



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Тематичний номер «Інсульт»
№ 1, 2023 р.
12 750 примірників*

Ризик, детермінанти та фармакотерапія депресії після гострого ішемічного інсульту

Читайте на сторінці **4**

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою

Читайте на сторінці **19**

Профілактика та лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги

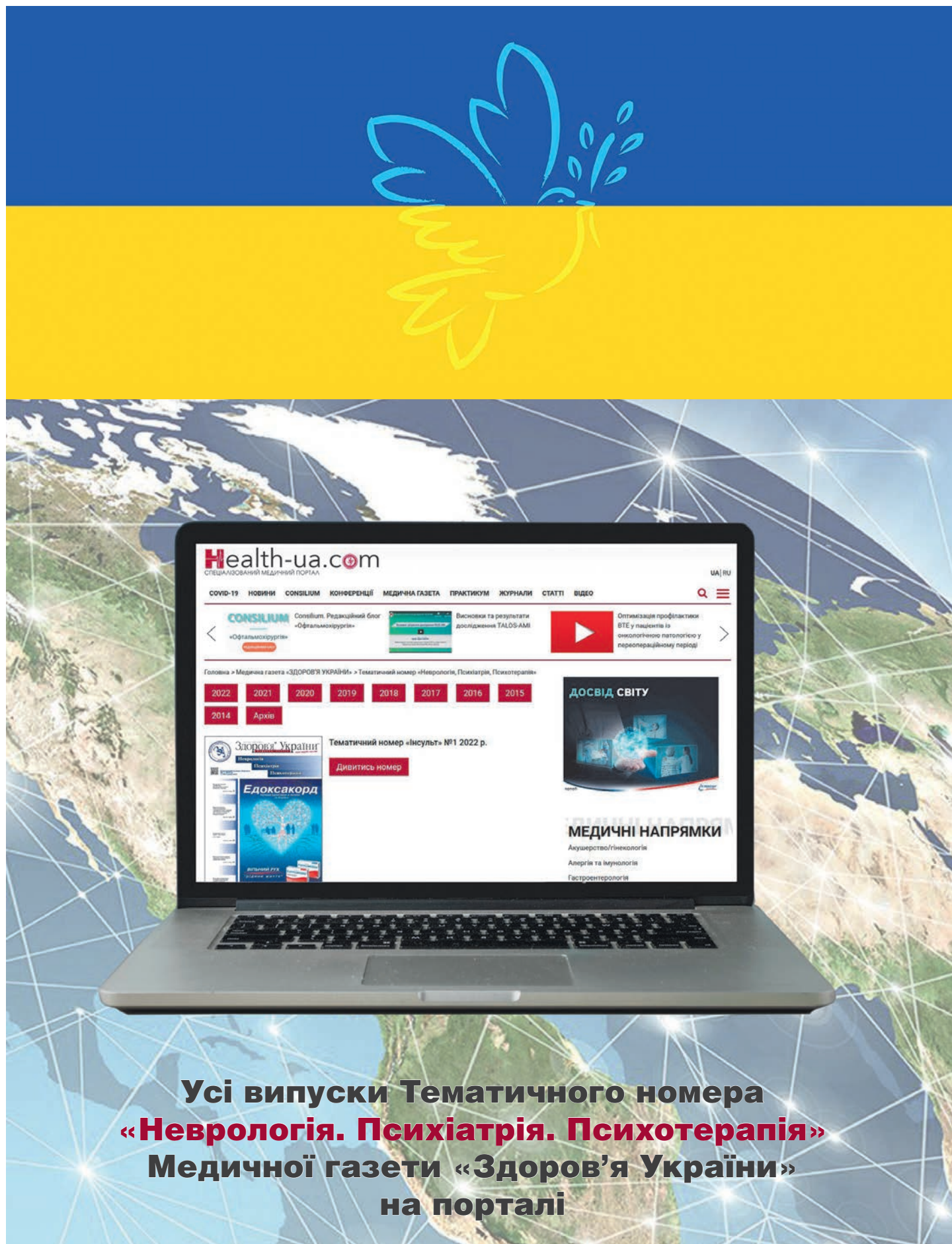
Читайте на сторінці **23**

Клінічні настанови з лікування інсульту: оновлення, сучасні можливості та виклики

Читайте на сторінці **25**

Медикаментозна терапія центрального постінсультного болю: порівняльна ефективність антидепресантів та протисудомних препаратів

Читайте на сторінці **26**



Усі випуски Тематичного номера
«**Неврологія. Психіатрія. Психотерапія**»
Медичної газети «Здоров'я України»
на порталі



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/ll/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, Bomstein 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., Hoemberg 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

Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (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 (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відзначаються 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.** Церебролізін® 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, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.

КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилаторних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III тримістр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». **1.** Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Антитромбоцитарна терапія ацетилсаліциловою кислотою в межах профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) – збірний термін, що охоплює хвороби серця і кровеносних судин, зокрема ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку та захворювання периферичних артерій. Ці патології залишаються основною причиною захворюваності та смертності у всьому світі, перше місце серед яких належить ІХС, на яку 2019 р. припадало 16% смертей у світі (WHO, 2020). Також високим є тягар інсульту, попри виразне зниження стандартизованих за віком показників смертності. За прогностичними оцінками, у Європейському Союзі за 2017-2047 рр. кількість осіб із перенесеним інсультом збільшиться на 30%, що свідчить про актуальність питання вибору та реалізації профілактичних стратегій, зокрема із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (Wafa et al., 2020).

Застосування ацетилсаліцилової кислоти: баланс користі й ризику

Як зазначають дослідники, Європейське товариство кардіологів (ESC) не рекомендує застосування АСК для осіб без серцево-судинних захворювань (ССЗ) через ризик серйозної кровотечі (Cosentino et al., 2020). Позиція ESC підтверджується сучасними дослідженнями, у яких застосування АСК у пацієнтів із помірним ризиком, цукровим діабетом (ЦД) та у здорових осіб віком старше 70 років не продемонструвало зниження смертності від ССЗ або загальної смертності (Gaziano et al., 2018; Bowman et al., 2018; McNeil et al., 2018). Втім, сучасні рекомендації чітко застерігають від використання АСК саме для первинної профілактики в осіб віком ≥ 70 років, зважаючи на підвищений ризик кровотечі (Arnett et al., 2019). Американська асоціація серця (AHA) та Американський коледж кардіології (ACC) 2019 р. підтримали цю позицію та рекомендували використання АСК для меншої кількості пацієнтів порівняно з попередніми рекомендаціями (Bibbins-Domingo et al., 2016; Arnett et al., 2019).

Крім того, Американська діабетична асоціація (ADA, 2020) наголошує, що використання АСК має бути зарезервовано для пацієнтів із високим ризиком, тоді як відповідне рішення має прийматися після зваженого оцінювання ризику й користі. Власне, така користь від СС-активності препарату має бути зрівноважена з ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової), асоційованим із цією терапією (Gargiulo et al., 2014). Як відомо, збільшення дози АСК підвищує ризик кровотеч, особливо малих, шлунково-кишкових, а також загальних кровотеч та інсультів (Serebruany et al., 2005; Mehta et al., 2010). Саме тому слід дотримуватися рекомендацій щодо дозування такої терапії. У низці останніх досліджень підтверджено зниження частоти СС-події і загальної смертності за первинної й вторинної профілактики АССЗ із застосуванням АСК у низьких дозах (≤ 150 мг/добу), що вкотре продемонструвало її користь (Jacobsen et al., 2020; Ferreira Moita et al., 2022).

Використання АСК у закладах первинної ланки медичної допомоги

Метою ретроспективного обсерваційного перехресного аналітичного дослідження, проведеного в Португалії, стало оцінювання дотримання європейських рекомендацій щодо використання АСК у первинній і вторинній профілактиці АССЗ у двох закладах первинної медичної допомоги (Відділ здоров'я сім'ї С. Мартінью де Алкабідече Центру охорони здоров'я Кашкайша, Великий Лісабон – I заклад, а також Відділ здоров'я сім'ї С. Жуліао, Західний Лісабон – II заклад) (Ferreira Moita et al., 2022).

Чинники ризику АССЗ (гіпертонія, ЦД, дисліпідемія, ожиріння й куріння) були зареєстровані відповідно до рекомендацій ESC щодо профілактики ССЗ та індивідуальних клінічних записів (Vissegen et al., 2021). Критерії виключення для групи первинної профілактики: брак даних, спорадичне використання або невикористання АСК, попередні СС-події в анамнезі та наявність протипоказань для застосування АСК. Для групи вторинної профілактики були такі самі критерії виключення, а також геморагічний інсульт в анамнезі.

Загалом до вибірки дослідження увійшли 1262 учасники: 720 осіб у групі первинної профілактики і 542 – у групі вторинної профілактики. У групі первинної профілактики середній вік пацієнтів становив 67–69 років (у I і II закладі медичної допомоги відповідно, із < 50 років і > 97 років). У групі вторинної профілактики середній вік вибірки був вищим: 72–77 років (із < 37 років і > 108 років).

Щодо поширеності чинників ризику ССЗ у групі первинної профілактики, то 33,3% (I заклад) і 19,8% (II заклад) пацієнтів мали діагноз ЦД; 76,7 і 67% відповідно – гіпертензію; 74,5 і 67,5% – дисліпідемію; 40,3 і 27,3% – ожиріння та 12,6 і 14% були курцями. Крім того, 55,7% (I заклад) і 41,3% (II заклад) осіб вибірки були класифіковані як такі, що мають високий або дуже високий СС-ризик.

У групі первинної профілактики терапію АСК застосовували 61 учасник (8,5%). Крім того, понад 50% осіб, які приймали препарат для первинної профілактики, мали високий або дуже високий СС-ризик, причому найпоширенішим чинником ризику була гіпертонія.

Щодо чинників ризику ССЗ у групі вторинної профілактики, то 40,7% (I заклад) і 29,1% (II заклад) осіб мали діагноз ЦД; 88,1 і 85,3% відповідно – гіпертензію; 60,5 і 85,6% – дисліпідемію; 35,6 і 29,7% – ожиріння, а 13,6 і 11,1% відповідно були курцями.

Загалом у групі вторинної профілактики понад 50% учасників отримували антитромбоцитарну терапію. При цьому 195 пацієнтів (27%) застосовували лише АСК, зокрема 39% пацієнтів, зареєстрованих у закладі I, і 34% осіб – у закладі II, а 16,5 і 11,1% відповідно приймали клопідогрель.

Слід зазначити, що у групі вторинної профілактики близько 17% пацієнтів отримували антикоагулянтну терапію, при цьому 166 осіб (31%) не приймали будь-якої захисної терапії.

Понад половина осіб, які брали участь у дослідженні з показаннями до антитромбоцитарної терапії, застосовували її. Але якщо цих користувачів розглядати разом із тими, хто приймав антикоагулянтну терапію, то близько 30% осіб не одержували жодної терапії (причини можуть бути пов'язані з недостатнім призначенням або недотриманням лікування). Серед осіб, які отримували АСК у межах вторинної профілактики (понад 50%), найчастішими терапевтичними показаннями були ІМ та захворювання периферичних судин, за якими слідували інсульт і ІХС без стенокардії.

Що стосується призначених доз АСК, то застосовували дві доступні в Португалії дози (100 і 150 мг), із перевагою 150 мг у групі з вищою поширеністю усіх чинників ризику, крім дисліпідемії. Тоді як дозування 100 мг переважало в пацієнтів з ІХС (63%) і без стенокардії (64%), а також з ІМ (61,5%).

Навпаки, дозування 150 мг було більш поширеним у пацієнтів з інсультом або цереброваскулярними захворюваннями. Відомо, що 61 особа (8,5%) отримувала АСК для первинної профілактики, із переважанням дози 150 мг (57%). Своєю чергою, у групі вторинної профілактики пацієнти, які приймали АСК (52%), також застосовували дозу 150 мг.

Отже, як для первинної, так і для вторинної профілактики переважала доза АСК 150 мг/добу.

Антитромбоцитарні препарати для вторинної профілактики в пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторними ішемічними атаками

Річний ризик повторного ішемічного інсульту після інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) коливається від 3–5%, що становить 25–30% усіх інсультів. Ці пацієнти також мають вищий ризик розвитку в майбутньому ІМ та смерті від СС-причин (Giles et al., 2007; Amarenco et al., 2016; Valls et al., 2017).

Найвищий ризик інсульту фіксують у ранній період після гострої події. Тому вкрай важливим є швидкий початок адаптованих стратегій профілактики, наприклад, скерування до відділень лікування гострого інсульту, негайне призначення антитромботичних препаратів, рання ревазуляризація сонної артерії тощо. У довгостроковій перспективі рекомендовано приймати оптимальну медикаментозну терапію, зокрема антиагреганти і статини, а також модифікацію чинників ризику. Антитромбоцитарні препарати широко застосовують за некардіоемболічного інсульту. Для профілактики судинних подій у пацієнтів з інсультом або ТІА використовують різні препарати у вигляді моно- або комбінованої терапії, зважаючи на їхню ефективність щодо зниження ризику інсульту, ІМ та смерті.

Історично було продемонстровано роль АСК у профілактиці будь-якого типу інсульту серед пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт або ТІА (Ferreira Moita et al., 2022). Водночас поточні мережеві метааналізи щодо антитромбоцитарних препаратів для вторинної профілактики інсульту зосереджувалися лише на обмеженій кількості методів лікування і не містили ретельної оцінки достовірності їх ефективності (Xie et al., 2015; Niu et al., 2016; Wa et al., 2019). Саме тому італійські вчені виконали систематичний огляд і мережевий метааналіз, щоб узагальнити поточні докази щодо використання антитромбоцитарних препаратів для вторинної профілактики в дорослих пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та оцінити їхню відносну ефективність і безпеку, забезпечивши клінічно корисний рейтинг (Del Giovane et al., 2021).

Було здійснено пошук в електронних базах даних MEDLINE, EMBASE і Кокранівському центральному

реєстрі контрольованих випробувань (CENTRAL) від дати заснування до вересня 2020 р. без мовних обмежень. Також додано рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), у яких оцінювали роль антиагрегантів для вторинної профілактики інсульту, та виконано попарний і мережевий метааналіз, використовуючи моделі випадкових ефектів. Первинними кінцевими точками були всі інсульти (ішемічні чи геморагічні) та смертність від усіх причин.

Зокрема, до метааналізу увійшли РКД, у яких порівнювали будь-який антитромбоцитарний препарат у будь-якій дозі, у вигляді моно- чи комбінованої терапії, із контролем (плацебо / без лікування) або іншим антиагрегантним препаратом у будь-якій дозі, як засіб моно- чи комбінованої терапії, для вторинної профілактики у дорослих осіб (≥ 18 років, обох статей) з ішемічним інсультом або ТІА, у яких було виключено крововилив.

Водночас зі статистичного аналізу виключено дослідження із загальним розміром вибірки < 100 учасників через потенційно упереджену оцінку і/або переоцінку ефекту лікування.

Основними результатами були смертність від усіх причин і частка пацієнтів, у яких розвинувся інсульт, незалежно від його типу (ішемічний чи геморагічний) і тяжкості. Вторинними кінцевими точками були частка пацієнтів, у яких розвинувся ішемічний інсульт; ішемічний інсульт або ТІА незалежно від ступеня тяжкості; СС-події; геморагічні інсульти; внутрішньочерепні крововиливи; велика кровотеча. Загалом систематичний огляд охоплював 57 РКД, тоді як для метааналізу використано дані 50 досліджень ($n = 165\,533$ учасників). Порівняно з плацебо / відсутністю лікування докази від помірної до високої достовірності вказують на те, що цилостазол, клопідогрель, дипіридазол + АСК, тикагрелор, тиклопідин і аспірин у дозі ≤ 150 мг/добу значно знижують ризик усіх інсультів. Встановлено, що АСК у дозі > 150 мг/добу, а також комбінації клопідогрель + АСК і тикагрелор + АСК також зменшують ризик будь-якого інсульту, але підвищують ризик геморагічних подій.

У систематичному огляді та мережевому метааналізі виявлено, що цилостазол, клопідогрель окремо та в комбінації з АСК, тикагрелор окремо та в комбінації з АСК, дипіридазолом у комбінації з АСК, тиклопідолом та аспірином як у дозі ≤ 150 , так і > 150 мг/добу суттєво пов'язані з найбільшою користю щодо повторного інсульту (як ішемічного, так і геморагічного, що розглядаються разом, і ішемічного окремо) і зниженням ризику СС-порівняно з плацебо / відсутністю лікування. Абсолютне зниження ризику становить від 1,1 до 3,6% для повторних інсультів і від 1,4 до 3,3% для СС-подій. Проте тикагрелор у поєднанні з АСК був значною мірою пов'язаний із найбільшою шкодою з боку підвищення ризику геморагічного інсульту (збільшення абсолютного ризику на 3,7%), внутрішньочерепного крововиливу (збільшення абсолютного ризику на 4,2%) та великої кровотечі (збільшення абсолютного ризику на 7,5%) порівняно з плацебо / відсутністю лікування.

Крім того, клопідогрель у поєднанні з АСК значно підвищував ризик великої кровотечі з абсолютним підвищенням ризику на 0,8%. Аспірин у дозі > 150 мг/добу порівняно з аспірином у дозі ≤ 150 мг/добу, а також комбінована терапія з АСК порівняно з відповідними монотерапіями не продемонстрували постійного підвищення користі, натомість були асоційовані з підвищенням ризику.

Висновки

Отже, беручи до уваги співвідношення користі й ризику, цилостазол, клопідогрель, тикагрелор і тиклопідин окремо, АСК у дозі ≤ 150 мг/добу і дипіридазолом у комбінації з АСК є найкращими антитромбоцитарними препаратами для вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС, інсультом або ТІА. АСК у низьких дозах є найширше використовуваним антитромбоцитарним препаратом першої лінії для вторинної профілактики ішемічного інсульту, зважаючи на велику кількість доказів, що підтверджують його ефективність у зниженні ризику інсульту, СС-події і деяких видів раку (Rothwell et al., 2011; Del Giovane et al., 2021).

Під час вибору препарату слід брати до уваги індивідуальні особливості пацієнта, наприклад етнічну належність (дані щодо цилостазолу обмежені азіатським населенням), наявність алергії та супутніх захворювань (тієнопіридин не показано пацієнтам із тяжким захворюванням печінки). Загалом актуальне, всебічне й точне оцінювання ефективності та безпеки широкого спектра методів лікування може бути корисним для підтримки належного вибору як на індивідуальному, так і громадському рівнях здоров'я.

Підготувала **Олександра Демецька**

Ризик, детермінанти та фармакотерапія депресії після гострого ішемічного інсульту

Депресія є поширеним ускладненням перенесеного інсульту, яке за браком адекватного лікування значуще погіршує прогноз. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів нещодавнього ретроспективного когортного дослідження L.K. Stein et al. «Risk, determinants, and pharmacologic treatment of depression following acute ischemic stroke» видання The Neurohospitalist (2023; 13 (1): 22-30), присвячений аналізу ризику й детермінант розвитку депресії у пацієнтів після гострого ішемічного інсульту (ГІ). Крім того, автори оцінили моделі фармакотерапії постінсультної депресії (ПІД).

Постінсультна депресія є виліковним ускладненням інсульту, проте вона вражає приблизно третину пацієнтів, які перенесли інсульт (Hackett et al., 2014; Towfighi et al., 2017). Власне, ПІД погіршує функціональний і когнітивний статуси пацієнтів після інсульту, спричиняючи збільшення витрат на охорону здоров'я, знижуючи якість життя, збільшуючи смертність і ризик рецидиву (Towfighi et al., 2017; Bartoli et al., 2013; Razmara et al., 2017). Ці чинники зумовлюють актуальність дослідження L.K. Stein et al. (2023).

Як відомо, попередні оцінки ризику й предикторів ПІД в осіб похилого віку, наприклад порівняно з депресією після інфаркту міокарда (ІМ), продемонстрували, що, за даними програми безоплатної медичної допомоги пацієнтам віком ≥ 65 років у США Medicare, протягом перших 1,5 року після інсульту кумулятивний ризик розвитку депресії є приблизно на 50% вищим, ніж у тих, хто переніс ІМ. Крім того, у популяції пацієнтів Medicare тривога в анамнезі мала найсильнішу асоціацію з розвитком ПІД, і таких осіб рідше за інших виписували додому (Mauman et al., 2021).

L.K. Stein et al. прагнули оцінити ризик і детермінанти розвитку депресії, що виникла вперше у дорослих будь-якого віку з ГІ без відомого анамнезу депресії, а також серед усіх, хто має медичне страхування. Мета дослідження – оцінити використання фармакотерапії в реальній клінічній практиці. Унікальність представлених результатів полягає у використанні даних стаціонарних та амбулаторних пацієнтів – учасників національної програми, необмежених за віком або страховою компанією. Крім того, автори аналізували дані щодо медикаментозного лікування та використовували мінімальний 6-місячний ретроспективний період для виключення осіб із депресією в анамнезі та точнішого оцінювання ймовірності встановлення діагнозу депресії, що виникла вперше.

Вчені припустили, що детермінантами ПІД у популяції дорослих із ГІ, які не є учасниками програми Medicare (як і в учасників), є психіатричні захворювання та вживання психоактивних речовин (ПАР) – ймовірні біопсихосоціальні чинники, що сприяють розвитку ПІД. Під час дослідження висунуто припущення, що, попри часте призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), значна частка пацієнтів із діагностованими випадками ПІД не отримуватиме фармакотерапію.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу було використано бази даних MarketScan Commercial Claims and Encounters та Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Datasets щодо дорослих віком ≥ 18 років із 1 січня 2013 р. до 13 грудня 2017 р. MarketScan містить дані про понад 43 млн осіб і є унікальною за здатністю забезпечити національну репрезентативну вибірку даних дорослих осіб різного віку, які мають приватне та державне страхування (Health, 2018).

Визначали досліджувані випадки госпіталізації з приводу ГІ з використанням коду I63.x Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, клінічної модифікації (МКХ-10-СМ), у позиції первинного діагнозу, який був попередньо валідований із позитивною прогностичною цінністю (PPV) $\geq 82\%$ (McCormick et al., 2015). Випадки депресії визначали за допомогою кодів F32.0-F32.9, F33.0-F33.3, F33.8-F33.9, F31.3-F31.6, F34.1, F34.8-F34.9, F38.0-F38.1, F38.8, F41.2, F39 або

F99 у будь-якій позиції, за стаціонарного або амбулаторного звернення. Таку методологію діагностування депресії раніше валідовано зі значенням PPV 89,47% (Fiest et al., 2014).

Демографічна інформація щодо учасників містила дані про їхній вік, стать, регіон проживання та відомості про основного очікуваного платника страхових внесків. Супутні захворювання визначали з використанням програмного забезпечення Clinical Classifications Software for ICD-10-PCS (beta version) для кодів клінічної класифікації за МКХ-10-СМ, зокрема цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), застійну серцеву недостатність (СН), хронічні захворювання нирок, захворювання периферичних судин, алкоголізм, зловживання наркотичними препаратами та тривожність. Для оцінювання ризику смерті застосовували індекс коморбідності Чарльсона (Charlson Comorbidity Index [CCI]), який є валідним показником коморбідності при аналізі даних щодо оплати медичної допомоги (Austin et al., 2015). Когорту для аналізу відбирали серед усіх пацієнтів із ГІ, госпіталізованих із 1 липня 2016 р. до 1 липня 2017 р. Мінімальний 6-місячний період ретроспективного аналізу коморбідної патології тривав із 1 січня до 30 червня 2016 р.; мінімальний 6-місячний період спостереження – із 2 липня до 31 грудня 2017 р. Наявність попередньої депресії визначали з 1 січня 2013 р. до 31 грудня 2015 р., а також за 6-місячний період ретроспективного спостереження супутньої патології перед госпіталізацією.

Анамнез депресії визначали за даними оплати медичної допомоги для стаціонарних та амбулаторних пацієнтів упродовж 2013-2015 рр., а також за 6-місячний ретроспективний період перед госпіталізацією з приводу ГІ протягом 2016-2017 рр.

До аналізу не брали дані осіб, у яких діагностовано депресію протягом ретроспективного періоду до госпіталізації з приводу ГІ зокрема, щоб переконатися, що депресія, яка виникла після ГІ, із більшою ймовірністю є новим діагнозом. Амбулаторні рецепти на антидепресанти (АД) та антипсихотичні препарати (АПП) визначали за терапевтичним класом відповідно до класифікації IBM Micromedex Redbook. Окремі препарати згруповано за міжнародною непатентованою назвою.

Аналіз даних

L.K. Stein et al. оцінили базові характеристики на момент госпіталізації з приводу ГІ, розраховали середні значення та стандартні відхилення для безперервних змінних, а також частоти та відсотки для категоріальних змінних. Побудовано криві Каплана-Мейєра для кумулятивного ризику розвитку депресії до 1,5 року після госпіталізації з приводу ГІ та встановлено кумулятивний ризик розвитку депресії через 1 та 1,5 року відповідно. Автори виконали регресійний аналіз Кокса і представили відношення ризиків (ВР) та 95% довірчі інтервали (ДІ) для результатів пацієнтів із депресією, скориговані щодо віку, статі, виписки додому (проти іншої диспозиції), тривалості перебування в стаціонарі (на кожен додатковий день), введення тканинного активатора плазміногена, ендovasкулярного втручання, наявності ЦД, тривожності, алкоголізму, зловживання ПАР, АГ, ІХС, застійної СН, захворювання периферичних судин, хронічної ниркової недостатності, а також наявності

Подвійний антидепресивний ефект¹

Пролонгована форма — 1 капсула на добу²

Більш ефективний ніж СІЗЗС при лікуванні депресії³

Велаксин®
Венлафаксин XR

ДОФАМІН DA > 225 мг на добу

НОРАДРЕНАЛІН NA ≥ 150 мг на добу

СЕРТОНІН 5-НТ < 150 мг на добу

Велаксин®
Velaxin®
венлафаксин
37,5 мг (mg)

Велаксин®
Velaxin®
венлафаксин
150 мг (mg)

Велаксин®
Velaxin®
венлафаксин
75 мг (mg)

28 капсул пролонгованої дії

- Лікування великих депресивних епізодів
- Профілактика великих депресивних епізодів
- Генералізовані тривожні розлади (ГТР)
- Соціальні тривожі розлади (соціальна фобія)

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Склад та форма випуску: капс. пролонг. дії 37,5 мг блістер №28; капс. пролонг. дії 75 мг блістер №28; капс. пролонг. дії 150 мг блістер №28. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. Побічні реакції. Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01-03. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, сим-позиумах з медичної практики.

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

в анамнезі ГП у попередньому періоді захворювання. Ці коригувальні змінні відібрано апіорі, оскільки вони є потенційними чинниками, що мають вплив на взаємозв'язок ГП та депресії. Крім того, науковці використали модель Кокса, яка допомагає коректувати не окремі чинники ризику, а ССІ; цю модель скориговано за віком, випискою додому (проти іншої диспозиції), тривалістю перебування в стаціонарі (на кожен додатковий день), введенням тканинного активатора плазміногена, ендovasкулярним втручанням, наявністю тривожності, алкоголізму, зловживанням ПАР, АГ та ССІ (на кожен пункт збільшення). Серед осіб, у яких розвинулася ПД, дослідники узгаляли частки тих, хто лікувався АД і АПП, та проанжували найпоширеніші призначувані препарати.

Результати

В експерименті взяли участь 8089 пацієнтів, середній вік яких становив $65,9 \pm 14,8$ року; із них 43,4% – жінки; більшість пацієнтів (42,5%) – із півдня США; 80,5% застраховані у великих компаніях. Зловживання ПАР було найпоширенішою психіатричною коморбідністю, що виникала у 15,5% учасників; за нею слідувала тривожність – у 9,6%; 12,1% приймали АД і <1% – АПП до того, як у них трапився інсульт. Цереброваскулярні чинники ризику були поширеними в досліджуваній популяції, а 52,2% мали в анамнезі ГП. Середнє значення ССІ – 2,9; середня тривалість перебування в стаціонарі – $3,8 \pm 4,7$ днів. Меншість пацієнтів отримували лікування альтеплазою та ендovasкулярну терапію (9,4 і 3,1% відповідно), більшість виписано додому з можливістю відповідального самолікування або медичного обслуговування вдома (71,6%). Через рік кумулятивний ризик розвитку ПД становив 13,4% (стандартна похибка 0,4), а через 1,5 року – 15,3% (стандартна похибка 0,5). Виписка додому пов'язана зі значуще нижчим ризиком депресії (ВР 0,54; 95% ДІ 0,48-0,61; $p < 0,0001$), так само, як і чоловіча стать (ВР 0,76; 95% ДІ 0,67-0,86; $p < 0,0001$). Наявність тривоги в анамнезі асоціювалася з найбільшим ризиком розвитку депресії (ВР 2,04; 95% ДІ 1,73-2,39; $p < 0,0001$), а зловживання ПАР в анамнезі підвищувало ризик розвитку депресії помірно (ВР 1,29; 95% ДІ 1,09-1,51; $p = 0,0025$). Зв'язку між зловживанням алкоголем в анамнезі та ризиком розвитку депресії не виявлено. Кожен додатковий день перебування в стаціонарі, а також додатковий рік віку пацієнтів корелювали зі збільшенням ризику розвитку депресії. Застосування ендovasкулярної терапії також пов'язане з більшим ризиком розвитку депресії (ВР 1,46, 95% ДІ 1,09-1,96, $p = 0,0120$). Тоді як супутні захворювання не корелювали з ризиком розвитку депресії.

На думку L. K. Stein et al., досить цікавим є перелік АД та АПП, які призначали пацієнтам із депресією після інсульту. Серед 1059 осіб із діагнозом ПД 68,8% лікувалися АД та 8,4% – АПП. Так, серед осіб із ПД 330 (31,2%) не отримували АД після встановлення діагнозу; 523 (49,4%) призначено один АД, а 206 (19,5%) – більш ніж один АД. Найчастіше призначали сертралін – 208 пацієнтам (28,5%), есциталопрам – 137 (18,8%), циталопрам – 124 (17%) та флуоксетин – 102 (14,0%). Це підтверджує прихильність лікарів і пацієнтів до сертраліну через його дієвість щодо терапії депресивних розладів завдяки редукції втоми та поліпшенню когнітивних функцій, а також мінімальній кількості побічних ефектів та фармакологічних взаємодій. Серед призначених АПП найчастіше фіксували кветіапін – у 54 пацієнтів (60,7%).

Обговорення

Серед дорослих пацієнтів різного віку з ГП спостерігається стійко підвищений кумулятивний ризик уперше встановленого діагнозу ПД упродовж 1,5 року після перенесеного ГП. Понад двом третинам пацієнтів, які отримували фармакотерапію ПД, найчастіше призначали СІЗЗС. Автори зазначають, що стратегії скринінгу та лікування ПД потребують подальшого вивчення. Кумулятивний ризик розвитку ПД становив 13,4% через рік і 15,3% – через 1,5 року. Як і в популяції Medicare, супутні психіатричні захворювання були пов'язані з більшим ризиком депресії, особливо тривожність в анамнезі, а також меншою мірою зловживання ПАР. L. K. Stein et al. визнають, що в пацієнтів, які отримують ендovasкулярну терапію, ймовірно, інсульт мав тяжчий перебіг, що пояснює відносно

сильну асоціацію з діагнозом ПД у згаданому аналізі. Відомо, що тяжкість інсульту є однією з найстійкіших детермінант ПД, а наявність тісного соціального контакту була визнана захисним чинником у здійсненому в США Національному дослідженні здоров'я і тенденції старіння (Towfighi et al., 2017; Kutlubaev et al., 2014; Simning et al., 2018).

За даними дослідження L. K. Stein et al. (2023), сертралін був найчастіше призначуваний АД (28,5% пацієнтів із ПД), потім есциталопрам (18,8%) та циталопрам (17,0%). Низка рандомізованих досліджень продемонстрували ефективність застосування сертраліну при ПД (Lipsey et al., 1984; Andersen et al., 1994; Choi-Kwon et al., 2006; Murray et al., 2005). Метааналіз даних 1112 пацієнтів із ПД, які отримували фармакотерапію, свідчить про її користь щодо досягнення ремісії депресії (об'єднане ВР 0,47; 95% ДІ 0,22-0,98) і зниження балів за шкалою оцінювання настрою (об'єднане ВР 0,22; 95% ДІ 0,09-0,52) (Hackett et al., 2008).

Як зазначають дослідники, за призначення СІЗЗС слід пам'ятати про можливі небажані ефекти. Важливим для популяції пацієнтів із інсультом є імовірний зв'язок між СІЗЗС і кровотечею та внутрішньочерепним крововиливом. Блокування зворотного захоплення серотоніну відбувається в нейронах, а також у плазматичній мембрані тромбоцитів (Hoirisch-Clarauch et al., 2014). Коли зворотне захоплення серотоніну блокується, це теоретично погіршує агрегацію тромбоцитів і підвищує ризик кровотечі.

Результати метааналізу D. G. Hackam et al. (2012) підтвердили підвищений ризик внутрішньомозкових і внутрішньочерепних крововиливів у пацієнтів, які приймали пероральні антикоагулянти, а також СІЗЗС; метааналіз D. Shin et al. (2014) – зв'язок між СІЗЗС та всіма типами інсульту, зокрема ГП.

Проте незрозуміло, який відсоток пацієнтів припинили приймання АД протягом досліджуваного періоду або яких побічних ефектів вони могли зазнати. На додаток до потреби у встановленні супутніх захворювань або медикаментозних взаємодій, автори визнають, що, окрім фармакотерапії, є інші форми лікування ПД. Деякі пацієнти та лікарі можуть відкласти початок фармакотерапії, спробувавши немедикаментозні методи, як-от когнітивно-поведінкова терапія. Зокрема, запропоновано декілька нейробіологічних механізмів розвитку ПД: зниження вмісту нейротрофічного фактора головного мозку після інсульту та його вплив на нейропластичність; порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі; запалення; токсичність глутамату та зміни в складі моноамінів, наприклад серотоніну та норадреналіну (Villa et al., 2018; Liang et al., 2018; Ifergane et al., 2018; Maes et al., 2011). Вчені припускають, що найважливішим для фармакотерапії є те, що в ішемізованій тканині мозку порушується вміст амінів в аксонах, який призводить до зниження синтезу серотоніну й норадреналіну (Villa et al., 2018; Narushima et al., 2003; Bryer et al., 1992). Тож можливо, що пацієнти з ПД найкраще реагують на СІЗЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та трициклічні антидепресанти. Автори вважають, що також можлива взаємодія окремих нейробіологічних чинників, яка може зробити певний клас препаратів недостатньо адекватним. Імовірно, існує взаємодія нейробіологічних і психосоціальних чинників, зокрема соціальної підтримки та адаптації до інвалідності, що може пояснювати неповну залежність від фармакотерапії в популяції американців, які страждають на ПД (Ng et al., 1995; Murphy, 1982; Whyte, et al., 2002).

Висновки

Актуальність представленого дослідження полягає в отриманні важливих даних щодо фармакотерапії депресії в реальних умовах. Успішне виявлення та лікування пацієнтів із ПД має значущий потенціал для поліпшення функціонального відновлення та якості життя. Зважаючи на вплив настрою на когнітивні функції, кращий скринінг та адекватне лікування можуть покращити постінсультний когнітивний статус. Проте під час вибору фармакотерапії завжди необхідно зважувати потенціальні побічні ефекти, зокрема можливий вплив терапії СІЗЗС на такі функції, як пам'ять і комунікація (Lundström et al., 2020).

Підготував **Денис Соколовський**



СТИМУЛОТОН®

Європейський сертралін



- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах: 50 мг і 100 мг
- Зручний режим дозування — один раз на добу¹
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології²
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну³

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)

1. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 2. 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. 3. 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. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. 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.Л. № 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



З М І С Т

Анти тромбоцитарна терапія ацетилсаліциловою кислотою в межах профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань 3

Ризик, детермінанти та фармакотерапія депресії після гострого ішемічного інсульту 4

Едоксабан у доказовій медицині та реальній клінічній практиці
О.С. Сичов, О.М. Романова, В.Ю. Романов 9

Нові перспективи терапії пацієнтів із гострим інсультом: застосування едаравону для зменшення інвалідизації
Д.В. Лебединець 13

Постінсультна депресія: огляд сучасних методів діагностики та лікування 14

Судомні напади та епілепсія у пацієнтів з ішемічним інсультом 16

Анти тромбоцитарна терапія у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою 19

Профілактика та лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги 23

Клінічні настанови з лікування інсульту: оновлення, сучасні можливості та виклики 25

Медикаментозна терапія центрального постінсультного болю: порівняльна ефективність антидепресантів та протисудомних препаратів 26

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!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

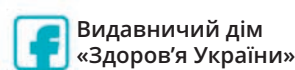


ВІСНИК
online

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»
Тематичний номер «Інсульти»**

Редакційна колегія

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

Засновник – **Іванченко Ігор Дмитрович**
Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Інсульти»**

Директор – **Черкасова Тетяна Володимирівна**
Шеф-редактор – **Паламарчук Юлія Віталівна**

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

Контактні телефони:
Відділ реклами... **+38 (095) 940-47-55**
Відділ передплати та розповсюдження... **+38 (095) 476-72-79**

Газету надруковано у типографії
ТОВ «ЛАВІС ЦЕНТР»
04070, місто Київ, вул. Петра Сагайдачного, будинок 11

Підписано до друку: березень 2023 р.
Замовлення № 1000323
Наклад 12 750 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

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер
«Неврологія, психіатрія, психотерапія»
є спеціалізованим виданням для медичних установ
та лікарів

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на видання
«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном +38 (095) 476-72-79;
- 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 півріччя – 320,58 грн
- на 1 рік – 635,16 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
- тел./факс відділу передплати +38 (095) 476-72-79;
- поштою «Видавничий дім «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
- електронною поштою: e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»» Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2023 р.) місяців (2023 р.)
Підпис платника _____		Дата « ____ » _____ 20 ____ р.	
Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/р UA 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»» Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2023 р.) місяців (2023 р.)
Підпис платника _____		Дата « ____ » _____ 20 ____ р.	

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.



О.С. Сичов, д.мед.н., проф.; О.М. Романова, к.мед.н., ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ); В.Ю. Романов, к.мед.н., «Парк Клініка»

Едоксабан у доказовій медицині та реальній клінічній практиці

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша аритмія, яка асоціюється з підвищенням ризику розвитку інсульту, хронічної серцевої недостатності (ХСН), призводить до збільшення звернень пацієнта по медичну допомогу, погіршує якість життя. Зокрема, ФП уражає 1-2% загального населення та 10% населення віком понад 75 років і є причиною кожного четвертого інсульту.

У Фрамінгемському дослідженні ФП асоціювалася з майже 5-разовим збільшенням ризику інсульту, який має тяжкий перебіг, частіше рецидивує і нерідко закінчується смертю. Клінічне значення ФП пов'язане, головним чином, із високим ризиком передсердного тромбоутворення і тромбоемболічних ускладнень [1]. Кардіоверсія є самостійним чинником ризику інсульту, оскільки відновлення систолічної функції передсердь може призвести до «вигнання» тромбу з вухка лівого передсердя (ВЛП) і потрапляння його до системного кровотоку. Упродовж багатьох років єдиною групою оральних антикоагулянтів, які використовували для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП, були антагоністи вітаміну К, переважно – варфарин. Як доступний і ефективний препарат, варфарин має істотний недолік – непередбачуваність антикоагулянтної дії, що потребує підбору дози і регулярного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Це, з одного боку, робить варфаринотерапію досить трудомісткою і не завжди можливою, а з другого – створює передумови для неадекватного лікування через вихід значень МНВ за межі терапевтичного діапазону, який має бути в інтервалі від 2 до 3 до 75% часу. Останнім часом розроблено і випробувано нові класи антикоагулянтних препаратів. Їх ефективність і безпечність проспективно оцінено в масштабних клінічних випробуваннях, зокрема зі спостереженнями з «реального життя». Так, у кількох великих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів із ФП без значних уражень клапанів серця або механічних клапанів було виявлено, що нові оральні антикоагулянти (НОАК) є ефективним профілактичним засобом для зниження ризику інсульту. Загальний досвід застосування НОАК у разі ФП накопичений у понад 80 тис. пацієнтів, що приблизно вдвіть більше, ніж у тих, у кого коли-небудь тестували ефективність антагоністів вітаміну К проти плацебо або аспірину.

Фармакокінетика

Едоксабан – четвертий представник НОАК, зареєстрований у Європі та США 2015 р. для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП. Власне, едоксабан – селективний та конкурентний інгібітор Ха фактора. Фармакокінетику едоксабану вивчали у багатьох дослідженнях на здорових добровольцях у добовай дозі 10-180 мг. Едоксабану притаманний лінійний передбачуваний профіль фармакокінетики. Після перорального застосування препарат досягає пікових значень концентрації у плазмі протягом 1-2 год. Період його напіввиведення (Т_{1/2}) становить приблизно 10-14 год. Стійка концентрація досягається через 3 дні щоденного прийому. Біодоступність едоксабану за перорального введення становить 62%. У дослідженні з оцінювання впливу їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику одноразової дози едоксабану (60 мг) у японських та європейських добровольців чоловічої статі виявлено клінічно незначне збільшення площі під фармакокінетичною кривою, що допомогло зробити висновок про можливість його застосування незалежно від вживання їжі. Едоксабан є субстратом Р-глікопротеїну (Р-gp) та має мінімальну інгібуючу дію на цитохром Р450 печінки. Тобто у клінічних концентраціях едоксабан чинить мінімальний вплив на фармакокінетику інших лікарських засобів, які є субстратами ізоферментів цитохрому Р450 печінки або залежать від білків-транспортів. Виводиться едоксабан переважно у незміненому вигляді із сечею та через секрецію жовчовивідних шляхів із фекаліями. Відносна кількість метаболітів препарату збільшується зі збільшенням ступеня ниркової недостатності. Вплив функції печінки на фармакокінетику одноразової дози оцінювали у пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю та у здорових осіб із контрольної групи. Як зазначають дослідники, порушення функції печінки не мало впливу на пікову або загальну концентрацію едоксабану в крові у пацієнтів, що узгоджується з обмеженою роллю метаболізму в печінці в загальному кліренсі препарату. Застосування едоксабану може збільшувати протромбінний час, МНВ, меншою мірою – активований частковий тромбoplastинний час, активований період згортання. Єдиним адекватним методом лабораторного контролю для едоксабану є визначення анти-Ха-факторної активності [2].

Доказова база ефективності та безпечності

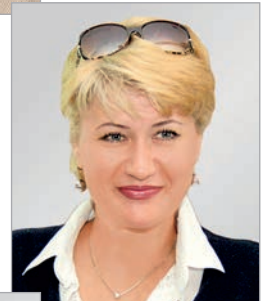
Базовим дослідженням із вивчення ефективності та безпеки едоксабану стало багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, у якому едоксабан у дозі 30 або 60 мг раз на добу порівнювали

із застосуванням варфарину (МНВ 2-3). На сьогодні це є наймасштабнішим дослідженням, що порівнює НОАК і варфарин у пацієнтів із ФП, як за кількістю залучених пацієнтів (n=21 105), так і за тривалістю спостереження (медіана тривалості спостереження 2,8 року). Дослідження охоплювало пацієнтів віком старше 21 року з підтверженою неклапанною ФП і середнім / високим ризиком тромбоемболічних ускладнень (індекс CHADS₂-2 бали та більше). Учасників рандомізували у співвідношенні 1:1 до групи едоксабану (60 мг), едоксабану (30 мг) або варфарину (цільове МНВ 2-3). Дозу едоксабану знижували вдвічі за наявності хоча б одного з таких критеріїв: кліренс креатиніну 30-50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг, супутнє приймання інгібіторів Р-глікопротеїну (кетоконазолу, хінідину, дронедарону). У разі відміни цих препаратів дозу едоксабану збільшували до повної. Середній вік пацієнтів становив 72 роки, середнє значення індексу CHADS₂-2,8 бала. Первинною кінцевою точкою була оцінка частоти інсульту та системних тромбоемболічних ускладнень. Основною кінцевою точкою безпеки визначали частоту великих кровотеч. Частота інсульту та системної тромбоемболії за рік спостереження становила 1,50% у групі варфарину; 1,18% – у групі застосування високої дози едоксабану (відношення шансів (ВШ) 0,79; p<0,001 для гіпотези «едоксабан у високій дозі не гірший за варфарин») та 1,61% – у групі низької дози едоксабану (ВШ 1,07; p<0,005 для гіпотези «едоксабан у низькій дозі не гірше варфарину»).

Порівняно з варфарином було виявлено тенденцію до зниження частоти інсульту та системних тромбоемболій у групі застосування високої дози едоксабану (ВШ 0,87; p<0,08). Для низької дози едоксабану, навпаки, встановлено тенденцію до збільшення частоти первинної кінцевої точки (ВШ 1,13; p<0,10). Частота великих кровотеч за рік сягала 3,43% у групі варфарину; 2,75% – у групі високої дози едоксабану (ВШ 0,80; p<0,001) та 1,61% – у групі низької дози едоксабану (ВШ 0,47; p<0,001). Оскільки прийом низької дози едоксабану 30/15 мг асоціювався з тенденцією до збільшення частоти інсультів і системних емболій, а також із достовірно вищою, порівняно з варфарином, частотою ішемічних інсультів (ВШ 1,41; p<0,001), такий режим застосування едоксабану надалі не був схвалений для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП. Едоксабан (60/30 мг/добу) суттєво знижував ризик геморагічного інсульту порівняно з варфарином (ВШ 0,54; p<0,001). Ризик ішемічного інсульту був порівнянний між групами едоксабану (60/30 мг) і варфарину (ВШ 1,00; p=0,97). У дослідженні оцінювали частоту кінцевих точок, що характеризують сумарну клінічну ефективність порівнюваних препаратів і поєднують найбільш клінічно значущі ішемічні та геморагічні ускладнення. Застосування едоксабану у високій дозі асоціювалося з меншою (порівняно з варфарином) частотою таких комбінованих кінцевих точок, як інсульт, системна тромбоемболія, велика кровотеча та смерть від усіх причин (ВШ 0,89; p<0,003); інвалідизуючий інсульт, загрозна для життя кровотеча та смерть від усіх причин (ВШ 0,88; p<0,008). Заздалегідь спланований субаналіз засвідчив, що зниження дози едоксабану із 60 до 30 мг (у пацієнтів із КлКр 30-50 мл/хв, масою тіла <60 кг, а також супутнім застосуванням кетоконазолу, хінідину та дронедарону) не призводило до достовірного збільшення ризику всіх інсультів і системної емболії, а також ішемічного інсульту порівняно з варфарином, тоді як ступінь зниження частоти великих кровотеч на тлі приймання едоксабану в таких пацієнтів був навіть більшим, ніж у підгрупі застосування повної дози. Цікавим є проведений субаналіз окремих груп із тяжкою коморбідною патологією. Близько 28% учасників дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 перенесли раніше інсульт або транзиторну ішемічну атаку. Попередньо спланований субаналіз підтвердив, що в таких пацієнтів очікувано був вищий ризик ішемічних ускладнень та кровотеч, ніж у всій когорті, але всі основні виявлені тенденції зберігалися: приймання едоксабану (60/30 мг/добу) асоціювалося з меншою частотою великих кровотеч та геморагічних інсультів, а також із тенденцією до зниження частоти інсульту та системних тромбоемболій порівняно з варфарином. За результатами цього аналізу, встановлено, що у пацієнтів за період приймання досліджуваних препаратів едоксабан (60/30 мг/добу) асоціювався зі зниженням сумарної частоти всіх інсультів порівняно з варфарином (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,65-0,98). Пацієнти із супутньою ІХС (n=4510) продемонстрували переваги едоксабану (60/30 мг) проти варфарину порівняно з учасниками без ішемічної хвороби серця. ВШ розвитку інсульту / системної тромбоемболії на тлі едоксабану порівняно з пацієнтами, що приймали



О.С. Сичов



О.М. Романова



В.Ю. Романов

варфарин, у підгрупі із супутньою ІХС становило 0,65; у підгрупі без ІХС – 0,94; p<0,062. Аналогічно ВШ розвитку інфаркту міокарда у тих, хто приймав едоксабан, порівнянні з варфарином, становило 0,69 у пацієнтів із ІХС та 1,24 – в осіб без ІХС; p<0,017. Переваги едоксабану щодо частоти великих кровотеч не залежали від супутньої ІХС. Також окремо виконали аналіз пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв (n=4074). У пацієнтів із КлКр≤50 мл/хв ступінь зниження частоти великих кровотеч більший (ВШ 0,76; p<0,036), ніж в осіб із КлКр>50-95 мл/хв (ВШ 0,89; p<0,15). Хоча прямих порівняльних досліджень ефективності та безпечності різних НОАК не проводили, результати метааналізу P.V. Nielsen et al. (2015) продемонстрували, що у пацієнтів із помірним зниженням ниркової функції едоксабан у дозі 60 мг виявився безпечнішим щодо розвитку великих кровотеч, ніж дабігатран (110 і 150 мг), ривароксабан (20 мг) та апіксабан (5 мг). При цьому частота інсультів / системних тромбоемболій не різнилася у пацієнтів, які приймали різні НОАК [3].

Отже, едоксабан у дозі 60/30 мг на добу є вдалим вибором для пацієнтів із ФП та помірним зниженням ниркової функції. До цього дослідження, як і в інші реєстраційні дослідження основних НОАК, не залучали пацієнтів із кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Хоча і експертні спільноти, і регуляторні органи допускають застосування едоксабану в зниженій дозі у пацієнтів із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв.

Аналіз результатів дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 засвідчив, що у пацієнтів зі збільшеним кліренсом креатиніну >95 мл/хв спостерігається недостовірна тенденція до збільшення кількості інсультів та епізодів системної тромбоемболії на тлі застосування едоксабану (60/30 мг) порівняно з варфарином. ВШ розвитку інсульту або системної тромбоемболії у групі едоксабану (60/30 мг) порівняно з варфарином становило 0,87 (95% ДІ 0,65-1,18) у пацієнтів із КлКр<50 мл/хв; 0,78 (0,64-0,96) в осіб із КлКр>50-95 мл/хв та 1,36 (0,88-2,10) в учасників із КлКр>95 мл/хв. Оскільки едоксабан виводиться нирками на 50%, посилення ниркової функції теоретично може призводити до підвищеної екскреції препарату. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) вважає отримані результати підставою для того, щоб не рекомендувати приймання едоксабану пацієнтам із ФП та КлКр>95 мл/хв, тоді як експерти Європейського медичного агентства (ЕМА) та Європейського товариства кардіологів (ESC) не вважають отримані в додатковому аналізі результати підґрунтям для подібних обмежень.

У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстровано, що спільне призначення едоксабану з інгібіторами Р-gp, як-от верапаміл або дронедарон, збільшує концентрацію антикоагулянту в 1,5 раза, тоді як вплив аміодарону, аторвастатину або дигоксину був мінімальним. За одночасного застосування едоксабану із циклоспорином, дронедароном, еритроміцином або кетоконазолом рекомендовано знижувати

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

його дозу до 30 мг. Інгібітори СYP3A4 мають мінімальний вплив на концентрацію едоксабану в плазмі [4].

Усунення фібриляції передсердь

Кардіоверсія, як і катетерна абляція, що робиться для усунення фібриляції передсердь, характеризується високим ризиком тромбоемболічних ускладнень. Зокрема, становлять практичний інтерес клінічні дослідження, які порівнювали едоксабан із варфарином у цих клінічних ситуаціях. ENSURE-AF – найбільше дослідження, де порівнювали НОАК (едоксабан у дозі 60/30 мг) та еноксапарин / варфарин у пацієнтів, яким виконували кардіоверсію. До рандомізованого відкритого дослідження було залучено 2199 осіб (середній вік 64 роки, середнє значення CHA2 DS2-VASc – 2,6 бала, середній час перебування МНВ у цільовому діапазоні у групі варфарину – 70,8%). Понад половині пацієнтів виконували кардіоверсію після черезстраховидної ехокардіографії (ЧСЕХОКГ). Зокрема, ЧСЕХОКГ та кардіоверсії виконували протягом трьох діб із рандомізацією. У групі едоксабану пацієнт мав отримати препарат щонайменше за 2 год до кардіоверсії. Тактика в групі застосування варфарину / еноксапарину залежала від МНВ: якщо воно >2, ініціація еноксапарину не була потрібна, можна виконувати кардіоверсію, якщо <2 – одночасно з варфарином призначався еноксапарин, який скасовували після досягнення цільових значень МНВ. Після кардіоверсії пацієнти отримували антикоагулянтну терапію щонайменше 4 тиж. Час спостереження – 30 днів. Частота тромбоемболічних ускладнень була низькою в усіх групах: комбіновану кінцеву точку «інсульт / системна тромбоемболія / серцево-судинна смерть» зафіксувано у 5 пацієнтів групи едоксабану (<1%) та у 11 – групи еноксапарину / варфарину (1%). Частота великих і невеликих клінічно значущих кровотеч була зрівняна в обох групах також і становила 1%. За результатами дослідження доведено, що застосування інгібітора Ха фактора едоксабану як антикоагулянта при проведенні електричної кардіоверсії у пацієнтів із ФП настільки ефективне і безпечне, як і більш звична схема з використанням варфарину і гепарину. Автори дослідження звернули увагу на те, що антикоагулянтна дія едоксабану настає дуже швидко і робить можливим виконання кардіоверсії вже через 2 год після застосування першої дози препарату. До того ж показники частоти великих кровотеч і тромбоемболії упродовж 2 міс. спостереження в дослідженні були низькими і статистично не різнилися в групах едоксабану або варфарину з тимчасовим призначенням еноксапарину. Ці результати також не залежали від наявності або відсутності контролю за допомогою ЧСЕХОКГ, який виконували приблизно в половині випадків в обох групах. На думку дослідників, едоксабан можливо використовувати практично у будь-яких пацієнтів, які потребують кардіоверсії, навіть в осіб зі зниженою функцією нирок або недостатньою масою тіла, оскільки препарат наявний у двох дозуваннях – 60 і 30 мг [5].

Катетерна абляція на тлі терапії едоксабаном

У межах дослідження ELIMINATE-AF оцінювали безпеку проведення катетерної абляції з приводу ФП без відміни едоксабану в дозуванні 60/30 мг (група порівняння – терапія варфарином). Абляцію виконували найбільше через 18 год після застосування останньої дози едоксабану, наступне приймання – не пізніше ніж через 6 год після завершення втручання. У групі варфарину абляція допускалася за значень МНВ від 1,5 до 3,5. Частота первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інсульт, велика кровотеча) за 3 міс. після операційного спостереження (до уваги брали кінцеві точки з моменту закінчення абляції) була дуже невисокою і становила 0,3% у групі застосування едоксабану та 2% – у групі варфарину (ВШ 0,16; 95% 0,02-1,73) під час аналізу «за наміром лікуватися». Частота тих самих подій у вибірці пацієнтів, яким абляція була виконана, від моменту початку абляції становила 2,7% у групі едоксабану та 1,7% – у групі варфарину (ВШ 1,60; 95% ДІ 0,44-5,78). Основна частка несприятливих подій – це геморагічні ускладнення, що сталися під час абляції та протягом 48 год після неї. Деяка тенденція до більшої частоти таких ускладнень у пацієнтів, які приймають едоксабан, автори пояснювали більшою дозою гепарину перед втручанням для досягнення цільових рівнів активованого часу згорання >300 сек. Отже, едоксабан є однією з можливих опцій антикоагулянтної підтримки пацієнтів, яким виконували катетерну абляцію з приводу ФП [6].

Застосування едоксабану в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь у клінічній практиці

У серпні 2020 р. опубліковано результати річного спостереження за пацієнтами (n=13092), які увійшли до Європейського реєстру ETNA-AF-Eurore. До цього дослідження залучили 852 центри у 10 країн Європи. Мета дослідження – оцінити ризики та користь застосування едоксабану в реальній клінічній практиці у пацієнтів із неклапанною ФП. Серед основних ускладнень, які вивчали на тлі приймання едоксабану: кровотечі, ускладнення з боку печінки, серцево-судинна смерть і смерть від усіх причин, інсульти (ішемічні та геморагічні), системні емболічні події, транзиторна ішемічна атака, великі

серцево-судинні події, венозна тромбоемболія, гострий коронарний синдром у великій невідібраній когорті пацієнтів із ФП високого ризику, які регулярно лікуються едоксабаном. Середній вік пацієнтів – 73,6±9,5 років. Уперше діагностована ФП була симптомною у 54% і безсимptomною у 34% пацієнтів, решту (12%) дослідники визначили як невідому. Найпоширенішими симптомами серед симптоматичних пацієнтів на початку дослідження були серцебиття (69%), задишка (60%) і втома (58%). Середній час між першим діагнозом ФП і долученням до дослідження становив 4,6 міс. (IQR: 0,4-29,9). Серед частих супутніх захворювань були артеріальна гіпертензія (77%), діабет (22%), захворювання клапанів серця (18%), застійна серцева недостатність (6%) та інфаркт міокарда в анамнезі (4%). Середній бал CHA2DS2-VASc: 3,1±1,4. Едоксабан застосовували в терапевтичній дозі, схваленій для профілактики інсульту за неклапанної ФП, тобто 60 мг раз на добу зі зниженням дози до 30 мг раз на добу в пацієнтів з однією з таких характеристик: порушення функції нирок (КлКр 15-50 мл/хв), або низька маса тіла (≤60 кг), або пацієнти, які отримують інгібітори глікопротеїну р-циклоспорин, дронедарон, еритроміцин або кетоконазол. Фіксували значні відмінності щодо характеристик пацієнтів, які отримували дозу 60 мг проти 30 мг. Середній початковий рівень КлКр становив 75,5 мл/хв і 50,8 мл/хв для груп едоксабану 60 і 30 мг відповідно. Хронічну хворобу нирок в анамнезі зафіксовано у 19,5 і 51,6% пацієнтів, які отримували едоксабан у дозах 60 і 30 мг відповідно. Більшість пацієнтів (77,8%), які отримували едоксабан 30 мг, проти 42,7% осіб, які приймали едоксабан 60 мг, були віком ≥75 років. Показники CHA2DS2-VASc ≥4 були частішими у пацієнтів, які отримували едоксабан 30 мг (58,2%) порівняно з едоксабаном у дозі 60 мг (31%). Зокрема, більша частка пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі отримувала едоксабан у дозуванні 30 мг порівняно з едоксабаном у дозі 60 мг. Ішемічний інсульт був у 6,9% проти 5,6% у групі дозування едоксабану 30 мг проти 60 мг та інфаркт міокарда у 6,2% проти 3,7% відповідно. Так само в анамнезі будь-яку кровотечу документували частіше для едоксабану 30 мг порівняно з дозою едоксабану 60 мг (5,2 проти 2,5% відповідно) (рис. 1). В ETNA-AF-Eurore середній бал CHA2DS2-VASc, як зазначають дослідники, був вищим за офіційно розрахований бал, тоді як середній бал HAS-BLED – нижчим за офіційно розрахований. У рутинній клінічній практиці зазвичай спостерігають, що НОАК часто призначають у менших дозуваннях, попри те, що вони не відповідають критеріям зниження дози, зазначеним у рекомендаціях. Порівняно з основними клінічними дослідженнями, використання знижених дозувань НОАК у щоденній клінічній практиці виявляється частіше. Так, за даними ретроспективного дослідження, знижену дозу НОАК застосовували у 56,8% пацієнтів без чітких показань і адекватну – у 43,2% пацієнтів за показаннями. Примітно, що розподіл дозування едоксабану 60 і 30 мг в ETNA-AF-Eurore значною мірою відповідав розподілу у відповідних країнах за ENGAGE AF-TIMI 48; загалом 23,4% пацієнтів у ETNA-AF-Eurore отримували знижену дозу едоксабану 30 мг, що було подібно до відсотка тих (21,8%), які мали право на зниження дози в європейській когорті дослідження ENGAGE AF-TIMI 48.

Оскільки погана функція нирок пов'язана з віком та різними супутніми захворюваннями, відмінності у початкових характеристиках пацієнтів, які отримували едоксабан у дозах 30 і 60 мг, загалом відповідають очікуванням. Застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, стенокардія та захворювання клапанів серця в анамнезі частіше спостерігали в групі дозування 30 мг порівняно з тими, хто отримував 60 мг

едоксабану. У дослідженні пацієнти високого ризику, попередньо визначені як ті, у кого в анамнезі був інсульт, велика кровотеча в анамнезі, внутрішньочерепна кровотеча в анамнезі або бал CHA2DS2-VASc≥4, становили 38,4%, і більша їх частка, що важко піддавалися лікуванню, отримувала дозу едоксабану 30 мг проти 60 мг. Те саме стосувалося пацієнтів, яких дослідники вважали слабкими. В ETNA-AF-Eurore спостерігали високе дотримання 83,8% критеріїв вибору дози відповідно до показань призначення препарату. Однак не всі пацієнти отримували дозування відповідно до рекомендацій: близько 16% пацієнтів застосовували дозу, яка не відповідала показанням призначення препарату. При цьому 7,5% (n=1031) пацієнтів отримували едоксабан 30 мг замість рекомендованих 60 мг, а 8,6% (n=1175) пацієнтів приймали 60 мг замість рекомендованих 30 мг. Обґрунтування призначення дози 60 мг, попри наявність критерію її зниження, наразі незрозуміле та потребує подальшого аналізу. Майбутні аналізи конкретних характеристик цих пацієнтів, як-от дуже висока маса тіла або певні супутні захворювання, будуть необхідні. Крім того, вік пацієнта, кліренс креатиніну або маса тіла, близька до зазначеного порогу зниження дози, або побоювання ятрогенної кровотечі у слабких пацієнтів, які вже мали в анамнезі часті кровотечі, могли сприяти вибору нижчої дози едоксабану, що відхиляється від рекомендацій призначення препарату. Проте загалом частота несприятливих подій у пацієнтів, які приймали едоксабан, виявилася дуже невеликою: інсульт або системну емболію зафіксовано у 103 осіб (0,82% на рік), великі кровотечі – у 132 осіб (1,05% на рік). Частота внутрішньочерепних крововиливів становила 0,24% на рік, смертність – 3,50% на рік, частота смерті від серцево-судинних захворювань – 1,63% на рік. Отже, едоксабан підтвердив свою ефективність та безпеку щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП в європейській популяції [7].

Тромбоз глибоких вен ніг / тромбоемболії легеневої артерії

Ефективність НОАК у лікуванні тромбозу глибоких вен ніг (ТГВ) / тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) аналізували в рандомізованому подвійному дослідженні Hokusai-VTE, мета якого – вивчення ефективності застосування гепарину / едоксабану порівняно з гепарином / варфарином у профілактиці рецидивуючих тромбозів у пацієнтів із гострим ТГВ / ТЕЛА. Усі пацієнти спочатку отримували гепарин (щонайменше 5 днів, потім – варфарин (цільове МНВ 2-3) чи едоксабан 60 мг/добу.

Пацієнтам із масою тіла <60 кг, або із КлКр 30-50 мл/хв, або при застосуванні інгібіторів Р-глікопротеїну, як-от еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин, кетоконазол чи ітраконазол, призначали едоксабан у дозуванні 30 мг/добу упродовж 3-12 міс. Первинна кінцева точка ефективності (перша повторна ТГВ / ТЕЛА або смерть, пов'язана із цими станами) з'явилася в 3,2% пацієнтів у групах застосування едоксабану та 3,5% – у групі варфарину. Зокрема, первинну кінцеву точку (перша велика кровотеча чи невелика клінічно значуща кровотеча) виявили у 8,5% групи едоксабану та в 10,3% – групи варфарину. Терапевтичний діапазон МНВ спостерігали в 65% пацієнтів, а прихильність до терапії едоксабаном становила 80%. Приблизно 12% осіб у кожній групі отримували лікування протягом 3 міс., 26% – від 3 до 6 міс., 62% – >6 міс. і 40% – упродовж 12 міс. Едоксабан виявився не гіршим щодо первинної кінцевої точки – рецидивуючої венозної тромбоемболії (3,2 проти 3,5%; p<0,001). У пацієнтів із ТЕЛА та дисфункцією правого шлуночка ефективність едоксабану була вищою, ніж у варфарину (3,3% проти 6,2%, ВШ: 0,52). При застосуванні едоксабану рідше виникали клінічно значущі кровотечі (8,5%

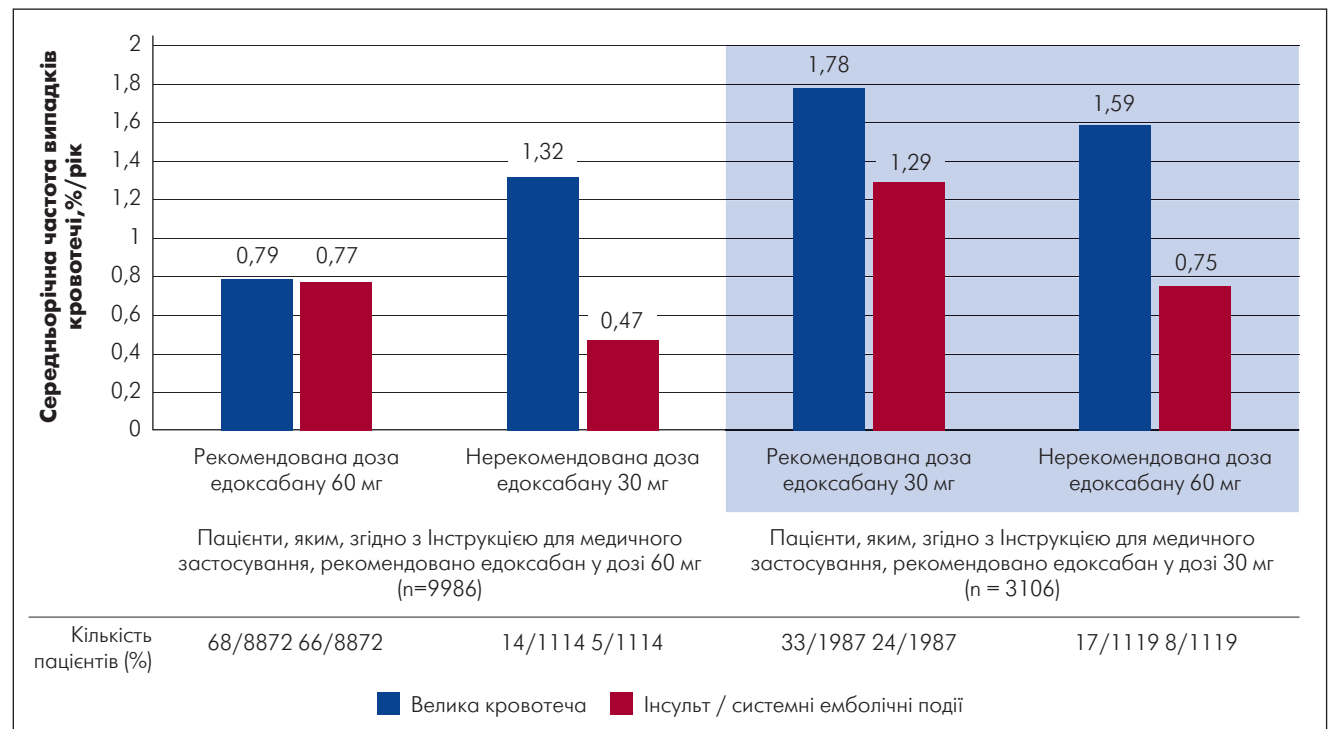


Рисунок 1. Велика кровотеча та інсульт / системні емболічні події у внесених до реєстру ETNA-AF-Eurore пацієнтів, які отримували дозування згідно з рекомендаціями

Адаптовано за J.R. de Groot et al., 2021.

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 препаратів. **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

Д.В. Лебединець, к.мед.н., керівник Інсультного центру Клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ)

Нові перспективи терапії пацієнтів із гострим інсультом: застосування едаравону для зменшення інвалідизації

Сьогодні інсульт є однією з основних причин смерті та інвалідності серед дорослого населення всіх країн. Так, за наявними даними, випадки інсульту трапляються що 5 секунд у всьому світі і приблизно третина інсультів є летальними (Donkor, 2018). За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), щороку в Україні відбувається близько 130 тис. випадків інсульту. Протягом першого місяця від початку хвороби помирають 30–40% осіб і близько 50% – упродовж року. Майже 80% осіб після перенесеного гострого ішемічного інсульту не повертаються до звичного життя (Магулка, 2016).

Нині демографічна ситуація в країні ускладнена вимушеною міграцією, а через стрес статистичні показники інсульту невпинно зростають. Понад 35% пацієнтів – це особи працездатного віку, а отже, окрім навантаження на систему охорони здоров'я, тягар захворювання лягає і на економічну сферу. Інвалідизація пацієнтів та втрата працездатності значно порушують якість як їхнього життя, так їхніх родин. Тому ключовим завданням у лікуванні інсульту є впровадження найефективніших підходів терапії та реабілітаційних втручань для зменшення частки інвалідності пацієнтів після перенесеного гострого ішемічного інсульту. Для аналізу різних методів лікування інсульту було зроблено багато систематичних оглядів і метааналізів. Однак ці дослідження не дали вичерпної оцінки щодо лікування інсульту, а деякі результати все ще є суперечливими (Wu et al., 2007). Внаслідок церебрального інфаркту порушується функція кори головного мозку та підкіркових структур. Патогенетичною основою для розвитку фатальних клінічних ускладнень є ішемічний каскад, який триває понад два тижні від початку хвороби, навіть після зменшення зони пенумбри. Ішемія, порушення синтезу АТФ та деполіаризація мембран нейронів (порушення функціонування K^+/Na^+ насосу), що виникають за перші хвилини стають причиною гіперпродукції агресивних вільних радикалів, надмірного внутрішньоклітинного накопичення кальцію, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, оксидативного та нітритного стресу клітин (Kunz et al., 2010; Prabal Deb et al., 2010; Малахов, 2011). Каскад патологічних реакцій не тільки чинить пряму пошкоджувальну дію на клітинні мембрани й органели, а й формує вторинні ефекти через ураження ендотелію капілярів – збільшення проникності судинної стінки, зростання тканинного набряку, посилення ішемії і зрештою апоптозу клітин (Heiss, 1999; Endres, 2008).

За даними клінічних досліджень, явища, які спричинюють загибель клітин, тривають протягом декількох днів. Експериментальне лабораторне дослідження з використанням моделі оклюзії середньої мозкової артерії продемонструвало, що ознаки окислювального ушкодження клітин у головному мозку зберігаються щонайменше протягом 7 днів (Yamamoto et al., 2009). Використання препаратів, які блокують ішемічний каскад упродовж перших годин від початку патологічного процесу оксидативного стресу і протягом наступних днів, має захисну дію та зменшує тяжкість клінічних наслідків.

Розвиток запальної реакції у лобній корі, провідних шляхах променистого вінця, внутрішньої капсули або варолевого моста, призводить до розвитку геміпарезу та подальшого порушення функцій опорно-рухового апарату, що, з рештою, значно порушує повсякденну діяльність пацієнта, як-от харчування, гігієна, одягання. Проте слід зауважити, що дисфункція кінцівок зумовлена не лише ішемічним ушкодженням трактів рухових нейронів у головному мозку, зокрема, іншою причиною є атрофія паралізованих м'язів. У дослідженні серед здорових літніх осіб продемонстровано, що 10 днів ліжкового режиму поспіль спричинювали істотні втрати в масі та функції скелетних м'язів, особливо в нижніх кінцівках (Kortebein et al., 2007).

Пацієнти в гострій і підгострій періоди інсульту, які мають обширні ураження мозкової речовини та тяжкий параліч, можуть залишатися прикутими до ліжка протягом декількох тижнів, це може спричинити рухову слабкість у хронічній фазі захворювання (Kondo et al., 1997; Odajima et al., 1987). Результати лабораторних досліджень демонструють, що процес м'язової атрофії, спричиненої тривалою іммобілізацією, починається вже через кілька днів (Kondo et al., 2000; Powers et al., 2005, 2007). Важливу роль у механізмі атрофії м'язів відіграє ішемічний каскад, обумовлений оксидативним стресом (Powers et al., 2005; 2007). Дослідження атрофічних м'язів підтвердили

підвищений вміст речовин, які є маркерами ішемічного каскаду, обумовленого оксидативним стресом, а гістохімічні дослідження з використанням просвічувальної електронної мікроскопії виявили підвищені рівні активних форм кисню (перекисів) безпосередньо в атрофічних м'язах (Kondo et al., 2000). Це свідчить про те, що ішемічний каскад оксидативного стресу продовжує посилюватися під час процесу відновлення від атрофії внаслідок реперфузії (Kondo et al., 1993). Отже, ішемічний каскад із вивільненням вільних радикалів відбуватиметься у пацієнтів у гострій фазі захворювання, і у тих, хто проходить реабілітацію у хронічній фазі інсульту. Едаравону притаманні цитопротекторні властивості, зумовлені його здатністю поглинати вільні радикали й завдяки цьому запобігати оксидативному стресу. Позитивні клінічні ефекти препарату були підтверджені в численних спостережних і рандомізованих дослідженнях (Onodera et al., 2013; Yang et al., 2015; Yamaguchi, 2017; Watanabe et al., 2018; Enomoto et al., 2019). Едаравон схвалено для лікування гострого ішемічного інсульту в Японії 2001 р. Препарат увійшов до національних клінічних настанов і стандартів низки країн (Московко та ін., 2020).

В Україні едаравон доступний пацієнтам під торговою маркою КСАВРОН® (XAVRON) виробництва «Юрія-Фарм». Препарат є ефективним блокатором ішемічного каскаду, механізм дії якого обумовлений захопленням вільних радикалів, що утворюються під час церебральної ішемії (Yamamoto et al., 1996). КСАВРОН® інгібує перекисне окиснення ліпідів, що продемонстровано під час дослідження діючої речовини едаравону на лабораторних моделях гострого ішемічного інсульту (Yuki et al., 2007; Yamamoto et al., 2009). Це сприяє захисту ендотелію судин та зменшує ушкодження нейрональних і гліальних клітин головного мозку (Lee, 2010; Ueno, 2009; Yamamoto, 1997).

Запобігання розвитку атрофії бездіяльних м'язів після гострого інсульту та зменшення ступеня порушення ходи під час хронічної фази захворювання

Для визначення додаткових можливостей едаравону проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження MARVELOUS (Стимування м'язової атрофії за допомогою неперервного едаравону під час повного курсу терапії після інсульту) (Naritomi et al., 2010).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь пацієнти із гострим ішемічним інсультом із 19 інсультних центрів Японії (із 13 центрів дослідження гострого інсульту і шести реабілітаційних центрів), які були скеровані до відділення для лікування гострого інсульту протягом 24 год після початку захворювання. Пацієнти долучали до клінічного дослідження за такими параметрами: вік (20–79 років), наявність моторної дисфункції нижніх кінцівок (2–4 бали щодо сили м'язів нижніх кінцівок за Шкалою інсульту Національного інституту здоров'я [NIHSS]) та відсутність явної функціональної інвалідності до інсульту, що оцінювали за допомогою Модифікованої шкали Ренкіна (mRS) (від 0 до 1). Упродовж року із 47 пацієнтів тримісячне спостереження успішно завершили 41. Контрольні групи осіб рандомізували для отримання едаравону (30 мг двічі на добу) внутрішньовенно впродовж 3 днів (короткострокова терапія – 21 особа) або 10–14 днів (довгострокова терапія – 20 осіб). Первинні кінцеві точки дослідження – зміни ступеня атрофії м'язів через бездіяльність ніг і тяжкість рухової дисфункції ніг. Атрофію м'язів внаслідок іммобілізації визначали як зменшення об'єму стегнового м'яза (у відсотках) через 3 тижні та 3 міс. після початку інсульту. Оцінювання проводили завдяки вимірюванню окружності стегнового м'яза обох ніг на 5, 10 і 15 см вище коліна, коли пацієнти перебували в положенні лежачи на спині з випростаними ногами.

Тяжкість рухової дисфункції визначали на підставі стадії відновлення Бруннстрема та максимальної швидкості ходи на відстань 10 м (Brunnstrom, 1966).

Результати дослідження

Через 3 тижні частота порушення ходи в пацієнтів (визначеного як прикутість до інвалідного візка або ліжка) становила 47,6 і 45,0% у групах коротко- і довгострокового лікування відповідно. Тяжкість м'язової атрофії внаслідок бездіяльності паретичних і непаретичних нижніх кінцівок (визначена за зниженням об'єму стегнового м'яза, вимірюваного на 15 см вище коліна, порівняно з початковим рівнем) становила $5,0 \pm 3,4\%$ і $3,7 \pm 4,4\%$ та $4,4 \pm 4,1\%$ і $2,0 \pm 3,8\%$ в групах короткострокового та тривалого лікування відповідно (різниця не є статистично значущою). Оцінка впливу лікування едаравоном через 3 міс. після початку інсульту показала, що ступінь атрофії бездіяльних м'язів (при вимірюванні на 15 см вище коліна порівняно з початковим рівнем) у паретичних та непаретичних нижніх кінцівках був значуще меншим у групі тривалого лікування порівняно з групою короткострокової терапії едаравоном ($3,6 \pm 5,9\%$ і $1,5 \pm 6,0\%$ проти $8,3 \pm 5,2\%$ і $5,7 \pm 6,4\%$; $p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). Аналогічна тенденція спостерігалася за вимірювання на 5 і 10 см вище коліна. Максимальна швидкість ходьби, оцінена через 3 міс., була значуще більшою в групі тривалого лікування ($97,9 \pm 67,3$ проти $53,6 \pm 54,8$ см/сек; $p < 0,05$). У пацієнтів групи тривалого лікування через 3 міс. було також зафіксовано кращу опорно-рухову функцію ніг, аніж у групі короткострокової терапії (70,0 проти 57,1% осіб, що відповідали 5–6-й стадії відновлення за Бруннстремом). Тобто позитивні ефекти препарату можуть бути частково пов'язані з міопротекторною дією.

Отже, тривалість терапії едаравоном позначалася на функціональному результаті пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Довгострокова терапія (протягом двох тижнів) була ефективнішою за короткострокову (впродовж 3 днів). Якщо через 3 тижні після початку інсульту не було виявлено значущих відмінностей між показниками тяжкості атрофії м'язів, то через 3 міс. спостерігалася статистично достовірне поліпшення цих показників на користь групи тривалого лікування (Naritomi et al., 2010).

Це можна пояснити відкладеним залученням до процесу апоптозу бездіяльних м'язів, що призводить до скорочення та/або загибелі м'язових клітин (Powers et al., 2005, 2007).

Клінічні ознаки м'язової атрофії можуть не проявитися протягом кількох тижнів, власне, доки відбуваються зміни саме у м'язовому внутрішньоклітинному середовищі.

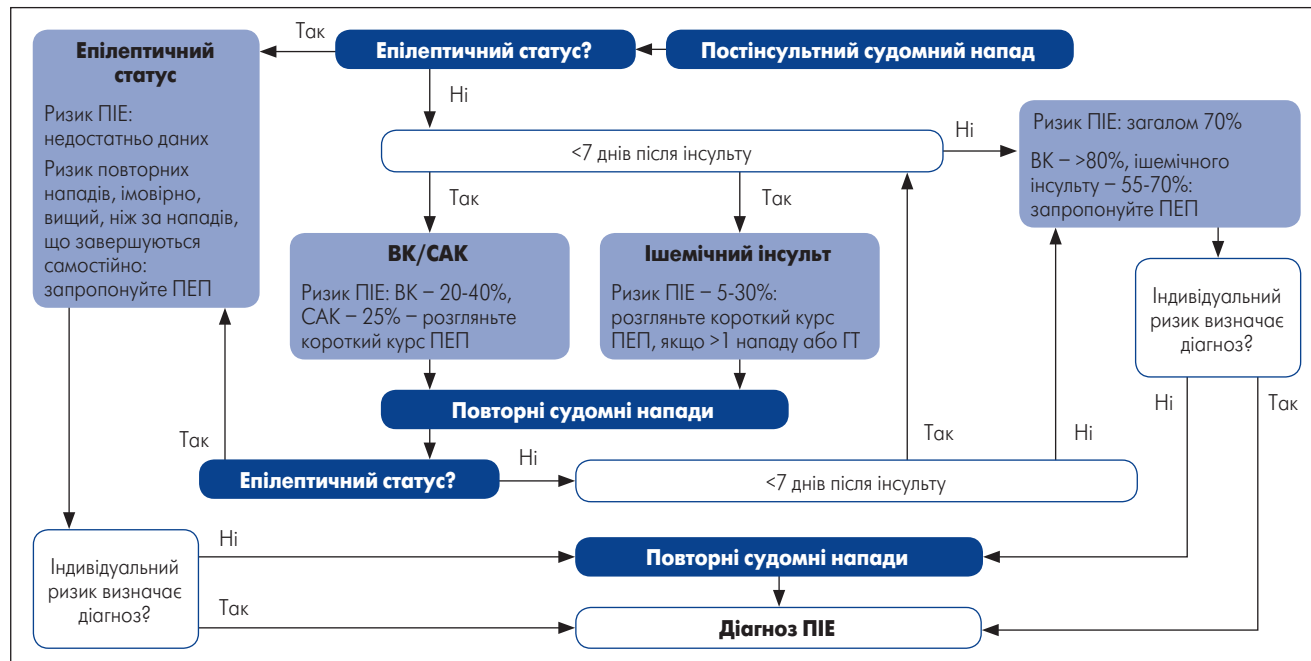
Висновки

1. У пацієнтів із гострим інсультом ішемічний каскад може тривати понад два тижні від початку хвороби, навіть після зменшення зони пенумбри.

2. Ішемічний каскад викликає порушення синтезу АТФ та деполіаризації мембран нейронів (порушення функціонування K^+/Na^+ насосу), що виникають у перші хвилини розвитку гострого ішемічного інсульту і є причиною гіперпродукції агресивних вільних радикалів, надмірного внутрішньоклітинного накопичення кальцію, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, оксидативного та нітритного стресу клітин. Усі ці процеси призводять до загибелі нейроваскулярного юніту і в подальшому в пацієнта розвиваються незворотні зміни головного мозку.

3. Блокатор ішемічного каскаду – КСАВРОН® – сприятиме покращанню показників відновлення рухової функції на етапах постінсультної реабілітації завдяки захисту нейроваскулярного юніту (нервовий та судинний компонент). Як наслідок застосування препарату зменшиться ризик розвитку інвалідизації пацієнта.

4. Терапію препаратом КСАВРОН® доцільно розпочинати впродовж 24 год після появи перших неврологічних симптомів гострого ішемічного інсульту і продовжувати щонайменше 14 днів поспіль, що прямо корелює з активізацією ішемічного каскаду в перші хвилини захворювання і тривалістю понад 2 тижні.



Примітки: ПІЕ – постінсультна епілепсія; ПЕП – протиепілептичний препарат; ВК – внутрішньомозковий крововилив; ГТ – геморагічна трансформація; САК – субарахноїдальний крововилив.

Рисунок. Стратегія лікування пацієнтів із постінсультними судомними нападами

Адаптовано за J. Zelano, 2016.

подібну ефективність LEV і CBZ із контрольованим вивільненням, втім, переносимість LEV була кращою (Consoli et al., 2012).

LCM загалом добре переноситься та ефективний у пацієнтів з епілепсією цереброваскулярної етіології (Rosenow et al., 2020). За безсудомного ЕС, що розвинувся після інсульту у пацієнтів віком від 70 років, в/в введення LCM є ефективним та добре переноситься (Belcastro et al., 2013).

Габапентин (GBP), імовірно, має нижчу протисудомну ефективність, ніж описані вище ПЕП. Його слід застосовувати кілька разів на добу, проте він має низький потенціал медикаментозних взаємодій. Водночас GBP асоційований із ризиком запаморочення та зміни психічного стану в пацієнтів похилого віку, особливо в разі застосування високих добових доз (Fleet et al., 2018).

J. P. Zöllner et al. зазначають, що не проводили рандомізованих контрольованих досліджень із парним порівнянням ефективності різних ПЕП для лікування ПІЕ. Проте у випробуванні STEP-ONE порівнювали LEV, LTG і CBZ із контрольованим вивільненням як засоби монотерапії фокальної епілепсії у літніх осіб. Завдяки кращій переносимості приймання пацієнтом ЛЕВ впродовж року є вищим для LEV, ніж для CBZ, тоді як для LTG ця ймовірність є середньою та суттєво не відрізняється від препаратів порівняння (Werhahn et al., 2015). За нещодавно оприлюдненими результатами дослідження SANAD II, для LTG як засобу стартової монотерапії фокальної форми епілепсії продемонстровано кращий показник 12-місячної ремісії, ніж для LEV або зонісаміду (Marson et al., 2021).

Наразі бракує даних щодо застосування еслікарбазепіну (ESL), LCM, окскарбазепіну (ОХС), перампанелу (PER) і зонісаміду для лікування ПІЕ (Alvarez-Sabín et al., 2002; Sales et al., 2020; Mazzocchetti et al., 2020). У пілотному дослідженні зазначено, що LCM є відносно ефективним у пацієнтів з епілепсією цереброваскулярної етіології та має гарну переносимість, якщо призначений з урахуванням протипоказань (передусім, певних розладів провідності серця). Результати щодо монотерапії свідчать про кращу протисудомну ефективність та сприятливий фармакокінетичний профіль LCM порівняно із CBZ (тобто меншу кількість взаємодій і менший негативний вплив на концентрацію ліпідів) (Rosenow et al., 2020).

Через гіршу переносимість та значну кількість медикаментозних взаємодій CBZ, фенітоїн (PHT) і вальпроат (VPA) не є ПЕП першої лінії для пацієнтів похилого віку. Особливо треба брати до уваги значне зниження концентрації в сироватці пероральних антикоагулянтів, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), після застосування CBZ і PHT, а також можливість інгібування CBZ і ESL дії симвастатину (Ucar et al., 2004; Bialer and Soares-da-Silva, 2012; Mintzer et al., 2018; Galgani et al., 2018). CBZ, ОХС і ESL також можуть спричинити гіпонатріємію, особливо у літніх пацієнтів (Verghuis et al., 2017; Intravooth et al., 2018).

Стратегію медикаментозного лікування ранніх і пізніх судомних нападав схематично представлено на рисунку.

Установі щодо застосування нових оральних антикоагулянтів (НОАК) у пацієнтів із фібриляцією передсердь Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2018) зазначено, що комбінація LEV і НОАК може бути проблематичною. T.J. Von Oertzen et al. (2019) заперечили це припущення, оскільки не отримано жодних клінічних доказів взаємодії LEV і НОАК, а підвищений ризик смертності, пов'язаний із ПІЕ після інсульту, є вагомішим чинником під час прийняття рішення. Подальші фармакогенетичні дослідження також не виявили такої взаємодії (Mathy et al., 2019; Kurt et al., 2019). Натомість фермент-індуковальні ПЕП, як-от CBZ, PHT, фенобарбітал і примідон, можуть взаємодіяти з препаратами, які часто призначають після інсульту, зокрема антикоагулянтами, антигіпертензивними засобами і статинами, що становить потенційно серйозний ризик для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Терапія інсульту і судомні напади

Чи підвищує тромболітична терапія ризик виникнення ПІСН? Тромболізіс розглядався як можливий чинник ризику ПІСН, оскільки тромболітичний агент, рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (rt-PA), може чинити нейротоксичну дію на мозок, уражений інфарктом (Alvarez et al., 2013; Bentes et al., 2017). Тож успішна реперфузія може виступати механізмом генерації ПІСН.

Як зазначають J. P. Zöllner et al., розглядаючи клінічні випадки клініцисти раніше припускали, що виникнення ранніх судомних нападав під час реканалізації призводить до неврологічного поліпшення (Rodan et al., 2006). Проте подальші дослідження свідчили на підтримку концепції реперфузії як генератора судом (Alemany et al., 2021). Зокрема, F. Brigo et al. (2020) продемонстрували, що в/в введення rt-PA незалежно підвищує ризик гострих симптоматичних, тобто ранніх, судом (відношення ризиків [ВР]: 2,26).

V. Alvarez et al. (2013) виявили збільшення частоти ранніх судом у пацієнтів з інсультом після виконання тромболізісу та їх кореляцію з гіршим прогнозом. Тромболізіс виявився також незалежним чинником ризику пізніх судомних нападав у популяційному ретроспективному когортному дослідженні (Vigneo et al., 2019).

J. Naylor et al. (2018) теж спостерігали збільшення ризику виникнення пізніх судомних нападав навіть через 24 міс. після тромболізісу. За даними аналізу груп, що отримували різні варіанти реперфузійної терапії (в/в rt-PA, внутрішньоартеріальний тромболізіс [BAT] або обидва), усі варіанти пов'язані з подібним збільшенням частоти судомних нападав порівняно з консервативними методами лікування інсульту (скориговане ВР [сВР] для в/в rt-PA: 3,7; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,8-7,4; $p < 0,001$; сВР для BAT 5,5; 95% ДІ 2,1-14,3; $p < 0,001$; сВР для BAT + rt-PA в/в: 3,4; 95% ДІ 0,98-11,8; $p = 0,05$) (Naylor et al., 2018). R. Castro-Arolo et al. (2018) виявили подібний вплив на прогноз у пацієнтів, які отримали в/в rt-PA і мали пізні судомні напади. R. Brondani et al. (2020) також підтвердили, що ПІСН є незалежним чинником ризику гіршого прогнозу після застосування тромболізісу в пацієнтів з інсультом. У дослідженні неврологічний дефіцит, що розвивався після тромболізісу і геморагічної трансформації, був незалежним чинником ризику ПІСН.

Попри те, що успішна реперфузія та потенційна нейротоксичність є механізмами виникнення ПІСН, новіші та масштабніші дослідження одностайно продемонстрували, що реканалізація загалом не пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ані ранніх, ані пізніх судомних нападав.

Так, нещодавній метааналіз засвідчив, що частота судомних нападав (ранніх – 3,14%; пізніх – 6,7%) після лікування в/в rt-PA, механічної тромбектомії (MT) або обох методів була подібною до частоти у великих неселективних базах даних пацієнтів, а об'єднаний аналіз не виявив достовірного підвищення шансів розвитку ПІСН у пацієнтів з rt-PA або MT (Lekoubou et al., 2020; Fridman et al., 2021).

За результатами метааналізу понад 30 досліджень за участю сумарно 26 тис. 45 пацієнтів, які перенесли інсульт, поширеність ПІСН серед них становила 7%. Кортикальні ураження (ВР: 3,58; 95% ДІ 2,35-5,46; $p < 0,001$), геморагічні компоненти (ВР: 2,47; 95% ДІ 1,68-3,64; $p < 0,001$), ранні судомні напади (ВР: 4,88; 95% ДІ 3,08-7,72; $p < 0,001$) і молодий вік (різниця в середніх значеннях із/без ПІЕ: 2,97 року; 95% ДІ 0,78-5,16; $p = 0,008$) частіше були пов'язані з ПІЕ. Терапія rt-PA знову не була визначена як незалежний чинник ризику ПІСН (Gasparini et al., 2020).

L. Keller et al. (2015) не змогли встановити вплив в/в rt-PA на частоту ПІСН. Новіші дані, отримані J. P. Zöllner et al. (2020) щодо 13 тис. 356 пацієнтів, яким виконували тромболізіс (з приводу ішемічного інсульту), не підтвердили більшої частоти ранніх нападав порівняно з пацієнтами, яким тромболізіс не проводили (1,5 проти 1,8%; $p = 0,07$). Крім того, серед 1 тис. 13 пацієнтів, яким виконували тромболізіс і MT, частота ранніх судомних нападав не була вищою, ніж при застосуванні лише тромболізісу (в обох випадках 1,7%; $p = 1$) (Zöllner et al., 2020).

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 нападав, 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 нападав, 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 нападав. 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. Назва МОЗ України № 105 від 03.03.2015. Виробник: Taktavis exhf/Actavis ehf, Specifar S.A./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

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою

Антитромбоцитарна терапія – наріжний камінь у веденні пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (ГІ) та у вторинній профілактиці інсульту. Пропонуємо до вашої уваги огляд оновлених клінічних настанов з антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії у пацієнтів, які перенесли ГІ або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), які були створені експертами Корейського товариства боротьби з інсультом (KSS, 2022) (P. Hong-Kyun et al. Clinical practice guidelines for stroke: antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. Journal of Stroke. 2022; 24 (1): 166-175).

Тривалий час ацетилсаліцилова кислота (АСК) була єдиним антитромбоцитарним засобом із доведеною у масштабних клінічних дослідженнях ефективністю щодо запобігання ранньому рецидиву інсульту та смерті або інвалідизації у пацієнтів із ГІ (CAST Collaborative Group, 1997; International Stroke Trial Collaborative Group, 1997; Chen et al., 2000). Оскільки ефект АСК у пацієнтів із ГІ є помірним, тривали пошуки дієвіших схем антитромбоцитарної терапії.

Зокрема, у дослідженні CHANCE (2013) вперше продемонстровано переваги подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) клопідогрелем і АСК порівняно з монотерапією АСК у китайських пацієнтів із так званим малим ГІ або ТІА, асоційованою з високим ризиком інсульту (ТІА високого ризику) (Wang et al., 2013). Пізніше результати дослідження CHANCE були відтворені та додатково підтверджені для різних етнічних груп у випробуванні POINT (Johnston et al., 2018). Наразі ПАТТ клопідогрелем і АСК визнана і рекомендована як стандарт ведення пацієнтів із малим ГІ або ТІА високого ризику (Powers et al., 2019; Boulanger et al., 2018; Australian clinical guidelines for stroke management, 2022).

Тривала терапія пероральними антикоагулянтами, що не є антагоністами вітаміну К, (НОАК) або варфаринном рекомендована для вторинної профілактики інсульту пацієнтам із фібриляцією передсердь (ФП), які перенесли ішемічний інсульт або ТІА (Powers et al., 2018).

Проте бракує даних клінічних досліджень щодо оптимального часу старту пероральної антикоагулянтної терапії впродовж гострої фази, коли одночасно є високий ризик повторного інсульту та геморагічної трансформації. Хоча пероральну антикоагулянтну терапію у пацієнтів із ГІ і ФП широко застосовують у реальній клінічній практиці. За результатами спостережних досліджень і експертного консенсусу в деяких настановах оновлено рекомендації щодо застосування пероральної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ГІ і ФП (Powers et al., 2019; Klijn et al., 2019; Steffel et al., 2018).

У настановах Корейського товариства боротьби з інсультом застосовано позначення рівнів доказовості та класів рекомендацій, основаних на критеріях Агентства з дослідження й оцінювання якості медичного обслуговування США (AHRQ) (табл. 1). Нижче викладено доказову базу, на підставі якої створено настанови, тобто дані досліджень і метааналізів.

Подвійна антитромбоцитарна терапія клопідогрелем і АСК

Випробування CHANCE

У випробуванні CHANCE взяли участь 5170 пацієнтів із Китаю з малим ішемічним інсультом (показник за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США [NIHSS] ≤ 3 балів) або ТІА високого ризику (показник за шкалою оцінювання ризику інсульту після ТІА ABCD₂ [Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes mellitus] ≥ 4 балів). Упродовж 24 год із виникнення симптомів вони почали отримувати комбінацію клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг за 1-й день, по 75 мг раз на добу впродовж 90 днів) і АСК (75-300 мг за 1-й день, по 75 мг раз на добу впродовж 21 дня) або монотерапію АСК (75-300 мг за 1-й день, по 75 мг раз на добу впродовж 90 днів) (Wang et al., 2013).

Зокрема, у групі, яка отримувала клопідогрель і АСК, фіксували нижчий, ніж у групі монотерапії АСК, ризик настання первинної кінцевої точки ефективності (повторного інсульту – ішемічного або геморагічного) протягом 90 днів (8,2 проти 11,7%; відношення ризиків [ВР] 0,68; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,57-0,81; $p < 0,001$; абсолютне зниження ризику [АЗР] 3,5%). Користь була суттєвою для всіх визначених задалегідь підгруп. Щодо вторинних кінцевих точок ефективності, то застосування комбінації клопідогрелю з АСК порівняно з монотерапією

АСК знижувало ризик виникнення будь-якого інсульту, інфаркту міокарда (ІМ) або судинної смерті (8,4 проти 11,9%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,82; $p < 0,001$; АЗР 3,5%) та ішемічного інсульту (7,9 проти 11,4%; ВР 0,67; 95% ДІ 0,56-0,82; $p < 0,001$; АЗР 3,5%). У групах не виявлено відмінностей щодо ризику виникнення від помірних до тяжких кровотеч (0,3 проти 0,3%, $p = 0,73$) або геморагічного інсульту (0,3 проти 0,3%, $p = 0,98$).

Випробування POINT

До дослідження POINT залучили 4881 пацієнта різних етносів із Північної Америки, Європи, Австралії та Нової Зеландії (загалом із 10 країн), із малим ГІ (показник за шкалою NIHSS ≤ 3 балів) або ТІА високого ризику (показник за шкалою ABCD₂ ≥ 4 балів). На відміну від дослідження CHANCE, пацієнти були рандомізовані впродовж 12 год після маніфестації інсульту або ТІА. Одна група учасників отримувала навантажувальну дозу клопідогрелю (600 мг), а надалі ПАТТ – комбінацію клопідогрелю з АСК – упродовж 90 днів, тоді як друга – монотерапію АСК (Johnston et al., 2018). Первинна кінцева точка ефективності була комбінованою і охоплювала ішемічний інсульт, ІМ або смерть через ішемію, спричинену аномалією судин. Дослідження POINT припинили раніше запланованого терміну через підвищення ризику великих кровотеч у групі ПАТТ. Медіана часу між виникненням симптомів і рандомізацією становила 7,4 год. Зокрема, 57% залучених до випробування пацієнтів мали ГІ. Група учасників, які отримували ПАТТ, порівняно з тими, хто приймав тільки АСК, мала суттєво нижчий ризик настання первинної кінцевої точки впродовж 90 діб (5,0 проти 6,5%; ВР 0,75; 95% ДІ 0,59-0,95; $p = 0,020$;

АЗР 1,5%). Цей ефект був стійким у всіх попередньо визначених підгрупах. Щодо вторинних кінцевих точок, то ПАТТ, порівняно з монотерапією АСК, ефективніше знижувала ризик ішемічного інсульту (4,6 проти 6,3%; ВР 0,72; 95% ДІ 0,56-0,92; $p = 0,01$; АЗР 1,7%) та будь-якого інсульту (4,8 проти 6,4%; ВР 0,74; 95% ДІ 0,58-0,94; $p = 0,01$; АЗР 1,6%). Проте в групі ПАТТ частота великих кровотеч була значно вищою, ніж у групі монотерапії АСК (0,9 проти 0,4%; ВР 2,32; 95% ДІ 1,10-4,87; $p = 0,02$; АЗР 0,5%). Ретроспективний аналіз результатів дослідження POINT засвідчив, що переваги ПАТТ над монотерапією АСК є значущими протягом перших 7 і 30 днів, але зникають із 31-го по 90-й день, тоді як ризик великих кровотеч у групі ПАТТ значно зростає з 8-го по 90-й день. Так, на 1 тис. пацієнтів, що отримали лікування, ПАТТ упродовж 90 днів порівняно з монотерапією АСК може запобігти 15 великим ішемічним подіям і спричинити п'ять додаткових великих кровотеч, а протягом 30 днів – запобігти 19 великим ішемічним подіям та спричинити дві додаткові великі кровотечі.

Об'єднаний аналіз і метааналіз

За результатами об'єднаного аналізу даних окремих пацієнтів, які брали участь у дослідженнях CHANCE та POINT ($n = 10051$), порівняно з монотерапією АСК комбінація клопідогрелю і АСК значуще знижувала ризик великих ішемічних подій, а саме ішемічного інсульту, ІМ, смерті через ішемію, спричинену аномалією судин (6,5 проти 9,1%; ВР 0,70; 95% ДІ 0,61-0,81; $p < 0,001$). ПАТТ також знижувала ризик ішемічного інсульту (6,3 проти 8,9%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,60-0,80; $p < 0,001$) і будь-якого інсульту (6,5 проти 9,1%; ВР 0,71; 95% ДІ 0,61-0,81; $p < 0,001$) порівняно з монотерапією АСК. Великі кровотечі (0,6 проти 0,4%; ВР 1,67; 95% ДІ 0,93-2,99; $p = 0,09$) і геморагічний інсульт (0,3 проти 0,2%; ВР 1,16; 95% ДІ 0,52-2,60; $p = 0,71$) частіше траплялися у пацієнтів, які отримували ПАТТ, ніж у групі монотерапії АСК, проте, ця різниця незначна. Часовий аналіз продемонстрував, що перевага ПАТТ щодо великих ішемічних подій переважно досягали впродовж періоду 1-21-й день (5,2 проти 7,8%; ВР 0,66; 95% ВР 0,56-0,77; $p < 0,001$) та не є значущими між 22 і 90-м днем (1,4 проти 1,5%; ВР 0,94; 95% ДІ 0,67-1,32; $p = 0,72$). Щодо суто клінічної користі (запобігання великим ішемічним подіям – зменшення великих кровотеч) ПАТТ мала чітку перевагу в період 1-21-й день, але з 22-го до 90-го дня така перевага була незначною (Pan et al., 2019).

Потрійна антитромбоцитарна терапія

У дослідженні TARDIS порівнювали ефективність і безпеку потрійної антитромбоцитарної терапії (АСК, дипіридамом і клопідогрель) і стандартної терапії (монотерапія клопідогрелем або комбінація АСК і дипіридамому), розпочатих впродовж 48 год після виникнення симптомів у пацієнтів із гострим некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА (Bath et al., 2018). Пацієнтів із Великої Британії (95%), Грузії, Данії та Нової Зеландії рандомізували в групи потрійної ($n = 1556$) або стандартної терапії ($n = 1540$). Пацієнти отримували призначену терапію впродовж 30 днів, після чого з 31-го до 90-го дня отримували лікування згідно з локальними настановами.

Дослідження TARDIS було припинено невдовзі після залучення 76% запланованої кількості учасників через суттєве зростання частоти великих кровотеч та брак ефективності потрійної терапії.

Не виявлено відмінностей щодо настання первинної кінцевої точки (частота і тяжкість повторного інсульту або ТІА) впродовж 90 днів між групами потрійної й стандартної терапії (6 проти 7%; скориговане загальне відношення шансів [ВШ] 0,90; 95% ДІ 0,67-1,20; $p = 0,47$). Проте потрійна терапія порівняно зі стандартною супроводжувалася вищим ризиком великих кровотеч (20 проти 9%), зокрема внутрішньочерепних крововиливів (ВК).

Тикагрелор

У дослідженні SOCRATES порівнювали застосування тикагрелору та АСК у пацієнтів із малим ГІ (показник за шкалою NIHSS ≤ 5 балів) або ТІА високого ризику

Таблиця 1. Рівні доказовості та класи рекомендацій, основані на критеріях Агентства з дослідження й оцінювання якості медичного обслуговування США	
Рівні доказовості	
Ia	Докази отримано з метааналізу даних РКД
Ib	Докази отримано з принаймні одного РКД
IIa	Докази отримано з принаймні одного якісно спланованого контрольованого дослідження без рандомізації
IIb	Докази отримано з принаймні одного іншого за типом якісно спланованого квазі-експериментального дослідження
III	Докази отримано з якісно спланованих неекспериментальних описових досліджень (порівняльних, кореляційних, досліджень клінічних випадків тощо)
IV	Докази основані на доповідях або позиціях експертного комітету та/або клінічному досвіді авторитетних фахівців
Клас рекомендацій	
A (рівень доказовості Ia, Ib)	Умови: принаймні одна публікація результатів РКД як частина сукупності літературних джерел, що мають загальну високу якість та узгодженість і стосуються конкретної рекомендації
B (рівень доказовості IIa, IIb, III)	Умови: наявність даних якісних клінічних досліджень (але не РКД) на підтвердження рекомендації
C (рівень доказовості IV)	Умови: докази, отримані зі звітів або висновків експертних комісій та/або клінічного досвіду авторитетних фахівців. Цей клас вказує на брак даних клінічних досліджень належної якості на підтвердження рекомендації
GPP (принципи належної практики)	Практичні рекомендації, основані на клінічному досвіді членів групи розробників настанови

Адаптовано за Agency for Health Care Policy and Research, 1993.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

(показник за шкалою ABCD2 ≥ 4 балів) упродовж перших 24 год після появи симптомів (Johnston et al., 2016). Група тикагрелору отримувала навантажувальну дозу 180 мг, після чого – по 90 мг двічі на добу впродовж 90 днів; група АСК – 300 мг, після чого – по 100 мг раз на добу впродовж 90 днів. До дослідження залучили 13199 пацієнтів різних рас із 33 країн; 36,5% осіб рандомізували протягом 12 год з появи симптомів; 73,2% учасників перенесли малий ГП.

Порівняно з АСК тикагрелор суттєво не знижував частоту настання первинної кінцевої точки, що охоплювала повторний інсульт, ІМ або смерть упродовж 90 днів (6,7 проти 7,5%; ВР 0,89; 95% ДІ 0,78-1,01; $p=0,07$). Щодо вторинних кінцевих точок, то група тикагрелору порівняно з групою АСК мала нижчий ризик ішемічного інсульту (5,8 проти 6,7%; ВР 0,87; 95% ДІ 0,76-1,00; $p=0,046$) і будь-якого інсульту (5,9 проти 6,8%; ВР 0,86; 95% ДІ 0,75-0,99; $p=0,03$).

Однак заздалегідь визначений статистичний план мав певну ієрархію, за якою статистична значущість для кожної вторинної кінцевої точки могла бути прийнята лише в разі досягнення статистичної значущості первинної кінцевої точки. У групах тикагрелору і АСК фіксували подібний ризик виникнення великих кровотеч (0,5 проти 0,6%; ВР 0,83; 95% ДІ 0,52-1,34; $p=0,45$), але пацієнти, які отримували тикагрелор, мали більший ризик появи задишки АСК (6,2 проти 1,4% відповідно).

Результати дослідження THALES були опубліковані вже після завершення розроблення консенсусу для цієї настанови, тож в оновлених рекомендаціях їх не відображено. Загалом у дослідженні THALES порівнювали ефективність і безпеку застосування комбінації тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг із подальшим прийманням по 90 мг двічі на добу) і АСК (300-325 мг за 1-й день із подальшим прийманням 75-100 мг/добу) із монотерапією АСК у 11016 пацієнтів із малим ГП (показник за шкалою NIHSS ≤ 5 балів) або ТІА високого ризику (показник за шкалою ABCD2 ≥ 6 балів або інтра- / екстракраніальний стеноз $\geq 50\%$). Застосування цих препаратів розпочинали протягом 24 год після виникнення симптомів (Johnston et al., 2020). Через 30 днів група, яка отримувала комбінацію тикагрелору й АСК, порівняно з тими, хто приймав монотерапію АСК, мала нижчий ризик настання первинної кінцевої точки, а саме інсульту або смерті (5,4 проти 6,5%; ВР 0,83; 95% ДІ 0,71-0,96; $p=0,020$) та ішемічного інсульту (5,0 проти 6,3%; ВР 0,79; 95% ДІ 0,68-0,93; $p=0,004$). Проте у групі комбінованої терапії порівняно з групою монотерапії АСК виявлено значно більше випадків тяжких кровотеч (0,5 проти 0,1%; ВР 3,99; 95% ДІ 1,74-9,14; $p=0,001$) і ВК або фатальних кровотеч (0,4 проти 0,1%; ВР 3,66; 95% ДІ 1,48-9,02; $p=0,005$).

Початок антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після внутрішньовенного тромболізу

У попередніх настановах KSS (2009) рекомендовано уникати антитромбоцитарної терапії впродовж 24 год після проведення внутрішньовенного (в/в) тромболізу (ВВТ), ці рекомендації ґрунтуються на консенсусі експертів.

За даними одноцентрового спостережного дослідження, проведеного в Південній Кореї, ранній (впродовж 24 год після реперфузійної терапії) початок приймання антитромбоцитарних засобів є безпечним. Із 712 пацієнтів, що отримали реперфузійну терапію (із яких тільки ВВТ – 34%, ВВТ і механічну тромбектомію (МТ) – 34%, тільки МТ – 32%), 456 (64%) осіб застосовували антитромбоцитарну терапію впродовж перших 24 год після реперфузії. Порівняння раннього (<24 год) і пізнього (>24 год) початку антитромбоцитарної терапії не виявило збільшення ризику симптоматичної геморагічної трансформації у першому випадку (3,3 проти 3,1%; скориговане ВШ 0,85; 95% ДІ 0,35-2,10). Зокрема, показники 3-місячних сприятливих результатів (0-1 бал за модифікованою шкалою Ренкіна [mRS]) були порівнянними у групах раннього і пізнього початку антитромбоцитарної терапії (39,3 проти 34,8%; ВШ 1,09; 95% ДІ 0,75-1,59). Модальність реперфузійної терапії (ВВТ, ВВТ+МТ або МТ) не змінювала зв'язку між часом початку і геморагічною трансформацією або показниками за шкалою mRS (Jeong et al., 2016).

У Настанові з ведення пацієнтів з інсультом Американської асоціації серця / Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA/ASA, 2019) цей момент викладено так: Розділ 3.9. Антитромбоцитарна терапія – призначення АСК – рекомендована пацієнтам із ГП упродовж 24-48 год після виникнення симптомів. Як правило, у пацієнтів, які отримують альтеплазу в/в, приймання АСК

Таблиця 2. Порівняльна таблиця щодо антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії у пацієнтів, які перенесли ГП або ТІА	
Рекомендація 2022 р.	Порівняння з рекомендаціями 2009 р.
Антитромбоцитарні агенти	
Пацієнтам із ГП, у яких виключено внутрішньочерепні крововиливи, розпочати пероральне застосування АСК за 24-48 год після моніфестації (навантажувальна доза 160-300 мг) (клас рекомендацій А; рівень доказовості Іа)	Без змін
Приймання АСК не може замінити екстрених втручань, зокрема застосування tPA в/в (клас А; рівень доказовості Іа)	Без змін
У пацієнтів, яким виконували внутрішньовенний тромболізис, загалом рекомендовано затримати старт антитромбоцитарної терапії на 24 год. Однак, коли очікувана користь переважає ризики, антитромбоцитарну терапію можна розпочати впродовж 24 год після застосування tPA в/в (клас рекомендацій В; рівень доказовості ІІІ)	Рекомендацію змінено
Загалом застосування антагоністів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа в/в не рекомендовано пацієнтам, які перенесли ГП (клас А; рівень доказовості Іb). Проте в/в і/або внутрішньоартеріальне введення антагоністів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа можливо розглянути для ретельно відібраних пацієнтів, які потребують резервної терапії під час механічної тромбектомії або екстреної ангіопластики / стентування, зважаючи на користь і ризик (клас рекомендацій С; рівень доказовості ІV)	Рекомендацію змінено
Пацієнтам із гострим малим ішемічним інсультом (0-3 бали за шкалою NIHSS) або ТІА високого ризику (≥ 6 балів за шкалою ABCD ₂) рекомендовано подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та клопідогрелем, яку слід розпочати протягом 24 год від початку захворювання і продовжувати до 21-30 днів для подальшого зниження ризику раннього повторного інсульту та великої ішемічної події (клас рекомендацій А; рівень доказовості Іа)	Нова рекомендація
Антикоагулянти	
Немає доказів користі застосування гепарину впродовж 48 год після ішемічного інсульту. У разі застосування гепарину ризик кровотеч вищий, ніж за терапії АСК (клас рекомендацій А; рівень доказовості Іа)	Без змін
Низькомолекулярний гепарин або гепариноїди не рекомендовано застосовувати як засоби ранньої терапії за ішемічного інсульту (клас рекомендацій А; рівень доказовості Іа)	Без змін
Застосування антикоагулянтів упродовж 24 год після в/в введення тканинного активатора плазміногену не рекомендовано (клас рекомендацій В; рівень доказовості ІІа)	Без змін
У пацієнтів із ГП і ФП рекомендовано розпочинати пероральну антикоагулянтну терапію, коли ризик геморагічної трансформації є низьким. Може бути доцільним антикоагулянтна терапія між 4 і 14-м днями від появи симптомів інсульту. Проте у пацієнтів із високим ризиком повторного інсульту та низьким ризиком геморагічної трансформації застосування пероральних антикоагулянтів може бути розпочато впродовж перших п'яти днів після появи симптомів (клас рекомендацій В; рівень доказовості ІІІ)	Нова рекомендація

Адаптовано за P. Hong-Kyun et al., 2022.

відкладають на 24 год. Проте воно може бути розглянуто за наявності супутніх захворювань, щодо яких відомо, що таке лікування за відсутності введення альтеплази в/в має суттєву користь або ж відмова від нього може спричинити значний ризик (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

Цилостазол

У Південній Кореї було проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження CAIST за участю 458 пацієнтів із ГП (показник за шкалою NIHSS ≤ 15 балів), у якому порівнювали терапію цилостазолом (200 мг/добу) з АСК (300 мг/добу); лікування розпочинали протягом 48 год від появи симптомів, воно тривало 90 днів (Lee et al., 2011). Первинної кінцевої точки – 0-2 бали за шкалою mRS через 90 днів – досягли 76% пацієнтів із групи цилостазолу і 75% із групи АСК. За ефективністю цилостазол не поступався АСК. Частота серцево-судинних подій (3 проти 4%, $p=0,41$) і геморагічних ускладнень (11 проти 13%, $p=0,43$) були порівнянними в обох групах. Однак дослідження мало обмеження, передусім – це малий обсяг вибірки.

Антагоністи рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа

Ранні РКД не продемонстрували безпеки та ефективності в/в введення абциксимабу в пацієнтів із ГП (Adams et al., 2008). Власне, за попередньою настановою не рекомендовано в/в застосування антагоністів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа для екстреної антитромбоцитарної терапії. Пацієнти, яким виконували МТ, часто потребували резервну терапію через неповну реканалізацію або реоклюзію внаслідок тромбозу *in situ*. За результатами нещодавнього спостережного дослідження можна припустити, що застосування тирофібану як резервної терапії є безпечним у пацієнтів із невдалою реканалізацією після МТ (Zhang et al., 2019).

У двох спостережних дослідженнях, проведених у Південній Кореї, підтверджено безпеку та доцільність застосування тирофібану в/в або внутрішньоартеріально у пацієнтів із гострою атеросклеротичною оклюзією великих артерій, яким виконували МТ. В одному дослідженні за участю 118 пацієнтів із залишковим стенозом після МТ у групі тирофібану ($n=59$) фіксували більшу кількість успішних реканалізацій (81,4 проти 42,4%, $p=0,016$) і значно нижчу частоту великих внутрішньомозкових і/або субарахноїдальних крововиливів (15,3 проти 5,1%, $p=0,068$), ніж у групі, яка не отримувала тирофібану ($n=59$). Крім того, пацієнти, які отримували тирофібан, через 3 міс. досягали ліпших функціональних результатів – показників за шкалою mRS0-2 бали (52,5 проти 32,2%, $p=0,025$) (Kim et al., 2020).

В іншому дослідженні 98 пацієнтів, яким виконували тромбектомію з подальшою ангіопластиком, зі стентуванням залишкового внутрішньочерепного атеросклеротичного стенозу або без нього, розподілили в групи, одна з яких отримувала тирофібан в/в ($n=30$), а друга була контрольною ($n=68$). Частота внутрішньомозкових крововиливів, смертність упродовж 90 днів і кількість пацієнтів, які досягли через 90 днів показників за шкалою mRS0-2 бали суттєво не різнилися у групах тирофібану та контрольній. Рання реоклюзія в групі тирофібану траплялася рідше, ніж у контрольній групі (3,3 проти 25,0%, $p=0,01$) (Baek et al., 2021).

Антикоагулянтна терапія у пацієнтів із ФП, які перенесли інсульт

Довготривала пероральна антикоагулянтна терапія із застосуванням НОАК або варфарину рекомендована для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА (Powers et al., 2019; Steffel et al., 2018). У гострому періоді після ішемічного інсульту, асоційованого з ФП, антикоагулянтна терапія має знижувати ризик повторного ішемічного інсульту, але потенційно збільшує ризик ВК. Через підвищений ризик ВК парентеральне введення антикоагулянтних засобів не рекомендоване (International Stroke Trial Collaborative Group, 1997; Saxena et al., 2001; Berge et al., 2000; Paciaroni et al., 2007; Whiteley et al., 2013). Щодо пероральної антикоагулянтної терапії, то у клінічних дослідженнях застосування варфарину в пацієнтів із ГП не вивчали, а з масштабних досліджень ефективності НОАК пацієнти, які перенесли інсульт 7-30 днів тому, виключали (Giugliano et al., 2013; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Connolly et al., 2009). Отже, попри явну користь тривалої антикоагулянтної терапії в пацієнтів із ФП, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, оптимальний час старту пероральної антикоагулянтної терапії досі не визначено.

Нещодавно у декількох спостережних дослідженнях та невеликому РКД підтверджено безпеку та ефективність ранньої пероральної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП, які перенесли ГП або ТІА (Paciaroni et al., 2015; Aghi et al., 2016; Seiffge et al., 2016; Hong et al., 2017).

Проте рівень доказовості цих досліджень не є достатнім, тож Європейські, Канадські та Австралійські настанови з ведення пацієнтів з інсультом не надають спеціальних рекомендацій щодо часу початку застосування пероральних антикоагулянтів після ГП (Boulanger et al., 2018; Australian clinical guidelines for stroke management, 2022; Klijn et al., 2019).

Європейська асоціація серцевого ритму (EHRA, 2018) надала специфічні рекомендації щодо початку

приймання НОАК залежно від тяжкості інсульту на підставі консенсусу експертів (Steffel et al., 2018). У настанові ASA (2019) зазначено, що доцільно розпочинати пероральну антикоагулянтну терапію між 4 і 14-м днями після виникнення неврологічних симптомів (*середня сила рекомендації*) (Powers et al., 2019).

Спостережні дослідження

У дослідженні RAF вивчали ризик розвитку повторних ішемічних подій і тяжких кровотеч під час антикоагулянтної терапії та оптимальний час старту такого лікування. Загалом 1029 пацієнтів із ФП, які перенесли ГП, були залучені в 29 медичних центрах Європи та Азії (Pasciaroni et al., 2015). На початку дослідження в учасників середній показник за шкалою NIHSS становив $9,2 \pm 7,3$ бала і був нижчим у 766 пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію (тільки пероральні антикоагулянти, тільки низькомолекулярний гепарин або так звану «міст-терапію» [спочатку низькомолекулярний гепарин, а потім – пероральні антикоагулянти]), ніж у 263 пацієнтів, які не приймали антикоагулянтної терапії. Частота настання події комбінованої первинної кінцевої точки (інсульт, ТІА, симптоматична системна емболія, симптоматична мозкова кровотеча або велика позачерепна кровотеча) впродовж 90 днів була найнижчою у пацієнтів, які отримували тільки пероральні антикоагулянти (~7%), потім ішли «міст-терапія» (12,3%), відсутність антикоагулянтної терапії (14,4%), тільки низькомолекулярні гепарини (16,8%).

Антикоагулянтна терапія, розпочата між 4 і 14-м днями після виникнення симптомів інсульту, порівняно з іншими режимами була пов'язана зі значущим зниженням частоти настання комбінованої первинної кінцевої точки (скориговане ВШ 0,53; 95% ДІ 0,30-0,93) та ішемічних подій (0,43; 95% ДІ 0,19-0,97), а також із незначним зниженням частоти симптоматичних ВК (0,39; 95% ДІ 0,12-1,19). Аналіз, обмежений пацієнтами, які отримували лише пероральні антикоагулянти, засвідчив, що найліпшим часом старту їх застосування є період із 4-го до 14-го дня після появи симптомів інсульту.

У мультицентровому дослідженні CROMIS-2 (Велика Британія та Нідерланди) порівнювали клінічні результати 358 пацієнтів із ФП із раннім (≤ 4 днів після ГП або ТІА) і 997 – із пізнім (≥ 5 днів після ГП / ТІА або ж терапію не розпочинали) стартом пероральної

антикоагулянтної терапії (Wilson et al., 2019). Частота настання комбінованої кінцевої точки (ішемічний інсульт, ВК, ТІА або смерть) впродовж 90 днів не була значно нижчою в групі раннього старту порівняно з групою пізнього старту (2 проти 5%; скориговане ВШ 0,85; 95% ДІ 0,35-2,08).

Зокрема, у японському мультицентровому спостережному дослідженні SAMURAI-NVAF порівнювали ризик виникнення інсульту або системної емболії (СЕ) та великої кровотечі у 475 пацієнтів із ФП, які отримували НОАК, і 662 осіб, які отримували варфарин, під час перебування в стаціонарі з приводу ГП. Медіана інтервалу між інсультом і стартом приймання пероральних антикоагулянтів становила 3 дні в групі варфарину та 4 дні в групі НОАК. Впродовж 90 днів пацієнти із групи НОАК та варфарину мали порівнянний ризик інсульту або СЕ (2,84 проти 3,09%; скориговане ВШ 0,96; 95% ДІ 0,44-2,04) і в групі НОАК виявили незначне зменшення частоти великих кровотеч (1,11 проти 2,61%; скориговане ВШ 0,63; 95% ДІ 0,19-1,78) (Agihiro et al., 2016).

У межах дослідження порівнювали також клінічні результати 223 пацієнтів із раннім (0-3 дні після ГП або ТІА) і 276 осіб із пізнім стартом терапії НОАК (≥ 4 днів, медіана 6 днів) (Mizoguchi et al., 2020).

Показники частоти інсульту / СЕ, великої кровотечі і смерті впродовж 2 років були порівнянними у двох групах. За даними аналізу результатів впродовж 90 днів, частота інсульту / СЕ становила 4,2% у групі раннього старту і 2,6% у групі пізнього старту (скориговане ВШ 1,49; 95% ДІ 0,48-4,64).

Спостережні дослідження свідчать про потенційну користь раннього старту терапії НОАК у пацієнтів із ФП, які перенесли ГП або ТІА. Проте ці дослідження мають обмеження, пов'язані передусім із залученням до випробувань переважно пацієнтів із нетяжким інсультом.

Клінічні дослідження

У рандомізованому багатоцентровому відкритому дослідженні 2-ї фази Triple AXEL, (Південна Корея, 2014-2015 рр.) 195 пацієнтів із ГП легкого ступеня тяжкості, асоційованими з ФП, впродовж 5 днів після виникнення симптомів розподілили на групи, що отримували ривароксабан (10 мг/добу впродовж 5 днів, потім – 15 або 20 мг/добу) або варфарин (цільове міжнародне нормалізоване відношення від 2,0 до 3,0) (Hong et al., 2017).

Медіана інтервалу від маніфестації інсульту до рандомізації становила 2 дні, медіана показника за шкалою NIHSS – 2 бали. У групах ривароксабану і варфарину спостерігали порівнянну частоту ішемічних ушкоджень (29,5 проти 34,5%; ВР 0,83; 95% ДІ 0,54-1,26; $p=0,38$) і нових ВК (31,6 проти 28,7%; ВР 1,10; 95% ДІ 0,70-1,71; $p=0,68$), які фіксували через 4 тижні за допомогою МРТ.

У кожній групі стався один випадок ішемічного інсульту, пов'язаного з ФП, і не було жодного випадку симптоматичного ВК. Дослідження підтвердило, що ранній (≤ 5 днів після появи симптомів) старт антикоагулянтної терапії є безпечним і може бути ефективним щодо запобігання ранньому повторному інсульту в пацієнтів із нетяжким інсультом, асоційованим із ФП.

Нині тривають чотири РКД (ELAN, OPTIMAS, TIMING, START), до яких залучено загалом 9974 пацієнтів і які мають на меті порівняти ранній і пізній старт застосування НОАК у пацієнтів із ГП, пов'язаним із ФП.

У таблиці 2 наведено короткий зміст рекомендацій KSS (2022) і зміни, що сталися порівняно з попередньою їх редакцією.

Висновки

Як зазначають укладачі, поточне оновлення настанови було зосереджене на рекомендаціях щодо антитромботичної терапії за малого ГП або ТІА високого ризику, яку застосовують впродовж 24 год від появи симптомів, а також щодо ранньої пероральної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП, які перенесли ГП. За статистичними даними щодо клінічних досліджень у Південній Кореї за 2020 рік, 29,7% усіх пацієнтів з ішемічним інсультом були госпіталізовані протягом 24 год після появи симптомів і мали показник за шкалою NIHSS ≤ 3 балів (легкий ступінь тяжкості), а 7,4% страждали на ФП і перенесли інсульт відносно легкого ступеня тяжкості (Clinical research collaboration for stroke in Korea: CRCS-K statistics 2020 report). На думку авторів, переглянуті рекомендації суттєво вплинуть на лікування принаймні третини пацієнтів із ГП або ТІА, які мають високий ризик раннього прогресування або рецидиву інсульту.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.stroke.or.kr



ДАЙДЖЕСТ

Новини МОЗ

Найпопулярніші питання щодо безперервного професійного розвитку від медичної спільноти та відповіді на них від МОЗ України

Де лікарям шукати якісні освітні заходи для безперервного професійного розвитку (БПР), що гарантують отримання балів БПР у разі проходження навчання?

Бали БПР можна отримати, пройшовши навчання на заходах, які зареєстровано ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО (ДНП) «Центр тестування МОЗ України». Перелік зареєстрованих державою заходів БПР можна знайти тут: <http://bit.ly/3Ww2Htu>.

У який спосіб та хто визначає, яка кількість балів нараховується учаснику за захід БПР, який він відвідав?

Під час реєстрації заходу БПР, провайдер вказує, скільки балів до зарахування передбачає участь у певному заході, а агенція перевіряє та верифікує це, базуючись на Критеріях нарахування лікарям балів БПР.

Ці критерії визначено у додатку 4 до Порядку атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ від 22.02.2019 № 446.

Остаточне рішення щодо зарахування під час атестації балів БПР, зазначених в особистому освітньому портфоліо та сертифікаті, приймає атестаційна комісія.

Чи буде державне фінансування на отримання обов'язкових щорічних балів БПР та як ці кошти будуть розподілятися?

Так, державне фінансування проведення БПР передбачається за комбінованою моделлю, що містить дві складові:

1) фінансування проходження лікарями циклів тематичного удосконалення у закладах вищої (післядипломної) освіти відповідно до вимог наказу МОЗ від 22.07.1993 № 166 (зі змінами);

2) відшкодування витрат лікарів на оплату участі в інших заходах БПР (наприклад, семінарах, тренінгах, майстер-класах, фахових школах, науково-практичних конференціях тощо).

Зараз МОЗ спільно з Міністерством фінансів України опрацьовує проект Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для здійснення БПР працівників сфери охорони здоров'я на 2023 рік. Відповідно до проекту, 2023 року сума відшкодування коштів на одного лікаря за навчання на всіх заходах БПР не може перевищувати 2 тис. грн.

Хто і як має контролювати якість заходів БПР?

Нині функцію контролю за якістю організації та змісту заходів БПР, а також розгляд скарг покладено на ДНП «Центр тестування МОЗ України». Та велике значення має залучення до цього процесу професійних асоціацій. У найближчій перспективі цю функцію виконуватимуть експертні профільні ради за напрямками. Моніторинг якості організації та змісту заходів БПР здійснюватиметься через проведення вибіркового перевірок, а також перевірок за скаргами від учасників заходів. Та самі медичні працівники також мають відповідально ставитися до того, яке навчання вони проходять і обирати змістовні та якісні заходи, ґрунтуючись на аналізі тих своїх компетентностей, які вони хочуть розвинути. Потреба якісного навчання спонукатиме ринок створювати відповідні навчальні програми.

Які новації у системі БПР заплановано на 2023 рік?

2023 року МОЗ вносить деякі прогресивні новації до системи БПР працівників сфери охорони здоров'я. Зокрема, планується:

- запустити електронну систему БПР, що створена для прозорих і рівних можливостей провайдерів освітніх послуг та допоможе медичним працівникам обирати добросовісних провайдерів для якісного навчання;
 - залучити нові групи працівників сфери охорони здоров'я, до яких тепер будуть застосовуватися сучасні вимоги щодо проходження БП, а саме: фармацевтів, медичних сестер / братів, працівників із вищою немедичною освітою, що працюють у сфері охорони здоров'я (зокрема, співробітників МОЗ, НСЗУ, ДОЗ, інших державних установ), реабілітологів;
 - розширити можливості для розвитку завдяки участі у нових форматах освітніх заходів, як-от «групи рівних» – підходу, що дасть змогу навчатися на основі опрацювання власного досвіду складних випадків та обміну досвідом між колегами, застосовуючи знання, що ґрунтуються на доказовій медицині;
 - посилити роль медичної спільноти у моніторингу якості заходів БПР.
- Посилання для реєстрації на вебінар у Zoom: <https://bit.ly/3kkbLV7> (кількість учасників у Zoom обмежена – максимальна можлива одночасна участь 500 учасників, решта охочих зможуть переглядати захід у трансляції на YouTube-сторінці МОЗ України).
- Посилання для перегляду онлайн-заходу на YouTube: <http://bit.ly/3Y0Qs9b>.
- Ви також можете залишити свої запитання до спікерів вебінару тут: <https://forms.office.com/r/Arj0uajKfx>.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

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 МСЗ УКРАЇНИ: ЛІВОСТОП - №UA/6452/01/02, №UA/6452/01/03 та №UA/6452/01/03 з 17.01.2017; МАГНІКОР - №UA/11211/01/01 та №UA/11211/01/02 з 09.04.2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Профілактика та лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги

На думку клініцистів, наразі існує значна кількість настанов щодо ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які містять багато різних індивідуальних рекомендацій, що ускладнює їх застосування у межах первинної медичної допомоги. До того ж деякі з них не до кінця узгоджені та видаються суперечливими. Крім того, через мультиморбідність хворих потрібен одночасний доступ до багатьох настанов. На підставі цього наприкінці 2022 р. було розроблено Канадські гармонізовані національні настанови з профілактики й терапії серцево-судинних захворювань (С-CHANGE, 2022), що містять оновлені й узагальнені практичні заходи з рекомендацій основних медичних спільнот. Документ покликаний надати лікарям доступну можливість використання рекомендацій для оптимального ведення пацієнтів із ССЗ на підставі індивідуального підходу. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цих настанов із фокусом на веденні пацієнтів із ССЗ, зокрема супутніми патологіями, які страждають на фібриляцію передсердь (ФП), інсульт, деменцію та депресію.

ФП є основним чинником ризиком інсульту. Як зазначають дослідники, вона виникає в 1,4% осіб віком від 65 років (Andrade et al., 2020). За даними проспективного когортного дослідження за участю 2171 пацієнта віком ≥ 65 років, ФП мають 2,7% (McDonald et al., 2021). Інсульт, спричинений ФП, призводить до інвалідизації та летальних наслідків серед 60 і 20% хворих відповідно (Ezekowitz et al., 2017). Із-поміж осіб, які перенесли інсульт, 20-50% також матимуть постінсультну депресію та тривогу, судинні когнітивні порушення і постінсультну втому (Ismail et al., 2020).

Зокрема, внаслідок інсульту та артеріальної гіпертензії (АГ) нерідко розвивається деменція (Smith, 2017). Скринінг на деменцію показаний, якщо є клінічне занепокоєння щодо когнітивних розладів або ж в анамнезі наявний інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА). Він має містити об'єктивну оцінку когнітивних та функціональних порушень (Ismail et al., 2020).

У таблиці наведено основні канадські товариства, що взяли участь у розробленні настанов С-CHANGE (2022), методології оцінювання, які застосовувало кожне з них відповідно, а також ступінь чи силу рекомендацій, категорію або рівень доказовості.

Фібриляція передсердь

Стратегії скринінгу та діагностики

Початкове обстеження пацієнта з уперше діагностованою ФП має охоплювати всебічне оцінювання анамнезу та фізикальний огляд, виконання електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) і базові лабораторні дослідження (Andrade et al., 2020). Останні передбачають загальний аналіз крові, встановлення коагуляційного профілю, рівня електролітів сироватки крові, зокрема з кальцієм і магнієм, функції нирок, печінки, щитоподібної залози, ліпідного профілю натще, вмісту глюкози натще та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (якість доказів: низька).

Цілі та методи терапії

За даними J.G. Andrade et al. (2020), якщо потрібен контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) у разі стійкої ФП, доцільно титрувати дозування відповідних препаратів для досягнення ЧСС у спокої < 100 уд./хв під час ФП (якість доказів: помірні). При виборі антитромботичної терапії для профілактики інсульту або системної емболії у пацієнтів із неклапанною ФП доцільно використовувати

Алгоритм ССЗ (CHAD-65) (якість доказів: висока). Для більшості хворих віком ≥ 65 років, які страждають на ФП, або ≥ 1 бал за шкалою CHADS-2, необхідним є призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) (якість доказів: помірні). При цьому в осіб із неклапанною ФП переваги мають ОАК прямої дії (НОАК) апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан порівняно з варфарином, оскільки мають вищу ефективність і порівнянну або кращу безпеку (якість доказів: висока). Своєю чергою, варфарин варто застосовувати пацієнтам із механічним протезом клапана, а також особам із ФП і помірним або тяжким мітральним стенозом (якість доказів: помірні).

У пацієнтів із ФП, які отримують ОАК, слід оцінювати функцію нирок на початковому етапі лікування та принаймні раз на рік для виявлення латентної хвороби нирок, визначення ефективності та підтримання дозування препаратів (якість доказів: помірні).

В осіб із ФП та хронічною хворобою нирок (ХХН) потрібно застосовувати антитромботичну терапію відповідно до ступеня ризику інсульту чи системної емболії та тяжкості ниркової дисфункції:

- при ХХН 3-ї стадії або вище (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] > 30 мл/хв) та ХХН 4-ї стадії (рШКФ 15-30 мл/хв) – призначення ліків за Алгоритмом ССЗ;
- при ХХН 5-ї стадії (рШКФ < 15 мл/хв або залежно від діалізу) – використання антитромботичних засобів для профілактики інсульту при ФП є недоцільним (якість доказів: висока).

Для пацієнтів віком ≥ 65 років із ФП або ≥ 1 балом за CHADS-2 і стабільним коронарним або артеріально-судинним захворюванням доцільним є застосування тільки ОАК (якість доказів: помірні). ОАК також варто

Таблиця. **Настанова С-CHANGE: канадські медичні товариства та відповідні класифікації рекомендацій**

Система класифікації рекомендацій	Метод оцінки	Роз'яснення	Ступінь або сила рекомендації та категорія або рівень доказовості
Канадська асоціація серцево-судинної профілактики та реабілітації (CACPR)	Методика Hypertension Canada	Дизайн дослідження, внутрішня валідність, статистична точність, підтверджені клінічні результати з пріоритетом щодо захворюваності та смертності через ССЗ	Ступінь рекомендації А: РКТ / систематичні огляди Ступінь рекомендації В: РКТ нижчої валідності Ступінь рекомендації С: нижча внутрішня валідність / точність / екстраполяція Ступінь рекомендації D: експертна думка
Канадські рекомендації з харчування для лікарів і політиків, Міністерство охорони здоров'я Канади	Цикл огляду доказів у рекомендаціях із харчування Міністерства охорони здоров'я Канади	Наукова основа: норми харчування, їжа та здоров'я Контекст з огляду на країну: демографія, харчові навички, ставлення до здорового харчування, вживання їжі та поживних речовин, постачання продуктів харчування, політичне, інформаційне середовище щодо харчування Використання: усвідомлення та розуміння, впевненість та прийняття, інтеграція та застосування	Сильна рекомендація
Канадська мережа із просування, поширення та впровадження практичних та інформаційних методів лікування тютюнової залежності (CAN-ADAPTT)	GRADE	Дизайн дослідження, неточності, застосовність	Ступінь 1 – сильна рекомендація Ступінь 2 – слабка рекомендація А – докази високої якості В – докази помірної якості С – докази низької якості
Рекомендації з лікування ФП, Канадське кардіоваскулярне товариство (CCS) / Канадське товариство з контролю порушень серцевого ритму (CHRS)	GRADE	Ризик систематичної похибки, включно із дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза/відповідь, величина ефекту; цінності та уподобання пацієнтів; вартість	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірні, низька, дуже низька
Рекомендації канадського кардіоваскулярного товариства щодо лікування дисліпидемії	GRADE	Ризик упередженості, включно із дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза/відповідь, величина ефекту; цінності та уподобання пацієнтів; вартість	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірні, низька, дуже низька
Товариство Diabetes Canada	Методика Diabetes Canada	Дизайн дослідження, уподобання та цінності пацієнтів, застосовність, упередженість і можливість узагальнення	Рівень доказовості: 1, 2, 3, 4 на основі дизайну досліджень щодо діагностики, лікування та прогнозу хвороби
Канадська консенсусна конференція з діагностики та лікування деменції (CCCDDT)	GRADE	Параметри градації	Сила рекомендації: 1 – висока, 2 – низька Якість доказів: А, В, С
Товариство Hypertension Canada	Методика Hypertension Canada	Дизайн дослідження, внутрішня валідність, статистична точність, підтверджені клінічні результати з пріоритетом щодо захворюваності та смертності з приводу ССЗ	Ступінь рекомендації А: РКТ / систематичні огляди Ступінь рекомендації В: РКТ нижчої валідності Ступінь рекомендації С: нижча внутрішня валідність / точність / екстраполяція Ступінь рекомендації D: експертна думка
Рекомендації канадського кардіоваскулярного товариства щодо лікування СН	GRADE	Ризик упередженості, включно із дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза/відповідь, величина ефекту; цінності та уподобання пацієнтів; вартість	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірні, низька, дуже низька
Товариство Obesity Canada / Канадська асоціація бариатричних лікарів і хірургів (CABPS)	Методика Obesity Canada	Дизайн дослідження	Категорія доказовості: рівень 1a, 1b, 2, 3, 4 Сила рекомендації: Ступінь А, В, С, D
Канадські рекомендації з найліпшої практики щодо лікування інсульту, Фонд серця та інсульту (HSF)	CSBPR	Дизайн дослідження, сила, важливість, клінічна значущість, застосовність доказів	Сила рекомендації, рівень доказовості: А, В, С (консенсус)

Примітка. GRADE – Система класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

призначати більшості ослаблених хворих літнього віку, які мають ФП (*якість доказів: помірنا*). У пацієнтів із кровотоком у шлунково-кишковому тракті або при ураженні сечостатевої системи після початку приймання ОАК слід відновити терапію антикоагулянтами у разі високого ризику інсульту якомога швидше після виявлення та усунення причини кровотечі (*якість доказів: помірна*).

У хворих без значної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), наприклад при фракції викиду (ФВ) ЛШ > 40%, β-блокатори або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) дилтіазем чи верапаміл є препаратами першої лінії для контролю частоти (*якість доказів: помірна*). Крім того, β-блокатори із підтверженою ефективністю, як-от бисопролол, карведилол і метопролол, доцільно призначати як засоби лікування першої лінії для контролю частоти гемодинамічно стабільної ФП у разі невідкладних ситуацій у пацієнтів зі значною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ ≤40%) (*якість доказів: помірна*) (Andrade et al., 2020).

Інсульт

Стратегії скринінгу та діагностики

За даними D.J. Gladstone et al. (2020), важливо оцінювати та контролювати артеріальний тиск (АТ) в усіх осіб, які перенесли інсульт або ТІА (*рівень доказовості А*). Для пацієнтів віком ≥55 років, які ще не отримують антикоагулянтну терапію, але можуть бути потенційними кандидатами, та які проходять обстеження з приводу емболічного ішемічного інсульту або епізоду транзиторної ішемії невизначеного походження, при цьому за початкового короткочасного ЕКГ-моніторингу ФП у них не виявлено, але є підозра на наявність кардіоемболії, доцільно виконати тривалий ЕКГ-моніторинг щонайменше протягом двох тижнів для виявлення пароксизмальної ФП (*рівень доказовості А*).

Цілі та методи лікування

Хворим, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, слід призначити лікування для зниження АТ з метою досягнення цільового показника стабільно нижче

140/90 мм рт. ст. (*рівень доказовості В*). Пацієнти, у яких протягом 48 год з'являються симптоми, характерні для нового епізоду гострого інсульту або ТІА (особливо транзиторні вогнищеві моторні чи мовленнєві симптоми або стійкі симптоми інсульту), мають найвищий ризик повторного інсульту. Вони мають бути негайно спрямовані до відділення невідкладної допомоги з можливістю надання допомоги при інсульті (зокрема, із візуалізацією головного мозку та, в ідеалі, доступом до лікування гострого інсульту) (*рівень доказовості В*).

Для тривалої вторинної профілактики інсульту пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА необхідно призначити антитромбоцитарну терапію, щоб знизити ризик повторного інсульту та інших судинних подій, якщо немає показань для застосування антикоагулянтів (*рівень доказовості А*). Крім того, варіантами лікування у межах довгострокової вторинної профілактики інсульту є ацетилсаліцилова кислота (АСК) (80–325 мг/добу), клопидогрель (75 мг/добу) або комбінація АСК + дипіридамол пролонгованої дії (25 мг/200 мг двічі на день, при цьому вибір залежить від індивідуальних особливостей пацієнта чи клінічних обставин (*рівень доказовості А*)).

Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА та ФП настійно рекомендовано застосовувати терапію ОАК замість призначення АСК (*рівень доказовості А*) і подвійної антитромбоцитарної терапії (*рівень доказовості В*).

Деменція

Стратегії скринінгу та діагностики

Об'єктивної оцінки когнітивних функцій пацієнта можна досягти за допомогою інструментів швидкого психометричного скринінгу (Ismail et al., 2020). Серед них скринінгове вивчення порушення пам'яті та тест малювання годинника, тест для виявлення деменції (Mini-Cog), опитувальник для скринінгу деменції (AD8), монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (MoCA), що уміщує чотири елементи (малювання годинника, торкання рукою букви А, орієнтування і відстрочене пригадування слів), та загальне оцінювання когнітивних здібностей лікарем (*рівень доказовості 2В*).

Депресія та ССЗ

Скринінг на супутню патологію у пацієнтів, які страждають на атеросклеротичні ССЗ (АССЗ) або належать до групи ризику їх розвитку, мають охоплювати депресію, оскільки розлади настрою можуть бути наявними приблизно у чверті осіб літнього віку (Roberts et al., 2015). Депресія чинить прямиий вплив на СС-результати та лікування (Lichtman et al., 2008). Отже, депресія є важливим чинником ризику розвитку АССЗ і пов'язана з гіршими клінічними наслідками, зокрема зі смертністю серед пацієнтів зі встановленим АССЗ (Levine et al., 2021; Lichtman et al., 2014; Vaccarino et al., 2020).

Великий депресивний розлад фіксують приблизно в одного із шести хворих на АССЗ, більша частка таких пацієнтів має симптоми депресії (Lichtman et al., 2008; Vaccarino et al., 2020). До того ж взаємозв'язок депресії та АССЗ є двоспрямованим, що пов'язано з біологічними та психологічними чинниками (Levine et al., 2021).

Підвищення обізнаності про несприятливий вплив депресії на наслідки АССЗ може поліпшити настрій та поведінку пацієнтів, зокрема ставлення до вживання ліків. Лікування помірної та тяжкої депресії передбачає застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, як-от сертралін або есциталопрам (інколи з подовженням інтервалу QTc), психологічних методів терапії, як-от управління стресом і когнітивно-поведінкова терапія, а також фізичні вправи та участь у кардіологічній реабілітації (Levine et al., 2021; Vaccarino et al., 2020). Майндфулнес-медитация є корисним доповненням під час роботи з настроєм та чинниками ризику розвитку АССЗ. Для всіх хворих групи ризику та осіб з АССЗ скринінг можна виконувати за допомогою опитувальника про стан здоров'я пацієнта (PHQ-2). У разі підтвердження депресії пацієнтів слід скеровувати до фахівця для призначення відповідного лікування (Lichtman et al., 2008).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.cmaaj.ca



ДАЙДЖЕСТ

Новини МОЗ

В Україні почне діяти цифровізована система реабілітації

Через війну в Україні зростає кількість поранених захисників та захисниць, а також цивільних громадян, які потребують подальшої комплексної реабілітації для відновлення та повернення до повноцінного активного життя. Саме тому держава дбає про забезпечення сучасної, доказової та ефективної реабілітації, доступ до якої має бути без бюрократії та зайвих паперів для всіх українців, які цього потребують. Для цього весь процес реабілітації пацієнта уже навесні буде супроводжуватися в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ). Передусім, це дасть змогу зберігати відповідні дані про здоров'я пацієнта в єдиному місці – електронній картці. Тобто пацієнту більше не знадобиться шукати, збирати та роками зберігати паперові довідки, передбачені в цьому процесі.

«Такий підхід забезпечить надійне зберігання медичних даних пацієнтів, унеможливить їх втрату та надасть можливість медичним фахівцям та реабілітаційним командам у будь-якому куточку країни отримувати доступ до них за згодою пацієнта, – коментує заступниця міністра охорони здоров'я з цифрового розвитку Марія Карчевич. – Тобто, якщо пацієнта буде скеровано до іншого медичного закладу, йому не доведеться брати із собою всі медичні документи з попереднього місця реабілітації – уся необхідна інформація буде доступна в його електронній медичній картці».

На першому етапі цифровізації лікарі фізичної та реабілітаційної медицини, а також фізичні терапевти та ерготерапевти вноситимуть усю медичну інформацію про реабілітаційні втручання, результати обстежень та інші необхідні дані до ЕСОЗ. Це допоможе повноцінно та надійно зберігати медичні дані про реабілітацію та стан здоров'я пацієнта, а електронні інструменти забезпечать прозорість, контрольованість та, що головне, – високу ефективність надання реабілітаційної допомоги.

«Електронне документування реабілітаційної допомоги є важливою частиною змін, над якими ми зараз працюємо, – розповідає радниця-уповноважена Президента України з питань безбар'єрності Тетяна Ломакіна. – Разом із впровадженням Міжнародної класифікації функціонування, організацією роботи мультидисциплінарних команд з реабілітації, переоснащенням та новим обладнанням у відділеннях лікарень це дасть змогу скоріше і ефективніше відновлюватися тим, хто отримав травми війни».

Розроблення цього функціоналу в ЕСОЗ, зокрема, реалізується в межах проекту «Реабілітація травм війни в Україні», що впроваджує БФ «Пацієнти України» за підтримки Швейцарії та Європейського Союзу.

Нагадаємо, що нещодавно уряд врегулював порядок надання реабілітаційної допомоги, а саме забезпечення постраждалих внаслідок збройної агресії росії медичними виробами, зокрема допоміжними засобами реабілітації, на всіх етапах відновлення.

Наразі держава забезпечує весь комплекс медичної та реабілітаційної допомоги для кожного, хто постраждав внаслідок війни. Так, реабілітація є безоплатною та гарантується державою у медичних закладах, які законтрактувалися з Національною службою здоров'я України за пакетом «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах».

МОЗ розпочинає наступний етап медреформи – створення спроможної мережі лікарень

Уряд ухвалив постанову, яка дає змогу розпочати наступний етап медичної реформи. Вона передбачає оновлення підходів до визначення госпітальних округів та впровадження сучасних підходів до формування мережі медзакладів.

«Саме через третій, так званий інфраструктурний, етап медичної реформи ми намагаємось реалізувати досягнення трьох ключових індикаторів – забезпечення доступності, якості та безоплатності медичної допомоги для українців. Нові підходи до госпітального планування допоможуть нам також визначати і пріоритети для післявоєнного відновлення системи охорони здоров'я. Плани розвитку та модернізації кожної лікарні в спроможній мережі будуть зрозумілими кожному: пацієнту, керівникові, власнику, НСЗУ та Міністерству, – коментує Віктор Ляшко. – Ми всі працюватимемо задля того, щоб лікарні спроможної мережі стали закладами зі знаком якості. Потрапляючи до них, пацієнт зможе бути впевнений, що його доставили саме в той медзаклад, який відповідає його стану та хворобі, що в лікарні є необхідні фахівці та обладнання, аби надати йому якісну медичну допомогу. Не буде ситуацій (як часто трапляється зараз), коли пацієнт з інфарктом або інсультом потрапляє до лікарні, де не використовують сучасні методи лікування, наприклад тромболізис, бо немає таких фахівців, чи тромбоекстракція, бо бракує необхідного обладнання, або ж фахівці не достатньо кваліфіковані для виконання таких процедур».

Реалізація зазначеної реформи допоможе раціонально розподіляти закупівлі та поставки дороговартісного обладнання між лікарнями, відповідно до їхньої ролі у спроможній мережі госпітального округу. Наразі керівники лікарень часто зловживають, купуючи обладнання, яке потім роками простоє або ж вмикається лічені рази на рік, оскільки заклад не має необхідної кількості пацієнтів, або ж у нього взагалі відсутні фахівці, які можуть працювати на такому обладнанні.

Відповідно до постанови уряду, обласні військові адміністрації впродовж двох місяців мають подати на затвердження до МОЗ власне бачення плану госпітального округу та формування спроможної мережі, зважаючи на розвиток закладів первинної медичної допомоги та пунктів базування екстреної медичної допомоги.

Разом зі спроможною мережею медзакладів кожна область має подати план розвитку госпітального округу, який переглядатиметься раз на 3 роки. Це та дорожня карта із чітко визначеними кроками, за якою розвиватиметься госпітальний округ. Наразі реформа розпочнеться на території 18 областей та у місті Київ. У реформі на сьогодні задіяні ті території, де не відбуваються активні бойові дії.

Безумовно, війна внесла свої корективи у реалізацію реформи. Наразі вона НЕ втілюватиметься у Запорізькій, Донецькій, Луганській, Херсонській, Миколаївській областях та на території АР Крим. Однак відразу після деокупації та стабілізації ситуації ми розпочнемо формування спроможної мережі лікарень і в цих областях.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Клінічні настанови з лікування інсульту: оновлення, сучасні можливості та виклики

Інсульт є одним із найпоширеніших захворювань та основною причиною інвалідності серед дорослого населення у світі. Швидке зростання кількості публікацій із результатами клінічних досліджень потребує змін способів розроблення та оновлення ресурсів із доказової медицини, зокрема клінічних настанов. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті C. English et al. «Living clinical guidelines for stroke: updates, challenges and opportunities» видання Med J Aust (2022 Jun 6; 216 (10): 510-514), у якій висвітлено останні оновлення настанов щодо лікування інсульту, створених експертами Національного фонду інсульту Австралії (National Stroke Foundation of Australia) та низки провідних австралійських і новозеландських університетів.

За оцінками експертів, серед населення Австралії загальна кількість випадків інсульту щороку досягає 27 тис., тобто інсульт трапляється щодня 19 хвилин (Deloitte Access Economics, Stroke Foundation, 2020). Тож клініцисти відчувають гостру потребу

в актуальних практичних рекомендаціях щодо надання допомоги в разі інсульту.

Національна рада з охорони здоров'я та медичних досліджень (NHMRC) періодично оновлює Австралійські клінічні рекомендації щодо інсульту. Проте

проблема традиційних циклів оновлення настанов, які охоплюють рекомендації на підставі найкращих доступних на момент публікації доказів, полягає в тому, що ці настанови можуть швидко «застарівати». Так, 2017 року рекомендації з інсульту були опубліковані за допомогою онлайн-платформи MAGICapp, а вже наступного року Національний фонд інсульту Австралії отримав фінансування для тестування так званої living-моделі («живої моделі») настанов для лікування інсульту. Це був перший досвід застосування такої моделі не лише в Австралії, але й у світі.

Living-модель

Living-модель настанов – це рекомендації, які розміщені на онлайн-платформі та постійно оновлюються в міру появи нових доказових даних. Власне, для користувача доступні можливості перегляду історії оновлень і всіх попередніх версій кожної рекомендації для повної прозорості, а також зберігання останнього оновленого поточного її варіанта. З моменту опублікування настанов щодо лікування інсульту 2017 року в них з'явилося 35 нових або оновлених рекомендацій.

Також подібні living-моделі настанов розроблено щодо лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), COVID-19 та для підтримки здоров'я матерів і новонароджених.

У таблиці наведено основні оновлення рекомендацій щодо лікування пацієнтів з інсультом, які розроблено протягом останніх чотирьох років для забезпечення їх сучасності й актуальності. Важливо, що не було випадків зміни сили рекомендацій убік зменшення.

Ключовою перевагою living-моделі настанов є можливість швидкого оновлення рекомендацій у відповідь на появу нових доказів. Як приклад, результати випробування, яке демонструє безпеку та ефективність тромболізу впродовж перших 9 год після початку гострого інсульту були опубліковані у травні 2019 р., а невдовзі після цього – систематичний огляд та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (Ma et al., 2019; Campbell et al., 2019). Зважаючи на значущість даних щодо терапії, яка дає змогу врятувати життя, вже до листопада 2019 р. оновлені рекомендації пройшли процес розробки, аналізу і громадських консультацій, після чого були схвалені NHMRC та опубліковані; цей процес тривав менш ніж 6 міс.

Висновки

Автори зазначають, що наразі важко оцінити прямий вплив швидких оновлень настанов. Зокрема, було підраховано, що завдяки оновлюваним рекомендаціям приблизно 320 австралійців щороку можна врятувати від передчасної смерті або інвалідності, спричинених тяжким інсультом. Living-моделі настанов відіграють значну роль у прискоренні місцевих і загальнодержавних системних змін щодо менеджменту цієї популяції.

Надалі планується робота з кількісного визначення впливу, зокрема потенційного економічного ефекту і рентабельності інвестицій у living-настанови порівняно з традиційними. Початковий досвід свідчить, що витрати на оновлення рекомендацій із лікування пацієнтів з інсультом що п'ять років та витрати на living-моделі, ймовірно, будуть порівнянними. Хоча останні забезпечують значні переваги щодо збільшення довіри, полегшення доступу до настанов та застосування їх на практиці.

Підготувала **Ольга Загора**

Оригінальний текст документа читайте на сайті <https://informme.org.au>

Таблиця. Порівняння нових та оновлених сильних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з інсультом			
Рекомендації		Нова / оновлена	Що змінилося
Невідкладна медикаментозна та хірургічна допомога			
Тромболізис	Якщо для пацієнтів із потенційно інвалідизувальною ішемією (які, на додаток до стандартних клінічних критеріїв, підпадають під критерії перфузійної невідповідності) не заплановано негайної ендovasкулярної тромбектомії, введіть ім альтеплазу в/в (0,9 мг/кг, максимум 90 мг) упродовж 9 год від останнього часу, коли пацієнт почувався добре, або від середини часу сну для тих, хто прокинувся із симптомами інсульту	Нова	Часове вікно для проведення тромболізу розширене до 9 год від моменту інсульту, якщо дані з візуалізації підтверджують користь терапії (Ma et al., 2019; Campbell et al., 2019; Thomalla et al., 2018)
	Пацієнтам із потенційно інвалідизувальною ішемією внаслідок оклюзії великих судин рекомендоване введення тенектеплази в/в (0,25 мг/кг, максимум 25 мг) або альтеплази (0,9 мг/кг, максимум 90 мг) протягом 4,5 год від того часу, коли пацієнт почувався добре	Нова	На підставі даних двох досліджень додано нові рекомендації щодо антитромботичної терапії (застосування тенектеплази як альтернативи альтеплази в межах 4,5 год від початку інсульту) (Huang et al., 2016) або за оклюзії великих судин (Campbell et al., 2018)
Нейрохірургічне втручання	Якщо клінічні дані щодо перфузії та результати КТ або МРТ вказують на наявність придатної для відновлення тканини мозку, пацієнтам з ішемічним інсультном, спричиненим оклюзією великих судин (внутрішньої сонної артерії, проксимального відділу середньої мозкової артерії [сегмент М1] або тандемною оклюзією шийного відділу сонної артерії та великих внутрішньочерепних артерій), виконайте ендovasкулярну тромбектомію (якщо процедуру можна розпочати з 6 до 24-ї год від останнього часу, коли пацієнт почувався добре)	Нова	За вказаних умов часове вікно для ендovasкулярного видалення тромбу розширене до 24 год
Оксигенотерапія	Якщо насичення крові киснем під час дихання кімнатним повітрям становить >92%, оксигенотерапію не рекомендовано	Оновлена	Введення порогового значення сатурації >92% (Chu et al., 2018)
Невідкладна антитромботична терапія	Пацієнтам із малим ішемічним інсультном або транзиторною ішемічною атакою, асоційованою з високим ризиком інсульту, розпочніть приймання аспірину та клопидогрелю протягом 24 год після події та продовжіть протягом 3 тиж. для запобігання рецидиву інсульту (Johnston et al., 2020)	Оновлена	Нові докази користі комбінації двох антиагрегантних засобів для запобігання повторному інсульту (Hao et al., 2018)
Положення пацієнта	Пацієнти, які не отримують годування через назогастральний зонд, не потребують підтримання голови в піднятому положенні та можуть перебувати у будь-якому положенні	Нова	Роз'яснення щодо положення пацієнта (Anderson et al., 2017)
Невідкладні послуги телемедицини	У медзакладах без постійної наявності фахівця з лікування інсульту застосовуйте системи телемедицини для допомоги в оцінюванні стану пацієнта та прийнятті рішення щодо невідкладного застосування тромболізу та можливого переведення для здійснення ендovasкулярного втручання. Така система має надавати віддалений доступ до зображень сканування мозку і, бажано, до відеоконференцій або забезпечувати можливість обговорення телефоном діагнозу та лікування з місцевими клініцистами, пацієнтами і членами їх родин	Нова	Рекомендація спрямована на забезпечення доступності для всіх пацієнтів до найсучасніших методів невідкладної терапії після інсульту, незалежно від місця проживання
Вторинна профілактика			
Гіполіпідемічна терапія	Для вторинної профілактики атеросклеротичних ускладнень серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ішемічним інсультном метою гіполіпідемічної терапії має бути досягнення цільового рівня вмісту ліпопротеїдів низької щільності <1,8 ммоль/л	Нова	Нові дані свідчать, що інтенсивніше зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності зменшує частоту рецидивів серцево-судинних подій (Amarengo et al., 2020)
Менеджмент пацієнтів з овальним отвором	У пацієнтів з ішемічним інсультном віком <60 років наявність відкритого овального отвору вважається ймовірною причиною інсульту після ретельного виключення іншої етіології. Рекомендовано черезшкірне закриття відкритого овального отвору	Оновлена	Дані двох випробувань, тривалого спостереження та метааналізу підтвердили, що відкритий овальний отвір вважається ймовірною причиною інсульту (Turc et al., 2018)
Антиагрегантна терапія	Пацієнти, які отримували антиагрегантну терапію до того, як у них стався внутрішньомозковий кроволив, можуть безпечно відновити це лікування, хоча оптимальний час для цього не визначений	Оновлена	Підтверджено можливість відновлення антиагрегантної терапії (RESTART Collaboration, 2019)
Нефармакологічні втручання	Нефармакологічні втручання для зменшення чинників ризику інсульту залучають фізичні вправи, дієту та індивідуальне консультування. Пацієнтам з інсультном слід дотримуватися середземноморської дієти	Нова	Дані щодо ролі нефармакологічних втручань (English et al., 2021)
Реабілітація*			
Слабкість	Пацієнтам, у яких внаслідок інсульту зменшилася сила кінцівок, рекомендовані тренування з поступовим збільшенням навантаження для підвищення м'язової сили	Оновлена	Систематичний огляд надає докази, на підставі яких можна обрати найефективніший вид силового тренування (Dorsch et al., 2018)

Примітки: в/в – внутрішньовенно; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; * оновлені рекомендації містять також спеціальні заходи для поліпшення функцій пам'яті, використання телемедицини як альтернативного способу надання реабілітаційних послуг (Laver et al., 2020).

Адаптовано за C. English et al., 2022.

Медикаментозна терапія центрального постінсультного болю: порівняльна ефективність антидепресантів та протисудомних препаратів

Інсульт є третьою за значущістю причиною інвалідності дорослого населення у світі (Cramer et al., 2017). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно звітує про щонайменше 15 млн нових випадків захворювання, третина з яких призводить до стійкої інвалідизації пацієнтів. Одним із наслідків інсульту, що значно порушує повсякденне життя пацієнтів, є центральний постінсультний біль (ЦПБ). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті K.Y. Chen і R.Y. Li «Efficacy and safety of different antidepressants and anticonvulsants in central poststroke pain: a network meta-analysis and systematic review» видання PLoS One (2022 Oct 13; 17 (10): e0276012), де автори ставили за мету оцінити ефективність і безпеку антидепресантів і протисудомних препаратів у лікуванні ЦПБ.

Синдром, відомий як центральний постінсультний біль (ЦПБ) – це нейропатичний больовий стан, для якого характерні сенсорні аномалії, спричинені ураженням соматосенсорної системи після геморагічного або ішемічного інсульту. Біль, що виникає постійно або періодично в паретичній частині тіла, належить до інвалідизувальних станів, що виникають у 1-8% пацієнтів з інсультом (Klit

et al., 2014; Kim et al., 2014). Цей показник може бути оманливим у світлі величезного тягаря інсульту серед населення. Причина, через яку точно невідомо поширеність ЦПБ, частково пояснюється труднощами диференціації цього стану серед інших типів болю, які можуть виникнути після інсульту (Klit et al., 2009). Деякі дослідники вважають, що ЦПБ має певний латентний період, який

зазвичай триває перші 3-6 міс. після інсульту, а в окремих випадках навіть 18 міс. після гострої фази інсульту (Kong et al., 2004; O'Donnell et al., 2013).

Патогенез центрального постінсультного болю

Хоча точний патогенез ЦПБ наразі невідомий, є припущення, що серед основних його причин – гіперзбудження в уражених сенсорних шляхах, пошкодження центральних гальмівних шляхів або комбінація цих двох чинників (Kim et al., 2014). За цією теорією ураження провідних шляхів головного мозку призводить до втрати нейронного гальмування у сенсорній системі та виникнення «центральної сенсibilізації», наслідком якої є хронічний біль. Тоді як за іншою гіпотезою «розгальмування» пошкодження сенсорних шляхів призводить до компенсаторної гіперактивації таламуса, проваючи відчуття спонтанного або аномального болю (Oh et al., 2015; Treister et al., 2017). Біль, який визначається як ЦПБ, може бути постійним, періодичним, помірним або сильним, спричиненим безпосереднім ураженням речовини мозку. Як зазначалося вище, такий біль відчувається у тій частині тіла, за іннервацію якої відповідає уражена внаслідок цереброваскулярної події ділянка головного мозку. Звичайні подразники, як-от дотик, тепло, холод та інші, можуть неправильно інтерпретуватися, і навіть легкі відчуття сприйматимуться як біль (National Stroke Association, 2016).

Лікування

Лікування ЦПБ передбачає залучення фармакологічного підходу, який може застосовуватися за різних нейропатичних больових синдромів. Проте через обмежену кількість опублікованих даних клінічних досліджень за участю пацієнтів із ЦПБ ефективність використовуваних медикаментів щодо ЦПБ ще належить вивчати. Антидепресанти й антиконвульсанти є одними з найпоширеніших засобів, що застосовують у клінічній практиці. Обмежені доступні дані про патогенез ЦПБ свідчать про залученість глутамат до розвитку місцевої нейротоксичності (Henry et al., 2008). Сьогодні найефективнішими підходами є ті, що спрямовані на подолання гіперзбудливості нейронів (Klit et al., 2009). Тривалість фармакотерапії залежить від ступеня полегшення болю у пацієнта, і зазвичай становить 4-8 тиж., а в деяких випадках і більше.

Нині клініцисти мають широкий спектр терапевтичних підходів для лікування ЦПБ у повсякденній практиці, але їм потрібні вагомі докази, щоб визначити найкращу схему лікування для кожного пацієнта (Klit et al., 2009).

Клінічна ефективність

У низці клінічних досліджень продемонстровано значну ефективність фармакотерапії (Kim et al., 2019; Rahajeng et al., 2018). Проте клінічних випробувань препаратів, спрямованих на визначення ефективності лікування безпосередньо ЦПБ, відносно мало (Liampas et al., 2020).

K.Y. Chen і R.Y. Li зазначають, що їхнє дослідження поєднало отримані раніше результати з мережевим мета-аналізом, щоб порівняти оцінку ефективності та безпеки різних препаратів у лікуванні ЦПБ і виконати їх ранжування. Було проаналізовано дані 13 досліджень, до яких загалом залучено 1040 пацієнтів; 9 препаратів, які застосовували для терапії ЦПБ, розподілили на три категорії відповідно до їх механізму дії:

1. Протисудомні препарати – прегабалін, ламотриджин, габапентин, карбамазепін.
2. Антидепресанти – амітриптилін, серквалін, флуоксетин, дулоксетин.
3. Інші препарати – вітамін В.

Дослідники визначали біль за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та числовою шкалою оцінювання інтенсивності болю (NRS), тяжкість депресії – за шкалою Гамільтона (HAMD) та клінічні побічні реакції

таблетки кишковорозчинні

ДЕПРАТАЛ

Дулоксетин

Комбінація селективних ефектів для терапії депресії та болю

Щоб не накрыло!

- Депресія в поєднанні з больовим синдромом¹
- Великий депресивний розлад²
- Генералізований тривожний розлад²

1 см

Єдиний дулоксетин на ринку України в формі таблеток¹

Кишково-розчинні таблетки²

Європейська якість^{1, 2}

1. Згідно даних моніторингу ринку фармстандарт 12.2020.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Депртал.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Депртал.
Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні. **Склад:** діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид; 1 таблетка кишковорозчинна містить дулоксетину гідрохлорид, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляють про запаморочення, нудоту і головний біль, сухість у роті, сонливість як про несприятливі симптоми при прийомі дулоксетину (дивіться повну інструкцію). Р.П. МОЗ України UA/17428/01/02, UA/17428/01/01. Виробник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Коротка інформація для медичного застосування препарату Депртал. Повна інформація 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.**

ADAMED
Для Родини



Рисунок 1. Візуально-аналогова шкала оцінювання інтенсивності болю

Адаптовано за Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Інсульти ішемічний (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012.



Рисунок 2. Числова шкала оцінювання інтенсивності болю (NRS)

як індикатори результату. Додатково уклали рейтинги ймовірності та порівнювали площу під кривою для кумулятивного рейтингу настання подій кінцевої точки для кожного варіанта лікування (SUCRA).

Нині ВАШ і NRS є найчастіше використовуваними шкалами болю в клінічному оцінюванні ЦПБ. Як відомо, застосування ВАШ вимагає, щоб пацієнти позначали ступінь болю за ноніусною шкалою з точністю до міліметра. Чим вищий бал, тим більш очевидним є суб'єктивний біль пацієнта (рис. 1).

Інший метод, числова шкала оцінювання інтенсивності болю (NRS), виражає різний ступінь фізичних страждань у відповідних цифрах, де пацієнти вибирають бали відповідно до власних відчуттів (рис. 2).

Використовуючи ВАШ для оцінювання інтенсивності болю прямо та опосередковано порівнювали 9 препаратів. Було визначено, що амітриптилін, вітамін В і карбамазепін знижували показники за ВАШ меншою мірою, ніж прегабалін. Вітамін В і карбамазепін порівняно з ламотриджином менше знижували показники ВАШ. Порівняно з амітриптиліном карбамазепін, флуоксетин і габапентин сприяли значному зниженню оцінки за ВАШ, тоді як вітамін В знижував оцінку за ВАШ менше, ніж амітриптилін. Значно знижувало оцінку за ВАШ порівняно з вітаміном В використання карбамазепіну, флуоксетину, габапентину, дулоксетину і серкваліну. Зокрема, флуоксетин і габапентин порівняно з карбамазепіном демонстрували значно кращі лікувальні ефекти та зниження оцінки за ВАШ. Кінцевий результат рейтингу вірогідності SUCRA для оцінок за ВАШ був таким: габапентин (88,3%) > прегабалін (84,5%) > флуоксетин (82,4%) > ламотриджин (57,8%) > дулоксетин (51,6%) > серквалін (38,2%) > амітриптилін (25,9%) > карбамазепін (21,2%) > вітамін В (0%).

Щодо оцінювання інтенсивності болю за допомогою NRS, то порівняння застосування прегабаліну, габапентину і карбамазепіну виявило незначне зменшення кількості балів під час терапії габапентином і карбамазепіном. В інших порівняннях не виявлено різниці. Отже, кінцевий результат рейтингу вірогідності SUCRA для оцінок за NRS виглядає так: прегабалін (99,5%) > габапентин (49,1%) > карбамазепін (1,3%).

Габапентин як протисудомний засіб переважно використовують для лікування парціальних нападів. Його механізм дії досі незрозумілий. За даними деяких досліджень, габапентин може підвищувати рівень γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) – найпоширенішого гальмівного нейромедіатора в центральній нервовій системі – у різних ділянках мозку і спонукати гліальні клітини вивільняти ГАМК для полегшення болю. Також доведено, що габапентин є ефективним засобом лікування ЦПБ, який добре переноситься (Hesami et al., 2015).

Прегабалін є структурним аналогом ГАМК, але не зв'язується безпосередньо з рецепторами ГАМК. Він сприяє зменшенню вивільнення збуджувальних нейромедіаторів і припливу іонів кальцію через пригнічення субодиночці білка вольтаж-залежних кальцієвих іонних каналів ЦНС і в такий спосіб контролює нейропатичний біль (Sills et al., 2006). Результати ретроспективного аналізу, здійсненого в Японії, підтвердили, що прегабалін може ефективно усувати біль у пацієнтів із ЦПБ (Tanei et al., 2015).

Також габапентин і прегабалін розглядаються як препарати першої лінії для лікування центрального нейропатичного болю в настановах щодо фармакотерапії нейропатичного болю, розроблених Європейською федерацією неврологічних товариств (EFNS) (Attal et al., 2010).

Вторинний показник у цьому дослідженні – бали за шкалою HAMD – є найбільш широко використовуваним у клінічному оцінюванні депресії. Як зазначають дослідники, пацієнти з хронічним болем частіше відчувають тривогу і депресію (Marcus et al., 2003). Показник за HAMD нерідко використовують як допоміжний індекс у дослідженнях, щоб оцінити вплив болю на якість життя та настрої пацієнтів із ЦПБ. Порівнюючи дію габапентину та амітриптиліну з прегабаліном, К.У. Chen і Р.У. Лі виявили зменшення значущості балів за HAMD, але серед інших порівнянь істотної різниці не встановлено. Результат мережевого аналізу рейтингу вірогідності SUCRA виглядає так: прегабалін (99%) > дулоксетин (48,6%) > габапентин (46,7%) > амітриптилін (5,8%). Отже, анагетичний ефект прегабаліну може допомогти полегшити тривогу в пацієнтів із ЦПБ.

Щодо побічних реакцій, то з 13 досліджень у дев'яти (загалом у 837 пацієнтів) повідомлялося про нудоту, закреп, запаморочення, сухість у роті, млявість, затумення зору, втому, периферичні набряки, атаксію, лейкопенію та шлунково-кишкові реакції. Оскільки в окремих пацієнтів може виникнути кілька побічних реакцій, неможливо підрахувати їх загальну частоту на кожен препарат. Як зазначають автори, препаратами з найбільшою кількістю небажаних явищ є прегабалін, габапентин і карбамазепін. Попри те, що найпоширенішими побічними реакціями на прегабалін та габапентин є нудота,

запаморочення, сухість у роті та сонливість, ці препарати продемонстрували найкращу клінічну ефективність.

Висновки

На сьогодні дослідження К.У. Chen і Р.У. Лі є першим мережевим метааналізом різних медикаментозних методів лікування ЦПБ. Мережевий метааналіз, на відміну від традиційного систематичного аналізу, може охоплювати пряме і непряме порівняння різних препаратів. Як було визначено в дослідженні, протисудомні препарати й антидепресанти можуть полегшити ЦПБ різного ступеня. Серед них прегабалін і габапентин мають найвагомий вплив, і водночас їх приймання найчастіше пов'язане з побічними реакціями. Через обмеження цього дослідження рейтинг ефективності не може повністю пояснити переваги та недоліки клінічної дії та безпеки препаратів. Більшість цих досліджень проводили в Китаї, але їх кількість була невеликою, публікації англійською мовою щодо медикаментозного лікування ЦПБ взагалі небагато. У майбутньому, на думку авторів, необхідно провести більше багатоцентрових подвійних сліпих клінічних рандомізованих контрольованих досліджень із великою вибіркою, щоб доповнити та підтвердити результати цього дослідження.

Підготувала **Ольга Загора**



ЕКЗИСТА

прегабалін

ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю²

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, нейропатичному болю та фіброміалгії³

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



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ

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. Печерчутливість 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 Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.



ADAMED
Для Родини

СТИМУЛОТОН®

Європейський сертралін



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 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

