбільш перспективним у пригніченні агрегації α -синуклеїну в токсичні форми в експериментах на живих клітинах. Вчені змінили пептид 4554W, щоб оптимізувати його функцію. Нова версія молекули – 4654W (N6A) – містить дві модифікації вихідної амінокислотної послідовності та є набагато ефективнішою у зниженні неправильного укладання, агрегації та токсичності α -синуклеїну.

Науковці сподіваються, що це дослідження не тільки сприятиме розробці нових методів лікування, щоб запобігти розвитку ХП та деменції з тільцями Леві, але також розкриє фундаментальні механізми самого захворювання.

Дана робота також має значення для хвороби Альцгеймера, цукрового діабету 2-го типу та інших серйозних патологій людини, симптоми яких викликані неправильним згортанням білка.

За матеріалами www.worldpharmanews.com

Деменцію можна зупинити за допомогою комбінації рифампіцину та ресвератролу

Кількість осіб із деменцією збільшується в усьому світі, при цьому деякі джерела прогнозують подвоєння показника кожні 20 років. Однак ефективного лікування хвороби, на жаль, досі немає. Останні дослідження показали, що аномалії починають з'являтися в мозку пацієнтів із деменцією більш ніж за 20 років до початку захворювання. Вважається, що деменція виникає, коли білки (β -амілоїд, тау-білок та α -синуклеїн) накопичуються в мозку і утворюють олігомери.

Дослідницька група із Департаменту трансляційної нейронауки Вищої школи медицини Університету Осаки (Японія) раніше продемонструвала в експериментах на мишах, що антибіотик рифампіцин видаляє олігомери з мозку і покращує когнітивні функції. Однак застосування препарату пов'язане з такими побічними ефектами, як ураження печінки. Своєю чергою ресвератрол, природний антиоксидант, що міститься в рослинах, використовується як добавка у країнах Європи та США. Отже, вчені вирішили мінімізувати негативні побічні ефекти рифампіцину за допомогою гепатопротекторної дії ресвератролу.

Науковці вводили фіксовану дозу комбінації рифампіцину та ресвератролу інтра-назально п'ять днів на тиждень протягом чотирьох тижнів на моделях хвороби Альцгеймера, лобно-скроневої деменції та деменції з тільцями Леві, а потім спостерігали за когнітивними функціями й патологією мозку.

За результатами, комбінація рифампіцину та ресвератролу значно покращувала когнітивну функцію мишей, гальмувала накопичення олігомерів і відновлювала рівень пресинаптичного білка синаптофізину. Крім того, рівень печінкових ферментів у крові, що є маркером ураження органа, який зазвичай підвищується при застосуванні рифампіцину, залишався нормальним. Також у гіпокампі мало місце підвищення експресії нейротрофічного фактора головного мозку, що зазвичай не спостерігається при застосуванні лише рифампіцину.

Ці дані свідчать про те, що фіксована комбінація рифампіцину з ресвератролом перевершує рифампіцин окремо як за показниками безпеки, так і ефективності.

Вивчаючи нові терапевтичні цілі, автори дослідження сподіваються навчитися діагностувати деменцію та запобігати їй ще до того, як нейрони починають вмирати.

За матеріалами www.worldpharmanews.com

Штучний інтелект може точно спрогнозувати, у кого розвинеться деменція через два роки

Штучний інтелект із точністю до 92% може передбачити, в яких людей, що відвідують лікаря із приводу розладів пам'яті, протягом двох років розвинеться деменція.

Науковці з Ексетерського університету (Велика Британія) проаналізували дані осіб, які відвідували мережу 30 клінік пам'яті Національного координаційного центру хвороби Альцгеймера у США. На початку дослідження в учасників не було деменції, хоча багато хто скаржився на проблеми із пам'яттю або іншими функціями мозку.

У період дослідження із 2005 по 2015 рр. у кожного 10-го відвідувача (1568 осіб) було вперше діагностовано деменцію протягом двох років після відвідування клініки пам'яті. Дослідження показало, що форма штучного інтелекту, яка називається машинним навчанням, може передбачити нові випадки деменції з точністю до 92%, тобто набагато точніше, ніж два наявні альтернативні методи дослідження.

Вчені також вперше виявили, що близько 8% (130 випадків) діагнозів деменції були поставлені помилково, оскільки їх згодом скасували. Моделі машинного навчання точно ідентифікували понад 80% цих суперечливих діагнозів. Таким чином, штучний інтелект може не тільки передбачити, кому буде поставлено діагноз деменції, але й також підвищити точність цих діагнозів.

Окрім того, встановлено, що штучний інтелект працює ефективно, використовуючи інформацію про пацієнтів, яка зазвичай доступна у клініці (пам'ять, функції мозку, результати когнітивних тестів, певні фактори способу життя тощо). Команда науковців планує провести подальші дослідження, щоб оцінити практичне використання методу машинного навчання у клініках і можливість його впровадження для поліпшення діагностики та лікування деменції.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Ліки від деменції можуть підвищувати ризик гіперактивного сечового міхура

За результатами дослідження фармацевтичного коледжу Г'юстонського університету (США), донепезил при застосуванні для лікування деменції та хвороби Альцгеймера (ХА) пов'язаний із підвищеним ризиком гіперактивного сечового міхура.

Деменція – це група симптомів, пов'язаних із погіршенням пам'яті, міркування та інших навичок мислення, при цьому саме ХА є найпоширенішою причиною деменції (60-80% випадків). Своєю чергою інгібітори холінестерази, зокрема донепезил, галантамін і ривастигмін, підсилюють зв'язок між нервовими клітинами для покращення пізнання.

Попередні дослідження показали, що застосування інгібіторів холінестерази пов'язане з підвищенням ризиком приймання антимукаринових препаратів, які використовують для усунення такого побічного ефекту, як гіперактивний сечовий міхур.

На основі даних американської федеральної програми медичного страхування Medicare було обстежено 524 975 дорослих (віком ≥ 65 років) із деменцією, які отримували інгібітори холінестерази (80,72% – донепезил, 16,41% – ривастигмін, 2,87% – галантамін). Основним результатом, який цікавив дослідників, була діагностика гіперактивного сечового міхура протягом шести місяців від початку лікування.

Було виявлено, що донепезил асоційований із підвищенням ризику гіперактивного сечового міхура на 13% порівняно з ривастигміном, тоді як відмінностей при застосуванні галантаміну та ривастигміну не спостерігалось.

На думку вчених, отримані результати свідчать про необхідність кращого розуміння та керування захворюваністю, яка пов'язана із прийманням ліків у літніх осіб із деменцією.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Вплив формальдегіду на робочому місці пов'язаний із когнітивними проблемами у майбутньому

На різних робочих місцях люди зазнають впливу формальдегіду – газу з різким запахом, який використовується у виробництві деревини та хімічних виробів, пластмас тощо. Дані нового дослідження вчених з Університету Монпельє (Франція) демонструють, що тривалий вплив формальдегіду під час роботи може бути пов'язаний із когнітивними порушеннями.

У дослідженні взяли участь 75322 жителі Франції (середній вік – 58 років). Із них 8% осіб піддавалися впливу формальдегіду протягом свого трудового життя (медсестри, доглядальники, медичні техніки, робітники текстильної, хімічної та металургійної промисловості, столяри, прибиральники).

Учасників розподілили на три групи за роками впливу формальдегіду: низький – менш ніж 6 років, середній – від 7 до 21 року, високий – більш ніж 22 роки. Також їх було розділено на три групи відповідно до кумулятивної експозиції, що являє собою загальну кількість формальдегіду, впливу якого людина зазнає протягом свого життя на основі ймовірності, інтенсивності та частоти впливу.

Когнітивну функцію визначали за допомогою семи загальних тестів запам'ятовування слів, пам'яті, уваги, міркування та інших навичок мислення, щоб оцінити кожную сферу та отримати загальний бал.

Було виявлено, що люди, які зазнавали впливу формальдегіду на роботі, мали в середньому на 17% вищий ризик розвитку проблем із мисленням і пам'яттю порівняно із тими, хто не стикався з даною речовиною. Це було підтверджено для кожного типу когнітивних функцій, які перевіряли дослідники.

Як зазначає авторка дослідження **Ноємі Летельє**, відомо, що вплив формальдегіду пов'язаний із деякими видами раку, й отримані результати свідчать про те, що вплив малої кількості цієї речовини також може корелювати із погіршенням когнітивних функцій. Вона додала, що люди, які зазнають впливу формальдегіду на робочому місці, мають вживати запобіжних заходів, а компанії – зменшити вплив небезпечних хімічних речовин на працівників.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Стимултон®

Європейський сертралін



Переваги Стимултону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимултон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимултон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01–02.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

