



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



Тематичний номер «Інсульт»
№ 1, 2024 р.
12 750 примірників*

Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів після інсульту: діагностика та невідкладна терапія

Читайте на сторінці 13

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливками

Читайте на сторінці 19

Фармакотерапія у пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки в межах довгострокової вторинної профілактики

Читайте на сторінці 24

Сучасні аспекти діагностування та лікування постінсультної епілепсії

Читайте на сторінці 28

Ведення пацієнтів після інсульту: основні принципи реабілітації та відновлення

Читайте на сторінці 30

Психотерапія в комплексі лікування постінсультних хворих: виклики та рішення

Читайте на сторінці 36



Адаптол®

темгіколурил

Відбій тривоги!

45 років застосування – безпека перевірена часом



Для лікування неврозу з тривожним компонентом¹

- ✓ Уже через 30 хв після прийому зменшує тривожність¹
- ✓ Може застосовуватися разом із нейролептиками та транквілізаторами¹
- ✓ Не викликає звикання та синдрому відміни¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL®)

Діюча речовина: темгіколурил; 1 капсула містить темгіколурилу 300 мг; 1 таблетка містить темгіколурилу 500 мг. Лікарська форма. Капсули, таблетки. Фармакотерапевтична група. Психоаналептики та інші психостимулятори і ноотропні лікарські засоби. Темгіколурил. Код АТХ N06BX21. Показання. Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривоги та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинної залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. Протипоказання. Підвищена чутливість до темгіколурилу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. Побічні реакції. З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1-1,5 °C) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® – темгіколурил – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму: його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, знімає або послаблює відчуття неспокою, тривожності, страху, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® чинить ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® впливає на активність структури, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також на всі 4 основні нейроенергетичні системи: ГАМК-, холін-, серотонін- та адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адренергетичної дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинну абстиненцію. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рупніца, 5, Олайн, LV-2114, Латвія/5 Rупnиcа street, Oлайн, LV-2114, Latvia.

* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Адаптол®.

** кардіологі, сімейних лікарів. Джерело: RxTest, Proxima Research Q1-3 2023.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Адаптол® 300 мг від 29.07.2023 №1380, РП №UA/2785/02/01; 500 мг від 29.07.2023 №1380, РП №UA/2785/01/01.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у вигляді індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. За підозри на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Симферопольська, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuvia.com. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського, 119к, офіс 34.

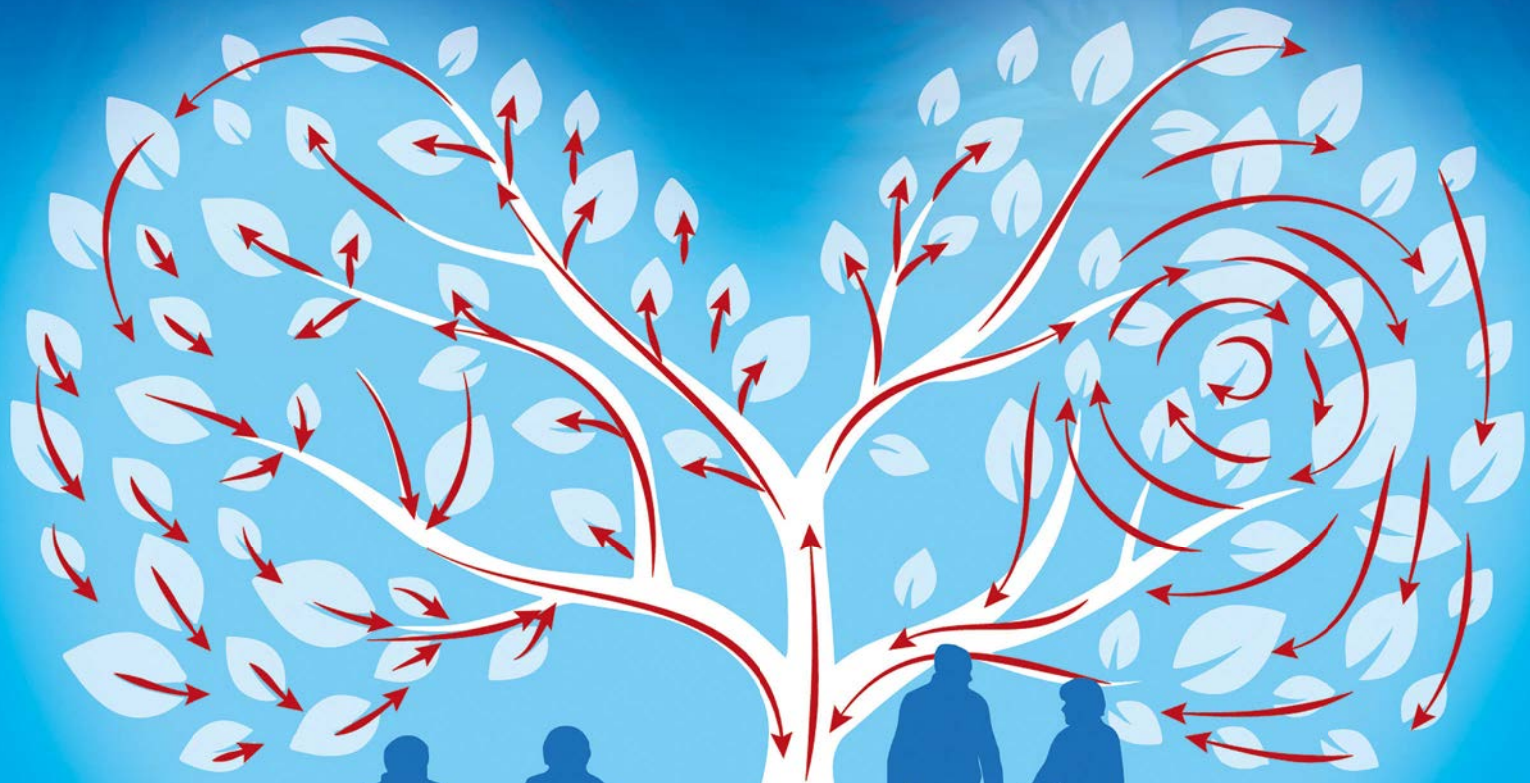
Adaptol15122023UA



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.



Ефективність едоксабану за тривалої вторинної профілактики інсульту

Едоксабан є представником групи прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), які широко застосовують для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті I. Scala et al. «Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study», опублікованої у виданні Brain Sci (2023; 13: 1541), яка присвячена вивченню довгострокової ефективності й безпеки застосування едоксабану, а також прихильності пацієнтів до терапії цим препаратом протягом тривалого періоду.

Ішемічний інсульт є основною причиною смертності та тривалої втрати працездатності у всьому світі (Feigin et al., 2017). Хоча в основі ішемічного інсульту може лежати декілька патогенетичних механізмів, останніми роками одну з провідних ролей відіграє серцева емболія (Adams et al., 1993; Spence, 2018). Крім того, кардіоемболічному інсульту притаманний гірший прогноз (Escudero-Martinez et al., 2023). Серед численних захворювань серця, пов'язаних із церебральною емболією, зокрема ФП є найпоширенішою, на неї припадає близько 15% усіх інсультів у світі (Escudero-Martinez et al., 2023). На думку R.B. Schnabel et al. (2015), у зв'язку зі світовою тенденцією прогресування старіння населення, ця поширеність найближчими роками зростатиме, адже ФП є залежним від віку захворюванням.

Нині терапією першої лінії для пацієнтів із неклапанною ФП є препарати групи ПОАК (Carnicelli et al., 2022), оскільки ці антикоагулянти безпечніші та ефективніші для вторинної профілактики інсульту, ніж антагоністи вітаміну К. Основним обмеженням щодо терапії ПОАК є відносно недавній час їх появи на ринку і, як наслідок, обмежена

кількість доказів щодо тривалого спостереження. Власне, недостатність даних позначається на ефективності терапії літніх пацієнтів (≥ 80 років), оскільки через застереження щодо ризику кровотечі цій популяції помилково призначають недостатні дози або невідповідну антитромботичну терапію (Tutuncu et al., 2022; Antoniazzi et al., 2019).

Едоксабан схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) менш ніж 10 років тому. Результати дослідження SATES підтвердили, що лікування едоксабаном (60 мг), розпочате протягом п'яти днів після початку інсульту, є безпечним щодо ризику кровотечі впродовж 90 днів і розвитку геморагічних трансформацій ішемічного ураження головного мозку впродовж першого тижня після цереброваскулярної події (Frisullo et al., 2021).

Базуючись на даних цього дослідження, I. Scala et al. (2023) поставили за мету вивчити результати довгострокової безпеки та ефективності лікування едоксабаном у пацієнтів згаданої вікової когорти.

Первинною кінцевою точкою була оцінка тривалої (>3 років) безпеки застосування едоксабану для вторинної профілактики інсульту і пацієнтів із ФП, яку визначали на підставі частоти сильних кровотеч.

Автори мали на меті оцінити довгострокову ефективність едоксабану, аналізуючи частоту рецидивів інсульту та інших тромбоемболічних подій. Також досліджували тривалу безперервність терапії едоксабаном та причини, які призвели до призупинення лікування або зменшення дози призначеного препарату.

Матеріали та методи дослідження

Зі 75 пацієнтів, які увійшли до дослідження SATES, 63 з інсультом легкого та середнього ступенів тяжкості продовжили участь у спостереженні (середній вік учасників – 81 рік, віковий діапазон – 73,5–88,0 років) (Frisullo et al., 2021).

Вчені вивчали безпеку раннього початку (протягом п'яти днів після появи симптомів) антикоагулянтної терапії едоксабаном (60 мг) у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

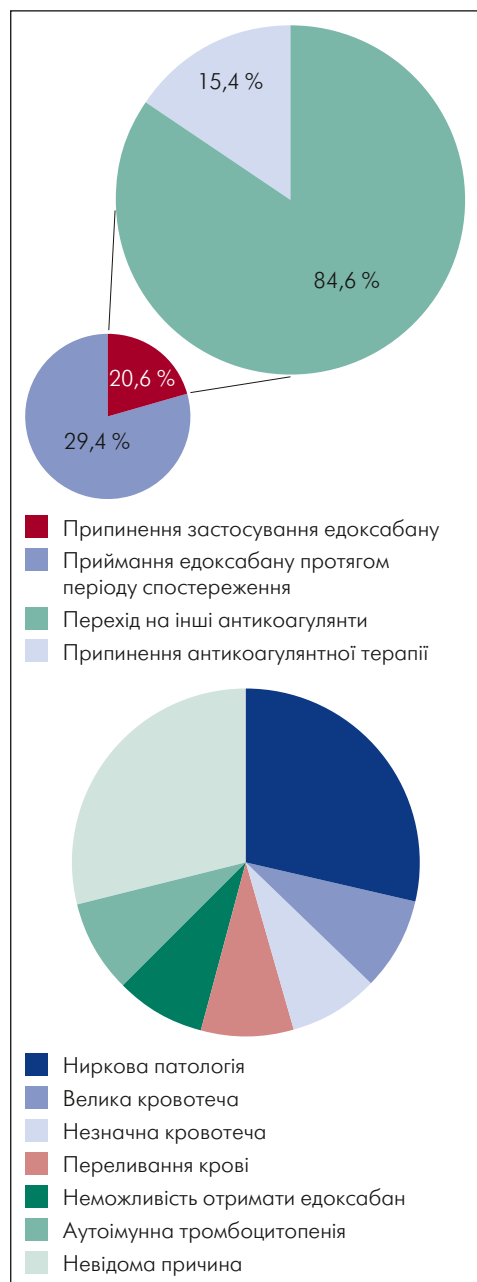


Рис. 1. Графічне зображення частки пацієнтів, які продовжували терапію едоксабаном протягом періоду спостереження і тих, хто припинив приймати препарат (з урахуванням переходу на інші антикоагулянти або припинення антикоагулянтної терапії) (А); причини переходу на інші антикоагулянти та їх частота (Б)

Адаптовано за I. Scala et al. Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study. Brain Sci. 2023. Vol. 13. P. 1541.



Рис. 2. Частота причин смерті в досліджуваній вибірці

Адаптовано за I. Scala et al. Prolonged secondary stroke prevention with edoxaban: a long-term follow-up of the SATES study. Brain Sci. 2023. Vol. 13. P. 1541.

Результати дослідження

Тромболізис було виконано 39,7% пацієнтам досліджуваної популяції, механічну тромбектомію – 25,7%. Серед чинників ризику серцево-судинних захворювань у цій популяції найпоширенішим було визначено артеріальну гіпертензію (44 із 63; 69,8%) і дисліпідемію (15 із 63; 23,8%).

Середній показник за шкалою оцінювання ризику інсульту й системної тромбоемболії у пацієнтів із ФП (CHA2DS2-VASC) становив 5,0 балів, а середній показник за шкалою оцінювання ризику кровотеч (HAS-BLED) – 3,0 бали, що свідчить про помірно високий ризик кардіоемболічного інсульту та високий ризик кровотечі у пацієнтів згаданої групи.

Відомо, що серед 50 пацієнтів, які отримували терапію едоксабаном протягом періоду спостереження, 12 осіб (24,0%) приймали препарат у низькій дозі (30 мг), основними причинами зниження дозування були маса тіла <60 кг і нефропатія. Понад три чверті досліджуваної популяції підтримували терапію едоксабаном упродовж усього періоду досліджування (79,4%). Серед 13 пацієнтів, які не приймали едоксабану, двоє припинили будь-який тип антикоагулянтної терапії, тоді як 11 (84,6%) перейшли на інші антикоагулянти (63,6% – на інші ПОАК, 27,3% – на еноксапарин і 9,1% – на антагоністи вітаміну К). Основними причинами зміни антикоагулянтів були патологія нирок (27,3%), виникнення сильних кровотеч (9,1%), тяжка анемія, що потребувала переливання крові (9,1%), незначні кровотечі (9,1%) та аутоімунна тромбоцитопенія (9,1%). Одна пацієнтка (9,1%) перейшла на дабігатран через неможливість отримувати едоксабан, тоді як для трьох учасників (27,3%) невідома причина переходу на антикоагулянт. Двоє осіб перервали антикоагулянтну терапію з невідомої причини, це не було пов'язано з кінцевою подією (серйозними кровотечами). Загалом <5% пацієнтів цієї когорти (4,76%) припинили лікування едоксабаном через досягнення безпечної результату і жоден – через недостатню ефективність (рис. 1).

Безпека терапії едоксабаном

За результатами дослідження, лише одна пацієнтка (1,6%) мала сильну кровотечу, що потребувало переливання крові. Ні в кого не виявлено летальної кровотечі чи внутрішньочерепного крововиливу. Отже, частота великих кровотеч у популяції пацієнтів, які приймали едоксабан, становила 0,4%. Ще одному пацієнту було виконано переливання крові з приводу тяжкої анемії, пов'язаної із септичним станом (3,2%). Незначні кровотечі зафіксовано у 28,6% пацієнтів: переважно кровотечі ясен (9,5%) або ректальної (6,4%), менша частка пацієнтів мала носові кровотечі (1,6%), кровотечі з уретри (4,8%) або масивні синці (4,8%). Тобто частота незначних кровотеч у досліджуваній популяції, яка приймала едоксабан, становила 6,4%.

Як зазначають дослідники, троє пацієнтів припинили приймання едоксабану з міркувань безпеки (3 із 63; 4,8%): два випадки – через епізод великої кровотечі та повторні кровотечі з уретри; один – переливання крові через анемію, пов'язану із сепсисом.

Понад половину пацієнтів було госпіталізовано протягом періоду спостереження (34 із 63; 54,0%), а 10 із 34 – госпіталізовано двічі або частіше (10 із 63; 15,9%), що призвело до 44 епізодів госпіталізації впродовж періоду спостереження. Причини госпіталізації були неоднорідними; найчастішою були ортопедичні захворювання (7 із 44; 15,9%), потім пневмонія (5 із 44; 11,4%), медичні процедури, пов'язані з онкозахворюваннями (5 із 44; 11,4%), інфекційні захворювання (4 із 44; 9,1%). Лише троє пацієнтів (3 із 44; 6,8%) були госпіталізовані через тромбоемболічні події: двоє (2 із 44; 4,5%) через рецидив інсульту та один (1 із 44; 2,3%) через інфаркт міокарда.

Ефективність едоксабану

У п'яти пацієнтів (5 із 63; 7,9%) упродовж періоду спостереження сталися випадки тромбозу (у двох були повторні інсульти, ще у двох – транзиторна ішемічна атака [ТІА], в одній пацієнтки – інфаркт міокарда).

Смертність у цій когорті становила 20,6%. Найчастішою причиною смерті були онкозахворювання (23,1%), а також серцева недостатність (15,4%), зупинка серця з невідомої причини (15,4%) і сепсис (15,4%). Лише один пацієнт (7,7%) помер від рецидиву інсульту. Загалом серцево-судинні події стали причиною смерті 7,9% (5 із 63) пацієнтів (рис. 2).

Порівняння низькодозової та стандартної терапії едоксабаном

На підставі даних 50 пацієнтів, які підтримували терапію едоксабаном протягом тривалого періоду спостереження у стандартній дозі (60 мг) та в низькій (30 мг), за результатами аналізу кінцевих подій, лише для ТІА спостерігалася тенденція збільшення частоти в групі низьких доз (без досягнення статистичної значущості; $p=0,054$). Частота інших кінцевих подій суттєво не відрізнялася між групами.

Порівняння даних короткострокової та довгострокової ефективності й безпеки едоксабану

Порівнюючи дані ефективності та безпеки попереднього дослідження SATES і за згаданого довгострокового спостереження, частота як великих (10,7 проти 0,4%), так і незначних кровотеч (58,7 проти 6,4%) була вищою впродовж короткострокового періоду спостереження. З іншого боку, річна частота тромбоемболічних подій була дещо вищою за даними довгострокового спостереження.

Обговорення

I. Scala et al. дійшли висновку, що терапія едоксабаном є безпечною та ефективною в довгостроковій перспективі, препарат добре переноситься літніми пацієнтами з неклапанною ФП і попереднім ішемічним інсультом. Дані аналізу даних безпеки засвідчили, що частота великих кровотеч у досліджуваній когорті осіб була нижчою, ніж в іншому дослідженні едоксабану, ENGAGE-TIMI 48, у межах якого виявлено річну частоту таких подій 2,75% у пацієнтів, які приймали високу дозу едоксабану, та 1,61% у пацієнтів, які отримували низькодозову терапію едоксабаном (Giugliano et al., 2013).

Ще в одному обсерваційному дослідженні, у якому аналізували первинну профілактику інсульту за допомогою едоксабану в популяції пацієнтів із неклапанною ФП, виявлено річну частоту великих кровотеч 2,32% (Lee et al., 2018). В іншому обсерваційному дослідженні річна частота великих кровотеч становила 1,12% (De Caterina et al., 2021). Річна частота незначних кровотеч, за даними дослідження I. Scala et al., становила 6,4%, тобто була в межах діапазону – від 3,52% (для низької дози едоксабану) до 7,23% (Giugliano et al., 2013; Grynoprez et al., 2023).

Щодо результатів ефективності застосування едоксабану, то частота тромбоемболічних подій у цьому дослідженні була дещо вищою, ніж у R.P. Giugliano et al. (2013) та за даними програми ETNA-AF, але нижчою, ніж у дослідженні S.R. Lee et al. (2018) (De Caterina et al., 2021).

У цьому дослідженні лише 20,6% пацієнтів припинили терапію едоксабаном упродовж періоду спостереження, що тривав понад три роки, тобто продемонстровано оптимальний ступінь прихильності до лікування. Такий результат підтверджує попередні дані, що приймання ПОАК раз на добу підвищує прихильність до антикоагулянтної терапії, особливо в популяції пацієнтів літнього віку (Barcellona et al., 2021). Крім того, кращий комплаєнс мали пацієнти, які приймали едоксабан, порівняно з тими, хто застосовував інші ПОАК (Grynoprez et al., 2022; Aigami et al., 2023).

Висновки

Підсумовуючи, I. Scala et al. зазначають, що отримані результати підтверджують ефективність і безпеку застосування едоксабану, а також його хорошу переносимість у літніх пацієнтів із неклапанною ФП і попереднім ішемічним інсультом. Однак необхідні подальші проспективні багатоцентрові дослідження з більшою вибіркою, щоб підтвердити результати, отримані в цьому дослідженні.

Підготувала Ольга Загора

З М І С Т

Ефективність едоксабану за тривалої вторинної профілактики інсульту 3

Постінсультна депресія: зв'язок із когнітивним відновленням 6

Комплексна реабілітація пацієнтів після церебрального інсульту
С.М. Стаднік 7

Комбінована терапія розувастатином та езетимібом
у пацієнтів із дисліпідемією та ризиком серцево-судинних
і цереброваскулярних захворювань 10

Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів після інсульту:
діагностика та невідкладна терапія 13

Ефективність терапії сертраліном для функціонального
відновлення після гострого ішемічного інсульту 16

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі спонтанними
внутрішньомозковими крововиливками 19

Можливості лікування розладів уваги у пацієнтів після інсульту 22

Фармакотерапія у пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної
ішемічної атаки в межах довгострокової вторинної профілактики 24

Сучасні аспекти діагностування та лікування постінсультної епілепсії 28

Ведення пацієнтів після інсульту:
основні принципи реабілітації та відновлення 30

Урахування гендерних особливостей
за призначення психотерапевтичної 35

Психотерапія в комплексі лікування постінсультних хворих:
виклики та рішення
Д.В. Русланов 36

Діабет та інсульт: взаємозв'язок, ризики та профілактика ускладнень 38

Ведення пацієнтів після інсульту:
довгострокова терапія та вторинна профілактика 40

2024

Львівський медичний форум

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

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

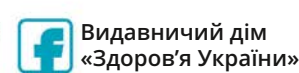


ВІСНИК
online

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. Венцівський**, 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. Пасєнікова**, 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»
- 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 фізіотерії і 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 Віталіївна

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 «ГЕЛОНА ГРУП»
Україна, 03150, місто Київ, вул. Фізкультури, буд. 30-В

Підписано до друку: березень 2024 р.
Замовлення № 1400324
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 2024 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/УА 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період	Сума
 місяців (2024 р.)	
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	Період	Сума
 місяців (2024 р.)	
Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.		
Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/УА 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період	Сума
 місяців (2024 р.)	
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» (передплатний індекс – 37633)	Період	Сума
 місяців (2024 р.)	
Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.		

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Постінсультна депресія: зв'язок із когнітивним відродженням

Інсульт – одне з найпоширеніших цереброваскулярних захворювань, яке є причиною тривалих психічних розладів і фізичної інвалідності. Постінсультна депресія (ПІД) належить до досить частих нервово-психічних ускладнень у пацієнтів після інсульту. Механізм її розвитку притаманні складність, множинність і різноманітність процесів, що чинять серйозний вплив на якість життя та прогноз пацієнтів. Вважається, що до 2030 року депресія стане основною причиною глобального соціального тягара хвороб у всьому світі (Herrman et al., 2019).

Інсульт посідає третє місце за показником інвалідності та друге – серед причин смерті у всьому світі. Щороку налічується близько 16 млн випадків інсультів, серед яких 6 млн закінчуються летально і ще 5,5 млн хворих мають значний ступінь інвалідності, що призводить до негативних наслідків для здоров'я, соціального та економічного розвитку (Johnson et al., 2019). Пацієнти, які раніше перенесли інсульт, мають значно вищий ризик розвитку рецидиву (ВООЗ, 2022b). Прямі витрати на людину протягом року після інсульту становлять близько 58 200 доларів США (Rajic et al., 2019).

Одним із найпоширеніших симптомів психічних розладів після інсульту є депресія з прогнозованою поширеністю від 18 до 33% (Medeiros et al., 2002; Guo et al., 2022; Cai et al., 2019). Загалом для ПІД характерні легкі когнітивні порушення (ЛКП), зменшення рівня енергійності, апатія, розлади сну, зниження інтересу до життя, пасивність, песимістичні настрої й навіть випадки суїциду. ПІД призводить до рецидиву інсульту. Її непросто діагностувати, оскільки багато пацієнтів з інсультом мають когнітивні та мовленнєві порушення, що також перешкоджає їхній реабілітації. Крім того, ПІД є одним із вагомих чинників ризику довгострокових несприятливих наслідків для фізичного та психічного здоров'я пацієнтів після інсульту, що зумовлює зниження якості життя та підвищення показника смертності

(Schöttke et al., 2020; Stein et al., 2018). Як зазначають дослідники, психосоціальні чинники, пов'язані з інсультом, погіршують симптоми ПІД, негативно позначаються на повсякденному житті пацієнтів після інсульту (Gainotti et al., 1999; Tsouna-Hadjis et al., 2000; Malliarou et al., 2023).

Роль ГАМК-ергічного дефіциту в етіології депресивних розладів

Після інсульту в тканинах головного мозку виникає гостра ішемія / гіпоксія, що призводить до дисфункції іонного транспорту та змін іонного гомеостазу, а також до порушення вивільнення та зворотного захоплення глутамату та перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, призводячи додатково до швидкого підвищення рівня глутамату в цереброспінальній рідині. Ці каскадні реакції зумовлюють загибель нейронів (Suzuki et al., 2022; Gruenbaum et al., 2020). Надмірне вивільнення глутамату може спричинити синаптичну ексайтотоксичність через загострення окислювального стресу та запалення. Медіатори запалення, своєю чергою, можуть перешкоджати рівням позаклітинного глутамату, знижуючи здатність мікроглії та астроцитів поглинати останній (Tomasetti et al., 2017; Nagoon et al., 2017). У багатьох дослідженнях повідомлялося про вищі рівні глутамату та його метаболітів як у крові, так і в спинномозковій рідині пацієнтів із ПІД, особливо у фронтальній корі (Madeira

et al., 2018; Sanacora et al., 2011). Є дані про те, що порушення виконавчої функції (незначний, але помітний когнітивний дефіцит у пацієнтів із ЛКП), залежить від рівня γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Зниження когнітивних функцій супроводжується витонченням кори головного мозку, яка має вищий рівень ГАМК, ніж біла речовина. Досліджуючи взаємозв'язки між рівнями ГАМК, товщиною кори та виконавчою функцією, встановлено, що нижчі рівні ГАМК у передній (ППК) та задній поясній корі (ЗПК) суттєво пов'язані з погіршенням виконавчої функції у пацієнтів із ЛКП (Xiaona et al., 2023). За даними дослідження, рівні ГАМК були чутливішими, ніж структурні зміни в ППК і ЗПК, як показники зниження виконавчої функції у пацієнтів із ЛКП. Ці результати підтверджують, що рівні ГАМК у ППК і ЗПК можуть слугувати потенційними діагностичними маркерами порушення виконавчої функції в разі ЛКП. Крім того, як зазначають дослідники, ГАМК і нейрони прилеглої ядра (NAc), які експресують рецептори дофаміну D1, модулюють стани свідомості (Luo et al., 2018). Більше також доказів, що вказують на зв'язок між великими депресивними розладами (ВДР) і різними типами ГАМК-ергічного дефіциту. ВДР супроводжується зниженою концентрацією в мозку інгібіторного нейромедіатора ГАМК, а також змінами субодиночного складу головних рецепторів (ГАМК-А-рецепторів), що опосередковують ГАМК-ергічне інгібування. Найпереконливіший доказ того, що ГАМК-ергічний дефіцит може призводити до розвитку депресивних розладів, базується на знижених даних рівнів ГАМК у плазмі та спинномозковій рідині або резекції кортикальної тканини пацієнтів із депресією. ГАМК-ергічне збудження незрілих нейронів у зубчастій звинині було ідентифіковано як ключовий механізм, що забезпечує трофічну підтримку та контролює дендритне дозрівання і виживання нейронів (Luscher et al., 2010). Власне, зниження активності ГАМК-ергічної системи відбувається за тривожних, рухових і когнітивних розладів, а також за хронічної ішемії мозку. Крім зниження активності гальмівного медіатора – ГАМК, при тривожних розладах та хронічному впливі стресових чинників спостерігається підвищення активності головного медіатора збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) – глутамату.

Амінокислотні нейромедіатори можуть бути однаково залучені до розвитку ПІД. З огляду на це, корекція ГАМК-ергічних процесів у ЦНС та відновлення балансу між процесами гальмування і збудження є важливими аспектами ведення пацієнтів із психосоматичними та психовегетативними симптомами. Для цього нині застосовують ГАМК-ергічні засоби, що мають нейропротекторний (дуже важливо в разі інсульту) та виразний інтелектуально-мнестичний ефекти, а також кофактори синтезу ГАМК (вітамін B6 і магній). Унікальним у цьому відношенні є комплекс **Гамалате В6**, що являє собою багатокомпонентну комбінацію, до складу якої входять ГАМК, γ-аміно-β-оксимасляна кислота, магній глутамату гідробромід і вітамін B6. Гамалате В6 поєднує чотири природні метаболіти мозку, які допомагають регулювати фізіологічні процеси перезбудження. Вказаний препарат чинить мультимодальну дію із взаємопотенціувальним ефектом компонентів: подвійну ноотропну дію, антигіпоксичну, вазотропну, одночасно протитривожну та антидепресивну, а також помірну антиконвульсивну.

Нейрозапалення

Нейрозапалення, що супроводжує інсульт, визначається як активація імунної системи, призводить до депресивного фенотипу, якому

притаманна тяжка симптоматика та підвищення показника захворюваності та смертності (Maes et al., 2012). Крім того, нейрозапалення пов'язане з негативним прогнозом, стійкістю до лікування та погіршенням якості життя. Велика кількість доказів підтверджує позитивний зв'язок між високими концентраціями запальних цитокінів у сироватці крові та спинномозковій рідині (СМР), тяжкістю депресії та резистентністю до лікування (Osimo et al., 2019). Цитокіни – це сигнальні молекули, які регулюють імунну систему і можуть активувати або пригнічувати запалення. Прозапальні цитокіни проходять через гематоенцефалічний бар'єр або виробляються нейронними клітинами, порушуючи регуляцію нейротрансмісії та нейрохем (Miller et al., 2013). Дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами призводить до розвитку депресії. Так, за даними метааналізу, пацієнтів, які стадають на депресію, мають підвищені рівні сироваткових прозапальних (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α) та знижені протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, трансформувальний фактор росту [ТФР]-β1) порівняно з особами без депресії (Osimo et al., 2020). Запалення як невід'ємний патологічний компонент когнітивних розладів і церебральної ішемії зумовлює прогресування нейродегенерації. Власне, за церебральної ішемії запальні реакції охоплюють астроцитоз і мікрогліоз, посилення вивільнення запальних цитокінів і ядерного фактора каппа В (NFκB). Нормалізація імунних сигналів, експресії цитокінів і нітрооксидантного балансу зменшує тяжкість депресії (Gazal et al., 2013).

Ризик геморагічного інсульту

Депресія не лише пов'язана з багатством захворюваннями, а й сама собою може бути незалежним чинником ризику розвитку внутрішньомозкового крововиливу (Pan et al., 2011). Крім того, дані обсерваційних досліджень свідчать про підвищений ризик внутрішньочерепного крововиливу (ВМК) у пацієнтів, які отримують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які є першою лінією терапії за депресії. Під час аналізу даних двадцяти чотирьох обсерваційних та трьох рандомізованих досліджень (4 844 090 пацієнтороків спостереження) було виявлено, що ті, хто приймав СІЗЗС, мали підвищений ризик ВМК порівняно з контрольною групою (відносний ризик 1,26; 95% ДІ 1,11-1,42) (Jensen et al., 2019).

Оптимальна корекція нейрозапалення, зважаючи на ризик розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів із ПІД, потребує застосування ефективних лікарських засобів. Сьогодні одним із таких препаратів, похідним саліцилової кислоти, є **Трифлузал** – антиагрегант із меншим ризиком геморагічних ускладнень, чинить позитивний вплив на нейрозапалення і запобігає прогресуванню когнітивних розладів завдяки зменшенню рівнів прозапальних IL-1β і TNF-α. Лікування трифлузалом також посилює експресію c-fos і BDNF, яка лежить в основі молекулярного механізму пластичності нейронів (Gómez-Isla et al., 2008). Трифлузал має нейропротекторний ефект, зокрема за ішемічних пошкоджень мозку в тварин його активний метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ) значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, підвищував моторну активність та сприяв усуненню неврологічного дефіциту. Це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії та експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії (Kim et al., 2017). Важливою перевагою трифлузалу є відсутність міжлікарської взаємодії.

На фармацевтичному ринку України трифлузал представлений препаратом **Дісгрен** (виробник: Х. Уріак і Компанія, С.А., Іспанія) у капсулах по 300 мг. Сучасна фармакологія має широкий спектр препаратів для лікування ПІД, що є поширеним ускладненням після інсульту. Моноамінові нейротрансмітери та запальні цитокіни є важливими патогенетичними механізмами розвитку ПІД. Застосування препаратів **Гамалате В6** і **Трифлузал (Дісгрен)** забезпечує можливість нейровідновлення та зменшення розвитку фатальних ускладнень у пацієнтів із ПІД.

Підготувала Людмила Суржко

Гамалате® В6

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



Гамалате В6
20 таблеток, вкритих оболонкою. / 20 таблеток, покритих оболонкою.

Для орального застосування. / Для орального призначення.

ferrер

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

ГАМК

В6

МГГ

ГАБОМ

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції доз. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, γ-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксин гідрохлорид; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

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

Комплексна реабілітація пацієнтів після церебрального інсульту

Ніхто не може повернутися в минуле і розпочати все спочатку, але будь-хто може розпочати з цього моменту і створити нове майбутнє

Карл Бард

Попри досягнення сучасної медицини в галузі профілактики та лікування судинних захворювань центральної нервової системи, церебральний інсульт посідає провідне місце серед причин стійкої інвалідизації та втрати працездатності пацієнтів, а також є однією з основних причин смертності у світі. Увага медичних фахівців у галузі неврології та нейрореабілітації зосереджена на вивченні та корекції наслідків інсультів, які найчастіше являють собою порушення рухових, мовленнєвих і когнітивних функцій. При цьому реабілітаційні заходи не завжди забезпечують досягнення мети реабілітації, що визначає потребу в комплексному оцінюванні реабілітаційного потенціалу (РП) та індивідуальних особливостей пацієнта, а також активного розроблення та впровадження у практичну медицину нових методик відновлення пацієнтів.

У реабілітації пацієнтів, які перенесли церебральний інсульт, виокремлюють три ступені ефективності: відновлення, компенсація та реадaptaція [29]. Повне відновлення є найсприятливішим, проте рідко досяжним результатом, який передбачає повернення пацієнта до початкового стану. Зазначеного результату найчастіше досягають за наявності патологічного вогнища, що містить інактивовані внаслідок набряку, гіпоксії та дашизу клітини, а також за локалізації невеликого за розмірами вогнища у клінічно незначущій ділянці мозку. Часткове відновлення може відбуватися спонтанно, проте реабілітаційні заходи підтримують і сприяють цьому процесу, а також допомагають пацієнту адаптуватися до нових умов життя за збереженого неврологічного дефіциту. Поняття реадaptaції відображає пристосування пацієнта до дефекту, що розвинувся.

Компенсація порушених функцій полягає у перебудові їх регуляції завдяки залученню раніше незадіяних структур внаслідок нейропластичності [2, 3]. Під терміном «нейропластичність» розуміють здатність клітин нервової системи до анатомічної регенерації та функціональної зміни, зокрема утворення додаткових нейрональних зв'язків, якісної й кількісної трансформації гліальних елементів, що спричиняє формування нових зв'язків і нейрональних мереж [1, 44]. Активізація компенсаторних механізмів у пошкоджених структурах головного мозку та функціональних системах організму в пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, забезпечується пластичністю нервових центрів і реорганізацією багаторівневих анатомічних зв'язків між різними відділами нервової системи [30]. Водночас відбувається відносна пригнічення гальмівних впливів, опосередкованих γ -аміномасляною кислотою (ГАМК), та посилення глутаматергічної нейротрансмісії [10].

У пацієнтів із великим інфарктом відбувається активація кори не лише у гомолатеральній півкулі, а й у контралатеральній, на відміну від хворих, які мають невеликі лакунарні вогнища, за яких виявляється перифокальна активація навколо зони інфаркту [20]. Тоді як у пацієнтів похилого віку процеси нейропластичності знижуються, зокрема через дегенеративні зміни самої структури нейрона [34]. Основні чинники, що мають вплив на процеси нейропластичності, зазначено у таблиці 1.

Виокремлюють чотири основні періоди відновлення після інсульту: найгостріший, гострий, ранній і пізній відновлювальний. Активні нейронні перебудови відбуваються упродовж перших трьох місяців, тому реабілітація найефективніша саме в цей період. Проте, як зазначають деякі автори, продовження пластичних змін у нервовій системі протягом усього постінсультного періоду створює передумови для відновлення навіть під час реабілітаційних заходів у пізньому відновлювальному періоді [26].

У таблиці 2 наведено основні чинники, що впливають на відновлення пацієнтів із церебральним інсультом. Основними немодифікованими чинниками, що мають вплив на відновлення пацієнтів після інсульту, є стать, вік, спадковість. При цьому в ранньому відновлювальному періоді на відновленні рухових функцій переважно позначаються вік, бік геміпарезу, розташування вогнища, ступінь тяжкості інсульту, а в пізньому – основну роль відіграє вік [30]. Наразі нерідко спостерігається розвиток церебрального інсульту в пацієнтів зрілого, зокрема працездатного

віку [41]. Розвиток інсульту в літньому та старечому віці вважається несприятливою прогностичною ознакою для відновлення. Власне, наявність супутньої патології у вигляді атеротромботичного ураження судин головного мозку, ознак хронічної ішемії мозку, а також хронічних захворювань інших органів та систем, притаманних пацієнтам віком >65 років, суттєво впливає на процеси відновлення [45]. У цієї категорії хворих знижена толерантність до фізичного навантаження, після стандартних занять лікувальною фізкультурою виникають скарги на серцебиття, задишку, набряки, часті випадки ортостатичної гіпотензії [50].

Проте, за даними інших авторів, у пацієнтів, які перенесли інсульт у віці <55 років, рухові функції відновлюються повільніше [9]. В одному з досліджень наведено дані про легший перебіг ішемічного інсульту в осіб похилого віку порівняно з підгрупою віком <55 років, що можна пояснити розвитком колатерального кровообігу за тривалого атеротромбозу, меншою виразністю нейрозапалення в осіб старшої вікової групи [5].

Статева відмінність має вплив як на розвиток інсульту, так і на відновлення постінсультних пацієнтів. Розвиток інсульту в жінок переважно виникає у старших вікових групах і має тяжчий перебіг, що пояснюється наявністю більшої кількості супутніх захворювань. Жінки частіше за чоловіків залишаються інвалідизованими після інсульту [32].

Ішемічний інсульт (ІІ) у чоловіків потребує менше часу на діагностування та початок лікування, ніж у жінок. Проте в осіб жіночої статі залученість до реабілітаційного лікування вища, ніж у чоловічої [37]. У чоловіків ІІ частіше розвивається у домінуючій півкулі, що може бути розцінено як сприятливіший варіант, тоді як у жінок значний відмінностей щодо локалізації інфарктів мозку не виявлено [32].

У пацієнок у постменопаузальному періоді інсульти реєструють частіше, ніж за репродуктивного віку, передумовами чого розглядають збільшення ваги тіла, зростання кількості метаболічних розладів і підвищення рівня АТ [28]. Відновлення після інсульту в цієї категорії хворих відбувається повільніше, що пов'язують із супутньою патологією.

Гендерні відмінності щодо відновлення після перенесеного інсульту визначаються також недооцінкою жінками

Таблиця 1. Основні чинники, що впливають на процеси нейропластичності

Зовнішні	Внутрішні
1. Вплив оточення	1. Спадковість
2. Умови проживання	2. Вік
3. Допомога родичів	3. Гормональний фон
4. Рівень фізичної активності	4. Баланс нейромедіаторів
5. Стрес	5. Активність нейротрофічного фактора

Таблиця 2. Основні чинники, що мають вплив на відновлення пацієнтів із церебральним інсультом

Сприятливі	Несприятливі
1. Локалізація вогнища у будь-якій ділянці (крім потиличної)	1. Локалізація вогнища в потиличній ділянці, що проявляється гомонімною геміанопсією
2. Об'єм вогнища <50 мл	2. Локалізація вогнища в субдомінантній півкулі, зокрема розвиток неглекту
3. Збереження латеральної премоторної кори півкулі, у якій стався інсульт	3. Об'єм вогнища >50 мл
4. Локалізація ішемічного вогнища в басейні однієї артерії	4. Кірково-підкіркове розташування вогнища
	5. Наявність лейкоараіозу
	6. Відсутність вищої освіти



С.М. Стаднік

поліпшення свого стану, що пов'язано з депресією, яка виникає у постінсультному періоді у жінок удвічі частіше, ніж у чоловіків [4].

На перебіг відновлювального періоду в пацієнтів, які перенесли інсульт, також мають вплив наявність і виразність супутньої патології: артеріальної гіпертензії, атеротромбозу брахіоцефальних артерій, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, порушень ліпідного обміну, а також раніше перенесених інсультів. Крім того, слід на те, що інсульт може бути тригером для маніфестації раніше прихованого дегенеративного процесу, який також може ускладнювати відновлення пацієнтів.

У низці досліджень наведено дані про вплив спадкових чинників на розвиток інсульту. Під час реабілітаційного лікування постінсультних пацієнтів слід брати до уваги особливості спадкового анамнезу щодо схильності до розвитку ІІ. Втім, на відновлювальні можливості організму більшою мірою впливає не спадкова схильність до інсультів, а спосіб життя самого пацієнта, його фізична активність, рівень освіти, виразність хронічних захворювань, що призводять до розвитку ІІ [11].

До модифікованих чинників належать особливості способу життя, шкідливі звички, індекс маси тіла, наявність супутніх захворювань: серцево-судинної патології, порушень обмінних процесів із характерними для них клініко-лабораторними ознаками, а також зміни психоемоційного стану. Актуальних даних щодо впливу тютюнопаління на відновлення постінсультних пацієнтів немає. Проте дія тютюну як чинника ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема інсультів, пов'язана насамперед з ендотеліальною дисфункцією внаслідок пошкодження ендотелію токсинами та вільними радикалами тютюнового диму, а також прискоренням процесу атерогенезу. Наявність хронічних змін дихальної та серцево-судинної систем, пов'язаних із тютюнопалінням, обмежує можливості активного та повноцінного відновлення пацієнтів [6]. Водночас у літературі є дані про відсутність статистично значущого впливу тютюнопаління на відновлення пацієнтів після ІІ.

Лейкоараіоз належить до несприятливих чинників для прогнозу відновлення у пацієнтів із ІІ. Ступінь виразності ушкодження білої речовини безпосередньо має вплив на процеси нейропластичності, що визначає розвиток постінсультних когнітивних розладів (КР) або посилення когнітивного дефіциту, який був до судинної катастрофи.

Вплив індексу маси тіла (ІМТ) на розвиток інсульту підтверджено численними даними досліджень [8]. Рекомендовано оцінювати вплив значення ІМТ на відновлювальні здібності після перенесеного інсульту, зважаючи на чинники ризику розвитку повторного церебрального ІІ. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є незалежним чинником ризику інсульту. При цьому ЦД 2-го типу належить і до чинників, що мають несприятливий вплив на динаміку рухових і когнітивних розладів після ІІ, що, найімовірніше, пояснюється зниженням репаративних можливостей головного мозку внаслідок церебральної мікроангіопатії в поєднанні з індукованим гіперглікемією ацидозом, що посилює пошкодження нейронів за гострої фази ІІ.

Оцінювання та корекція психоемоційного статусу є важливою частиною комплексної реабілітації пацієнтів, які

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

перенесли II. Постінсультна депресія розвивається у 30-50% пацієнтів, що негативно позначається на можливості відновлювального лікування, погіршуючи прогноз. У літературі наведено дані про розвиток постінсультної депресії, що асоціюється з рівнем нейротрофічного фактора у плазмі крові [19, 25, 54].

Також важливий вплив на ефективність відновлювального лікування має розвиток постінсультної апатії, яка найчастіше лишається нерозпізнаною. Прихильність до раніше призначеної терапії у пацієнтів, які перенесли II, покращує перебіг відновлювального періоду. На прихильності до терапії пацієнтів, які перенесли інсульт, негативно позначається вік >70 років, чоловіча стать, низький рівень освіти, відсутність чоловіка / дружини та недовіра до лікаря. Також важливу роль серед причин порушення приймання рекомендованих лікарських препаратів відіграють КР і депресія. Прогноз відновлення у пацієнтів із низьким рівнем комплаєнтності менш сприятливий, ніж у тих, хто приймають лікарські препарати відповідно до призначень.

Вплив клінічного синдрому, спричиненого ішемічним інсультом, на відновлення пацієнтів

Важливими чинниками, що мають вплив на процес відновлення пацієнтів, є розмір і локалізація вогнища ушкодження та синдроми, які розвинулися внаслідок інсульту: рухові, вестибуло-атактичні, сенсорні, ураження черепно-мозкових нервів, вищих кіркових функцій.

На ранньому етапі відновлювального лікування слід відстежувати адекватне співвідношення між руховим відновленням та обсягом «компенсаторних» рухів, оскільки рухове навантаження здорових кінцівок і м'язів тулуба супроводжується вповільненням процесів нейропластичності в ураженій півкулі та порушеннями міжпівкульної взаємодії.

Сьогодні для оцінки стану пацієнтів використовують Міжнародну класифікацію функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), яка є універсальною системою оцінювання і ґрунтується на біопсихосоціальному підході [21].

МКФ забезпечує оцінювання основних критеріїв здоров'я: структури та функції організму, активності та участі у різних видах діяльності, а також вплив різноманітних чинників навколишнього середовища. Завдяки МКФ можливо виконати системний аналіз стану пацієнта, інтегруючи отриману інформацію про його поточний стан здоров'я та динаміку хвороби з біологічної, соціальної та особистісної позицій. Так, застосування МКФ дає змогу сформулювати реабілітаційний діагноз і визначити мету, завдання, програму реабілітації, обґрунтувати методи медичної реабілітації, надалі оцінити їхню ефективність, а також наочно відобразити динаміку повсякденної активності і ступеня незалежності пацієнта у побутових умовах та оцінити вплив цих змін на якість життя пацієнта у віддаленому періоді захворювання [27, 44].

Реабілітація пацієнтів із руховими порушеннями

За даними низки авторів, основними клінічними ознаками перенесеного інсульту є рухові порушення, які спостерігаються у 70-90% пацієнтів. Найчастіше рухові порушення представлені центральними парезами (гемі- або монопарезом), мозочковою атаксією, екстрапірамідними розладами. Центральні парези вважаються також провідним чинником, що призводить до інвалідизації – стійкий руховий дефект зберігається у 53% пацієнтів, які перенесли інсульт [23]. Сприятливі та несприятливі предиктори відновлення рухових функцій наведено у таблиці 3.

Важливе значення для відновлення рухових функцій мають ступінь пошкодження провідних шляхів та активація іпсилатеральних моторних трактів, а також ранній початок реабілітаційних заходів [53].

У літературі представлено дані, що надмірна активність постінсультних пацієнтів може мати несприятливий вплив через додатковий викид глутамату та катехоламінів, гіперзбудливості нейронів у перифокальній зоні, порушення балансу між процесами збудження та гальмування. Основною реабілітацією рухових функцій є тренування пасивних та активних рухів, спрямоване на поліпшення м'язової сили, профілактику розвитку та прогресування спастичності, коригування рухового патерну [18].

Для кожного періоду інсульту має бути своя реабілітаційна мета, відповідно до якої застосовують відповідні методики реабілітації. За найгострішого періоду реабілітаційні заходи найчастіше охоплюють позиційну терапію, пасивну розробку кінцівок і вертикалізацію пацієнта, за гострого – заходи, спрямовані на зниження м'язової спастичності, поліпшення кровообігу та лімфовідтоку, попередження розвитку контрактур, за відновлювального – на збільшення м'язової сили, балансу, координації, пропріоцепції, витривалості. Поява активних рухів у паретичних кінцівках передбачає доповнення лікувальної фізкультури повсякденною

Сприятливі	Несприятливі
1. Раннє спонтанне зменшення виразності порушень	1. Пізній початок реабілітаційних заходів
2. Ранній початок реабілітаційних заходів	2. Виразність парезу
3. Адекватність реабілітаційних заходів	3. Розвиток важкої спастичності
4. Збереження інтелекту та активності пацієнта	4. Розвиток контрактур (особливо у гострому періоді інсульту)
5. Адекватне призначення нейрометаболическої терапії	5. Гіпермобільність у великих суглобах паретичної кінцівки
	6. Розвиток артропатій

активністю у вигляді самообслуговування, а також навчання складніших методик лікувальної фізичної культури, кінезотерапії, спрямованих на розширення рухової активності. Тренування великої моторики часто передують відновленню самостійної вертикалізації пацієнта і його ходьби. Під час процесу відновлення навичок ходіння активно застосовують підвісні системи, гідрокінезотерапію, цілеспрямоване тренування балансу та технології віртуальної реальності [16]. Рухові порушення, які встановлюють під час обстеження пацієнта у горизонтальному положенні, нерідко посилюються за вертикалізації.

У реабілітації рухових функцій у відновлювальному періоді активно застосовують ерготерапію – міждисциплінарну методику, спрямовану на спонукання пацієнтів до усвідомлених активних дій і максимально можливого відновлення здатності до незалежного життя (самообслуговування, продуктивна діяльність, відпочинок тощо).

Спастичність виникає у >25% пацієнтів, які перенесли інсульт. В її основі лежить дефіцит гальмівних впливів на рухові та вставні нейрони сегментарного апарату спинного мозку з боку надсегментарних відділів нервової системи. За даними J. Wissel et al. (2014), спастичність частіше розвивається у верхній кінцівці [40]. Основним патерном спастичності руки є внутрішнє обертання та приведення плеча у поєднанні зі згинанням у лікті, зап'ясті та пальцях, у носі – приведення у кульшовому суглобі та розгинання коліна [7].

Власне, спастичність ускладнює довільні рухи, погіршує функцію кінцівок, чинить вплив на якість життя та повсякденну активність, значно знижує ступінь відновлення рухових функцій і показник РП. Фізична реабілітація у пацієнтів із постінсультною спастичністю відбувається, зважаючи на доцільність зниження м'язового тону, оскільки у низці випадків підвищення тону м'язів-розгиначів ніг є чинником, що полегшує стояння і ходіння [51].

У відновлювальному лікуванні таких пацієнтів застосовують вправи, спрямовані на розслаблення та розтягування м'язів, а також пригнічення патологічних синкінезій [17]. Одночасно призначають препарати, які зменшують спастичність – міорелаксанти, ботулінотерапію.

Атактичні розлади у пацієнтів, які перенесли інсульт, проявляються порушеннями рівноваги, хиткістю із загрозою падіння, що негативно позначається на якості їхнього життя пацієнта, посилюючи емоційну напругу та кінезіофобію [46].

Розвиток кінезіофобії є одним зі значущих чинників, що знижують ефективність реабілітаційних заходів. На характеристики ходьби пацієнтів, які перенесли інсульт, мають вплив асиметрії вертикальної пози, спричинена зміщенням центру тиску тіла у бік здорової нижньої кінцівки, виразність спастичності у паретичних кінцівках, а також супутні координаторні порушення. Зокрема, нестійкість у цих пацієнтів пов'язана зі зменшенням сенсорної інформації або порушеннями сприйняття, що сформували стереотип «невикористання» паретичної ноги і призводять до часткової дезорієнтації у просторі [38].

Реабілітація пацієнтів із дисфагією та мовленнєвими порушеннями

Важливим аспектом ведення пацієнтів, що перенесли інсульт, є виявлення дисфагії, яку визначають як одну з основних причин побутової залежності пацієнта та предиктор несприятливого результату [6].

Відновлення пацієнтів із дисфагією передбачає не лише ретельний догляд за ротовою порожниною, логопедичну корекцію у вигляді спеціалізованої гімнастики, спрямованої на активацію жувальних, мимічних м'язів і м'язів язика, стимуляцію акта ковтання, роботу з психологом, а й логопедичний масаж як метод активного механічного впливу, масаж артикуляційного апарату, фізіотерапевтичне лікування та правильний підбір способу годування та консистенції сумішей. Оцінювання тяжкості дисфагії можливо виконувати в динаміці за валідизованими шкалами.

Стимуляція рецепторного апарату глотки завдяки тренуванню сумішами різної в'язкості допомагає досягти відновлення динамічного ковтального стереотипу. Так, одним з ефективних, неінвазивних і немедикаментозних методів корекції дисфагії є транслінгвальна нейростимуляція, що сприяє формуванню орально-артикуляційного праксису та відновленню зруйнованих нейронних зв'язків. За транслінгвальної нейростимуляції досягається активація стовбура головного мозку, найбільше в ділянці моста і довгастого мозку, де знаходяться кореспондуючі стимуляції ядра черепних нервів, а також мозочка [52].

На якість життя і тривалість реабілітації негативний вплив має поєднання афазії та дисфагії у гострому та ранньому відновлювальному періодах. Зокрема, мовленнєві порушення розвиваються у 18-27% пацієнтів з інсультом. Мовлення забезпечує можливість спілкування, комунікації між людьми та його порушення завжди стає головним у нейропсихологічному синдромі, внаслідок чого відновлення мовленнєвої функції спрямоване на покращення якості життя та профілактику розвитку постінсультної депресії.

Афазія являє собою сформоване порушення мовлення з розвитком утруднення відтворення, розуміння мови, читання, письма, за збереження функції артикуляційного апарату і слуху. Для дизартрії характерне порушення мовленнєвої функції лише на рівні артикуляційного апарату: розлади вимови слів, фонації, мовного дихання, темпоритму та інтонації мовлення, без дефектів розуміння мови, читання і письма.

Відновлення мовлення не завжди відбувається паралельно з відновленням рухових функцій. Мовленнєва реабілітація – процес тривалого (до 3 років) відновлення, що охоплює корекційно-відновлювальні заняття з пацієнтами (робота з диханням, артикуляційним апаратом, а також спрямовані на компенсацію порушених мовленнєвих функцій), консультативну роботу з родичами пацієнтів, навчання пацієнта самоосвіти та саморозвитку.

Методики передбачають масаж артикуляційної мускулатури, артикуляційну гімнастику, дихальну гімнастику, головові вправи для активації м'язового мовленнєво-творчого компонента, у поєднанні з нейропсихологічною корекцією, спрямованою на розкриття мотиваційно-особистісних ресурсів пацієнтів до змінених життєвих умов, а також тривалу раціональну медикаментозну терапію.

Ефективність мовленнєвої реабілітації залежить від розміру вогнища інсульту, віку, освіти пацієнта, а також від ступеня тяжкості порушення мозкового кровообігу та типу дефіциту. У разі афазії основним завданням початкового мовленнєвого відновлення є виведення пацієнта на розуміння ситуативного мовлення з поступовим переходом до осмислення поза ситуативного спілкування. Важливою умовою мовленнєвої реабілітації є стимулювання розуміння мовлення не тільки на заняттях із логопедом-афазіологом або нейропсихологом, а й за звичайного побутового контакту [24].

Сенсорні порушення у гострому періоді церебрального інсульту виникають у 80% пацієнтів, у відновлювальному періоді розлади чутливості фіксують у 70-75% осіб цієї групи. Зазначені порушення негативно позначаються на відновленні рухових функцій через блокування аферентного контролю організації довільних рухів. В основі процесів реабілітації, спрямованих на відновлення порушень чутливості, лежать зміни взаємозв'язків між кірковими руховими та соматосенсорними зонами, а також активність процесів нейропластичності.

Активна соматосенсорної кори відбувається на етапі підготовки та планування руху, а також в умовах спостереження за рухами, наприклад, здорової кінцівки. Зважаючи на ці дані, у відновлювальному лікуванні соматомоторних порушень застосовують методики пасивної та активної розробки ушкоджених кінцівок, фізіотерапевтичне лікування, методики біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ), дзеркальної терапії, віртуальної реальності, мультимодальної стимуляції [22].

Порушення полів зору розвивається у 45-67% пацієнтів у гострому періоді II, у 8-25% згаданий синдром є стійким. Спонтанне повне або часткове відновлення полів зору протягом перших 3 місяців після інсульту відбувається у 50-60% випадків, через 3-6 місяців – ще у 20% [42, 58].

Наявність гомонімної геміанопсії ускладнює процес реабілітації та є предиктором поганого функціонального результату [47].

Крім того, синдром гомонімної геміанопсії може поєднуватися із синдромом неглекту, який також є негативним прогностичним чинником відновлення після перенесеного інсульту та виникає приблизно у 82% пацієнтів, які перенесли II у правій півкулі. Розвиток цього синдрому призводить до тривалішої госпіталізації, підвищеного ризику падінь і травм, утрудненого повернення до самостійного життя та відновлення навичок догляду себе, а також до депресивних симптомів, що має негативний вплив на відновлення пацієнтів [13, 57].

Комбінована терапія розувастатином та езетимібом у пацієнтів із дисліпідемією та ризиком серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті у світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічні втрати від них сягають понад 17 млн осіб (близько 30% загальної смертності); серед причин смерті лідирують ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярна патологія (ВНО, 2021). Одним із чинників ризику ССЗ є дисліпідемія, що потребує ретельного контролю параметрів ліпідного обміну, передусім рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

У країнах із низьким і середнім рівнями доходу тягар передчасної смертності є непропорційно високим порівняно з країнами з високим рівнем доходу (ВНО, 2021). В Україні ССЗ є причиною майже 2/3 усіх випадків смерті, і цей показник лишається одним із найвищих серед країн Європи (близько 50 тис. випадків інфаркту міокарда [ІМ] і 111 тис. випадків інсульту на рік, причому останній є причиною до 50 тис. смертей, а майже у 20 тис. пацієнтів призводить до інвалідизації) (Chistik, 2022).

Небезпека полягає ще й у тому, що ІМ та інсульт, які раніше вважалися захворюваннями похилого віку, сьогодні значно «помолодшали». Так, за даними Міністерства охорони здоров'я України, у структурі захворюваності працездатного населення на хвороби системи кровообігу припадає 24% (здебільшого це ІМ та інсульт). У структурі смертності від цих захворювань частка осіб працездатного віку становить 9,3% (від гострого ІМ помирають 18,7%, інсульту – 17,4%) (Chistik, 2022; Савустяненко, 2015).

Головними причинами зростання захворюваності на ССЗ, зокрема серед представників молодшого покоління є: тютюнопаління, зловживання алкоголем, стрес, гіподинамія, надмірна маса тіла / ожиріння, цукровий діабет (ЦД), високий артеріальний тиск (АТ), дисліпідемія. Часто ці чинники поєднуються й діють синергічно, підвищуючи сукупний ризик виникнення гострих судинних патологій. Ефективна профілактика ССЗ ґрунтується на відповідних стратегіях контролю чинників ризику.

Дисліпідемія – вроджена чи набута патологія обміну жирів, яка супроводжується порушенням їх синтезу, транспорту та виведення з крові – є найактуальнішим модифікованим чинником атеросклеротичних ССЗ. Самостійно або у взаємодії з іншими ризиками дисліпідемія може спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу, внаслідок чого відбувається звуження просвіту судин, нерідко з тромбуванням і розвитком серцево-судинних (СС) катастроф (Ferri et al., 2023; Mach et al., 2020).

Лікування дисліпідемії, зокрема зниження підвищеного рівня ХС ЛПНЩ, є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із СС ризиком. У низці досліджень доведено ключову роль ХС ЛПНЩ у формуванні атеросклерозу, а також пряму залежність між вмістом ХС ЛПНЩ та ймовірністю розвитку ССЗ. Як зазначають дослідники, на кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження відносного ризику розвитку ССЗ майже на 20% (Silverman et al., 2016).

За настановою Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAC, 2019), для осіб із дуже високим СС ризиком рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% проти вихідного рівня). У разі високого СС-ризик терапевтична тактика має забезпечувати зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ проти початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л. За помірного СС-ризик прагнути цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л, а якщо ризик низький – <3,0 ммоль/л (Mach et al., 2020). Ефективними шляхами зменшення концентрації ХС ЛПНЩ є інгібування біосинтезу ХС (терапія статинами) та блокування адсорбції ХС у кишечнику (зокрема, завдяки прийманню езетимібу).

Вибір належної гіпохолестеринемічної терапії має основоположне значення, оскільки відносно зниження ризику великих судинних подій не залежить від початкових рівнів ХС ЛПНЩ або наявності ЦД чи хронічної хвороби нирок (ХХН), але є пропорційним рівню зниження вмісту ХС ЛПНЩ. При цьому поєднання інтенсивності лікування та дотримання належної прихильності ефективнішому сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ та, відповідно, СС наслідків у пацієнтів із високим ризиком (Khunti et al., 2018). Комбіновану терапію широко використовують для лікування таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ) та ЦД. Щодо лікування дисліпідемії, то цей фармакологічний підхід почали застосовувати відносно нещодавно.

Ефективність ліпідознижувальної терапії статинами

Статини – це група препаратів, які контролюють синтез ХС у печінці завдяки інгібуванню ферменту 3-гідрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктази. Згідно з рекомендаціями ESC/EAC (2019) та Американської кардіологічної асоціації й Американської колегії кардіологів (АНА/ACC, 2018), статини є засобами першої лінії терапії за гіперхолестеринемії та комбінованих гіперліпідемій, яку призначають для профілактики ССЗ (Mach et al., 2020; Grundy et al., 2018). Результати масштабного метааналізу даних 26 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 170 тис. пацієнтів продемонстрували, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л із використанням лише статинів супроводжується зменшенням смертності: із будь-яких причин – на 10%, через основні СС-ускладнення – на 23%, через інсульт – на 17% (Baigent et al., 2010).

Розувастатин – потужний статин із доведеною ефективністю

Одним із найпотужніших і широкодоступних представників статинів є розувастатин – гідрофільний статин із високою гепатоселективністю, низькою системною біодоступністю (дуже обмеженим проникненням до позапечінкових тканин і, отже, низьким ризиком мітоксичності), із мінімальним залученням до метаболізму системи цитохрому Р450, що зумовлює його хорошу переносимість. Даних про клінічно значущу взаємодію розувастатину та ліків, що інгібують систему СYP, нині бракує (Semenova and Sergienko, 2018).

Ефективність і безпеку розувастатину для пацієнтів різних груп оцінювали в багатьох клінічних дослідженнях завдяки програмі GALAXY, яка охоплює дані 23 багатоцентрових клінічних РКД, названі за іменами космічних об'єктів. Зокрема, дослідження COMETS, DISCOVERY, LUNAR, MERCURY-I, MERCURY-II, ORBITAL тощо були присвячені вивченню впливу на ліпідний профіль і маркери запалення; ASTEROID, METEOR, ORION, COSMOS, SATURN – оцінюванню прогресування атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях; AURORA, CORONA та JUPITER – впливу на прогноз захворювання (Schuster, 2007).

Лікування розувастатином (5–40 мг на добу) допомагає знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 39–55% (за даними метааналізів – до 52–63%) (Barter et al., 2010). Це потужний статин за здатністю знижувати рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ із доведеною можливістю знижувати також рівень тригліцеридів (ТГ) та підвищувати рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (Toth and Dayspring, 2011). За призначення пацієнтам із гіперхолестеринемією розувастатин (10–40 мг/добу) підвищує рівень ХС ЛПВЩ до 14% і знижує рівень ТГ до 28%. При цьому 90% максимально можливого гіполіпідемічного ефекту розувастатину вдається досягти через 2 тижні від початку лікування. Виразність гіполіпідемічної дії робить розувастатин препаратом вибору для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (Wiegman et al., 2015). Хоча терапія статинами не завжди є ефективною щодо досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, особливо для осіб високого та дуже високого ризику. Зокрема, у дослідженні за участю 165 тис. пацієнтів без ССЗ в анамнезі, але з ризиком їх розвитку, яким було призначено гіполіпідемічну терапію статинами, понад 50% не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ (Akoya et al., 2019). Це значно підвищило ризик ССЗ, зокрема ІХС, інсультів та захворювань периферичних артерій. Ще гірша ситуація спостерігається серед осіб із дуже високим СС-ризиком. Метою епідеміологічних досліджень DYSIS I та II було оцінити ефективність контролю гіперліпідемії у пацієнтів, які отримували статини. За результатами дослідження, в умовах реальної клінічної практики цільового рівня ХС ЛПНЩ досягла лише незначна частка осіб із дуже високим СС ризиком. Так, у дослідженні DYSIS II за участю понад 10 тис. осіб із дуже високим СС ризиком, цільового рівня ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л) вдалося досягти лише 29,4% пацієнтів із ІХС та 18,9% – із гострим коронарним синдромом (Gitt et al., 2017). Попри безумовну ефективність статинів, лікування препаратами цього класу може бути недостатнім для досягнення рекомендованих цільових показників ХС ЛПНЩ у пацієнтів із високим і дуже високим СС ризиком і для контролю рівня ТГ за змішаною гіперліпідемією (Ferri et al., 2023).

Дані досліджень DA VINCI і SANTORINI свідчать, що серед європейських пацієнтів із високим і дуже високим ризиком атеросклеротичних ССЗ лише 20–33% досягають цільових показників рівня ХС ЛПНЩ. Тому перспективною стратегією є комбінування статинів із препаратами інших класів, зокрема езетимібом (Ray et al., 2021; Ray et al., 2023).

Механізм дії езетимібу

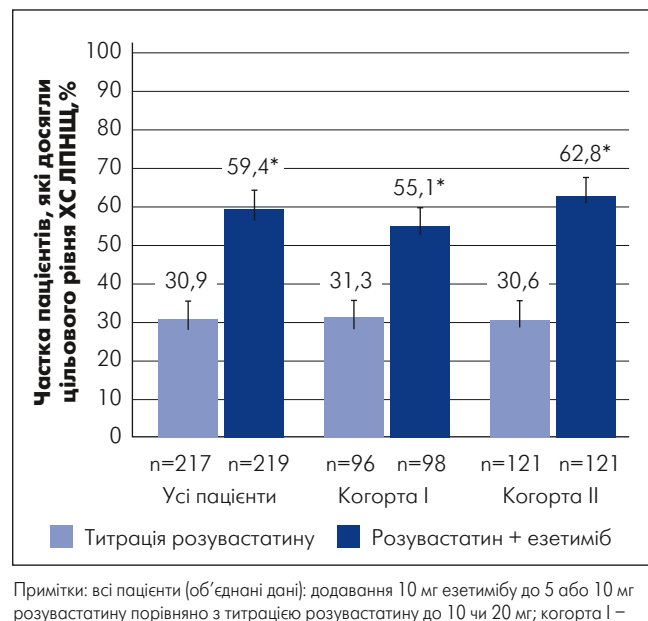
Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну адсорбцію холестерину. Йому притаманний відмінний від інших класів гіполіпідемічних засобів (зокрема, статинів) механізм дії. Він гальмує всмоктування ХС без впливу на адсорбцію ТГ, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу та жиророзчинних вітамінів А і D. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинок слизової оболонки тонкого кишечника завдяки взаємодії з білком Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), езетиміб знижує рівень ХС, що надходить до печінки (Ouchi et al., 2019). Це сприяє активації рецепторів ЛПНЩ, що супроводжується посиленням кліренсу ХС ЛПНЩ із крові. За терапії езетимібом інгібування NPC1L1 зумовлює зниження всмоктування ХС на 54% порівняно з прийманням плацебо,

Таблиця 1. Зміни показників вмісту ліпідів та високочутливого С-реактивного білка на 6-му тижні від початку лікування учасників дослідження АСТЕ

Показники	Зміни від початку лікування*,%					
	Когорта I		Когорта II		Об'єднаний аналіз	
	Розувастатин 5 мг + езетиміб 10 мг (n=98)	Розувастатин 10 мг (n=96)	Розувастатин 10 мг + езетиміб 10 мг (n=121)	Розувастатин 20 мг (n=121)	Усі пацієнти (розувастатин 5, 10 мг) + езетиміб 10 мг (n=219)	Усі пацієнти (розувастатин 10, 20 мг) (n=217)
ХС ЛПНЩ	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7
Загальний ХС	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9
ХС не-ЛПВЩ	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2
Тригліцериди	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2
Аполіпопротеїн В	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4
ХС ЛПВЩ	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7
Аполіпопротеїн АІ	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6
ЛПНЩ / ЛПВЩ	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2
Загальний ХС / ХС ЛПВЩ	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2
ХС не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1
Аполіпопротеїн В / аполіпопротеїн АІ	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2
Високочутливий С-реактивний білок	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0

Примітка. * Середні значення, визначені за методом найменших квадратів.

Адаптовано за H.E. Bays et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011 Aug 15. Vol. 108, № 4. P. 523-30.



Примітки: всі пацієнти (об'єднані дані): додавання 10 мг езетимібу до 5 або 10 мг розувастатину порівняно з титрацією розувастатину до 10 чи 20 мг; когорта I – додавання 10 мг езетимібу до 5 мг розувастатину порівняно з титрацією розувастатину до 10 мг; когорта II – додавання 10 мг езетимібу до 10 мг розувастатину порівняно з титрацією розувастатину до 20 мг; * p<0,001.

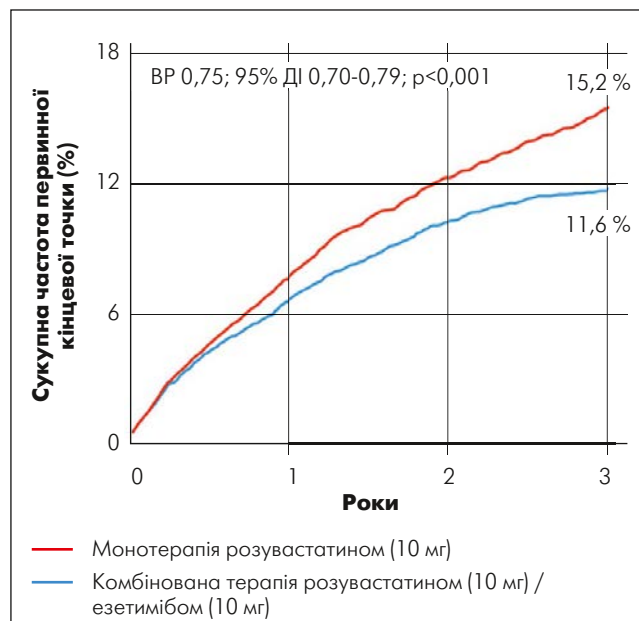
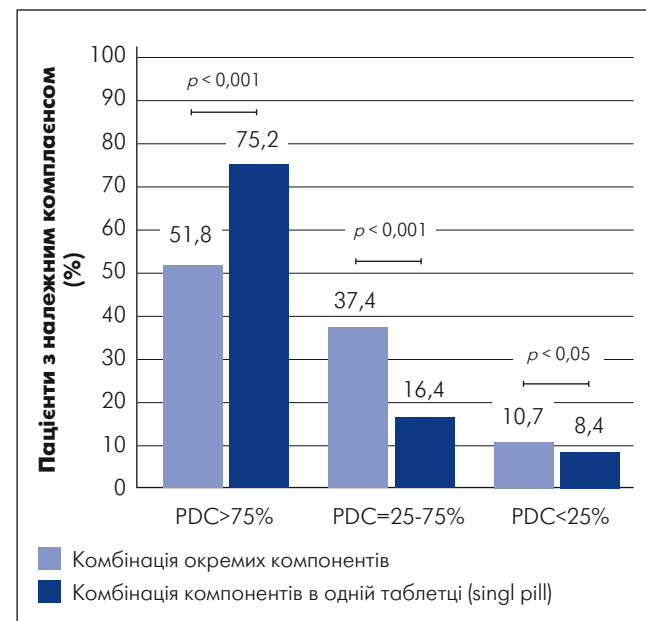


Рис. 2. Сукупна частота первинної кінцевої точки (СС смерть, ІМ, ревакція коронарної артерії, серцевої недостатності або нефатального інсульту) протягом 3-річного періоду спостереження в межах дослідження RACING

Адаптовано за S.-J. Lee et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2023 Aug. Vol. 2, № 5. P. 401-410.



Примітка. PDC – частка днів, у які пацієнти приймали медикаментозну терапію.

Рис. 3. Показники прихильності пацієнтів до терапії комбінацією розувастатин / езетиміб в одній таблетці та у вигляді двох окремих препаратів

Адаптовано за A. Zambon et al. Adherence to free and single-pill combination of rosuvastatin/ezetimibe: findings from a real-world analysis in Italy. European Journal of Preventive Cardiology. 2023. Vol. 30, № 1: i8333.4.1.

що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20,4% та збільшенню рівня ХС ЛПВЩ майже на 3% (Sudhop et al., 2002).

Ефективність комбінованої терапії розувастатином та езетимібом

У багатоцентровому (57 центрів у 10 країнах) 6-тижневому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні з паралельними групами (ASTE) порівнювали ефективність і безпеку двох стратегій лікування пацієнтів (440 чоловіків і жінок віком 18-79 років) із гіперхолестеринемією та високим СС-ризиком: додавання езетимібу до розувастатину та підвищення дози розувастатину (Ваєс et al., 2011). Первинною метою дослідників було порівняти ефективність додавання езетимібу до схеми лікування розувастатином (5 або 10 мг) та подвоєння дози розувастатину (із 5 до 10 мг/добу або з 10 до 20 мг/добу) щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ. До спостереження було залучено пацієнти з гіперхолестеринемією та високим / дуже високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), які не досягли рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого для лікування дорослих Національною освітньою програмою США з питань холестерину (NCEP АТР ІІІ), а саме <2,6 ммоль/л для осіб із високим / дуже високим ризиком без атеросклерозу та <1,8 ммоль/л для пацієнтів із дуже високим ризиком, які страждають на атеросклероз судин. Додатково порівнювали ефективності терапевтичних підходів щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ залежно від стартової дози розувастатину; досягнення рекомендованого згідно з NCEP АТР ІІІ вмісту ХС ЛПНЩ (<1,8 або <2,6 ммоль/л); зміни відносно з вихідним значенням рівня інших ліпідів; а також оцінювання безпеки терапії. За дизайном дослідження, 197 (44,8%) пацієнтів отримували розувастатин у відкритому режимі в дозі 5 мг/добу, 243 (55,2%) пацієнти – у дозі 10 мг/добу протягом 4-5 тижнів вступного періоду. Надалі осіб, які приймали розувастатин (5 мг) упродовж вступного періоду (когорта I), рандомізували на дві групи: учасники першої продовжували приймати по 5 мг розувастатину і додатково – по 10 мг езетимібу; другої – проводили титрацію стартової дози розувастатину до 10 мг. Пацієнтів, які приймали розувастатин (10 мг) упродовж вступного періоду (когорта II), теж рандомізували на дві групи: учасники першої продовжували приймати по 10 мг розувастатину і додатково – по 10 мг езетимібу; другої – проводили титрацію стартової дози розувастатину до 20 мг. Додавання езетимібу

(по 10 мг) до стартової дози розувастатину допомогло досягти суттєвішого зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж підвищення дози розувастатину як серед усіх пацієнтів (первинна кінцева точка), так і окремо в когортах (вторинна кінцева точка). Значно більшість пацієнтів із високим / дуже високим ризиком ІХС без атеросклерозу судин вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л та значно більшість пацієнтів із дуже високим ризиком ІХС та з атеросклерозом судин – досягти рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л у разі додавання до стартової дози розувастатину езетимібу (по 10 мг), ніж за титрації дози розувастатину в бік збільшення (рис. 1).

Результати аналізу об'єднаних даних засвідчили, що додавання 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину сприяло суттєвішому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з титруванням доз розувастатину в пацієнтів обох когорт (-21% проти -5,7% відповідно). Учасники обох когорт досягли значнішого зменшення рівня ТГ у групах комбінованої терапії (розувастатин+езетиміб), ніж у групах титрування доз розувастатину (-6,3 проти -3,2% відповідно). Рівні загального ХС, ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну В суттєвіше знизилися в учасників груп комбінованої терапії (розувастатин + езетиміб) порівняно з тими, хто отримував подвоєні дози розувастатину (табл. 1).

Терапевтичний ефект езетимібу при його додаванні до стабільної дози (5 або 10 мг) розувастатину порівняно зі збільшенням дози розувастатину зберігався незалежно від віку, статі, раси, ризиків пацієнтів, вихідних рівнів ХС ЛПНЩ і ТГ, наявності в них метаболічного синдрому / ЦД. За результатами дослідження АСТЕ, зниження показників вмісту ХС ЛПНЩ та досягнення цільового рівня цих показників було суттєвішим за комбінованої терапії розувастатином та езетимібом (додаванні 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину), ніж при збільшенні дози розувастатину вдвічі. Додавання езетимібу до розувастатину допомогло знизити рівень ХС ЛПНЩ на 21%, тоді як подвоєння стартової дози розувастатину – лише на 6%. Зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігалось незалежно від віку пацієнтів, статі, расової належності, ризиків, вихідних показників ХС ЛПНЩ і ТГ, наявності метаболічного синдрому / ЦД. Профілі безпеки та переносимості в АСТЕ були зрівняними для всіх варіантів лікування та відповідали описаним раніше для аналогічних за тривалістю курсів езетимібу та розувастатину. Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийманням препаратів, не виявлено, а частота реакцій із боку печінки, м'язів, шлунково-кишкового

тракту та шкіри була низькою та не відрізнялася від такої в інших дослідженнях комбінації езетимібу зі статинами (Ваєс et al., 2011).

Доведено, що комбінація езетимібу зі статинами значно знижує рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (Murphy et al., 2016). Комбінування езетимібу та статинів допомагає значно зменшити розмір коронарної бляшки порівняно з монотерапією статинами (Ueda et al., 2017).

Результати метааналізу даних 20 досліджень ефективності езетимібу щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ засвідчили, що комбінована терапія езетимібом зі статинами сприяла істотнішому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією статинами (середня різниця [ЗСР]=-1,01; 95% довірчий інтервал [ДІ] від -0,465 до -0,259; p=0,0001) після 6-12 міс. лікування (або на момент часу, найближчий до 6-12 міс.).

За даними аналізу підгруп, комбіноване втручання порівняно з контрольною групою було ефективнішим щодо зменшення розміру фіброзно-жирових бляшок (зважаючи на середню різниця [ЗСР]=-1,01; 95% ДІ від -3,6 до 1,6; p=0,003), об'єму некротичного ядра (ЗСР=-5,41; 95% ДІ від -13,3 до 2,5; p=0,35), а також зміни об'єму щільної кальцифікації (ЗСР=-1,14; 95% ДІ від -1,4 до -0,8; p=0,62). Отже, додавання езетимібу до терапії статинами сприяє значущому поліпшенню зниження рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією статинами (Оміді et al., 2023).

Метою багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження з паралельними групами ROSETTA-Stroke (Rosuvastatin plus Ezetimibe Treatment for Target LDL-C Achievement), проведеного в 13 центрах Південної Кореї за участю 530 пацієнтів, було порівняння ефективності комбінації розувастатину (10 мг) / езетимібу (10 мг) і розувастатину (20 мг) для досягнення цільового показника рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із нещодавнім ішемічним інсультом атеросклеротичного походження (або супутніми атеросклеротичними СС захворюваннями) (Hong et al., 2023). Основні результати дослідження представлено в таблиці 2.

За даними оцінювання безпеки, не виявлено суттєвих відмінностей між групами комбінованої терапії розувастатином (10 мг) / езетимібом (10 мг) і монотерапії розувастатином (20 мг) за частотою будь-яких побічних ефектів (36,9 проти 36,9%; p=0,9969) та серйозних побічних ефектів (7,5 проти 7,7%; p=0,9244) (Hong et al., 2023). Результати дослідження ROSETTA-Stroke підтвердили, що комбінована терапія розувастатином та езетимібом є ефективнішою, ніж монотерапія розувастатином для інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт і розпочали гіполіпемічну терапію. На кожні 100 пацієнтів, які отримували розувастатин (10 мг) плюс езетиміб (10 мг) раз на добу, майже 73 досягли зниження рівня холестерину ЛПНЩ на ≥50%, а близько 80 мали рівень ХС ЛПНЩ <1,81 ммоль/л через 90 днів (Hong et al., 2023).

Метою рандомізованого обсерваційного дослідження RACING було порівняння ефективності та безпеки високоінтенсивної монотерапії розувастатином та комбінованої терапії (розувастатин / езетиміб) для пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ, яким був імплантований стент із медикаметозним покриттям (n=72 050). Зокрема, 10 794 пацієнти отримували комбіновану терапію (розувастатин 10 мг плюс езетимібом 10 мг), 61 256 пацієнтів – монотерапію розувастатином (20 мг). Первинною кінцевою точкою була комбінована частота СС смерті, ІМ, ревакція коронарної артерії, госпіталізації для лікування серцевої недостатності та нефатального інсульту

Таблиця 2. Основні результати дослідження ROSETTA-Stroke

Основні результати	Розувастатин (10 мг) / езетиміб (10 мг) (n=273)	Розувастатин (20 мг) (n=257)	Відношення шансів (95% довірчий інтервал)	Значення p
Первинний				
Зниження ХС ЛПНЩ ≥50%	198 (72,5%)	148 (57,6%)	1,94 (1,352-2,795)	0,0003
Вторинні				
ХС ЛПНЩ <1,81 ммоль/л	219 (80,2%)	168 (65,4%)	2,148 (1,450-3,184)	0,0001
Зниження ХС ЛПНЩ ≥50% або ХС ЛПНЩ <1,81 мг/дл	230 (84,2%)	188 (73,2%)	1,963 (1,281-3,008)	0,0018
Абсолютне зниження ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	1,88±0,957	1,673±0,908		0,0111
Відносне зниження ХС ЛПНЩ (%)	53,9±21,1	47,9±20,5		0,0010
Основні судинні події	1 (0,4%)	9 (3,5%)	0,101 (0,013-0,805)	0,0091

Адаптовано за K.S. Hong et al. Moderate-intensity rosuvastatin plus ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin for target low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with recent ischemic stroke: a randomized controlled trial. J Stroke. 2023 May. Vol. 25, № 2. P. 242-250.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 10

впродовж 3-річного періоду спостереження. Комбінована гіполіпемічна терапія була пов'язана з меншою частотою первинної кінцевої точки (11,6 проти 15,2% для групи монотерапії; відношення ризиків [ВР] 0,75; 95% ДІ 0,70-0,79; $p < 0,001$) (рис. 2).

Порівняно з монотерапією статинами високої інтенсивності, комбінована гіполіпемічна терапія була пов'язана з меншою кількістю припинень лікування (6,5 проти 7,6%; ВР 0,85; 95% ДІ 0,78-0,94; $p < 0,001$) і меншою частотою нових випадків ЦД (7,7 проти 9,6%; ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,88; $p < 0,001$). Комбінована ліпідознижувальна терапія розувастатином та езетимібом асоціювалася зі сприятливими клінічними результатами та дотриманням режиму лікування пацієнтів з імплантованим стентом із медикаментозним покриттям (Lee et al., 2023).

Терапевтичний підхід із застосуванням комбінованих препаратів

Застосування препаратів, що являють собою комбінацію діючих речовин, часто є лікуванням першої лінії для ефективного та безпечного фармакологічного контролю ризику ССЗ та цереброваскулярних захворювань. Поєднуючи в одній лікарській формі дві діючі речовини з різними механізмами дії, можна досягати цільових рівнів ХС ЛПНЩ, уникаючи максимальних доз кожного з компонентів окремо. Це допомагає зменшити частоту дозозалежних побічних ефектів. Стратегія зниження рівня ХС ЛПНЩ комбінацією статинів та езетимібу сприяє поліпшенню клінічних результатів пацієнтів із високим ризиком атеросклерозу та підвищує прихильність до медикаментозної терапії. Спрощення схеми лікування завдяки зменшенню

кількості препаратів підвищує прихильність до лікування. Метою дослідження, виконаного в умовах реальної клінічної практики в Італії, було вивчити зміни комплаєнсу пацієнтів, які отримували комбіновану терапію розувастатином та езетимібом як двома окремими препаратами, а згодом перейшли на приймання їх комбінації. Прихильність оцінювали як частку днів, у які пацієнти приймали медикаментозну терапію, протягом 12 міс. до і після переведення з окремих препаратів на їх комбінацію. Аналіз налічував дані 1219 пацієнтів (61,1% чоловіків, середній вік $66,2 \pm 10,4$ року). Серед них 83,3% мали ССЗ; 26,4% – ЦД; 16,2% – ССЗ і ЦД. За даними дослідження, значно вища частка пацієнтів повністю дотримувалася приймання комбінованого препарату порівняно із застосуванням окремих препаратів (75,2 проти 51,8%; $p < 0,001$) (рис. 3) (Zambon et al., 2023). Частки пацієнтів, які не повністю дотримувалися лікування, і тих, хто його не дотримувався, були нижчими за приймання комбінованого препарату, ніж за поєднання окремих препаратів (16,4 проти 37,4% [$p < 0,001$] і 8,4 проти 10,7% [$p < 0,05$] відповідно). Дослідники дійшли висновку, що перехід від терапії кількома таблетками до приймання лікарської форми у вигляді комбінованого препарату може мати позитивний вплив на рівень прихильності до гіполіпемічних препаратів (Zambon et al., 2023). Тому перспективним є застосування препаратів, що містять дві діючі речовини, наприклад статин (розувастатин) та езетиміб, і виготовлені за новітньою технологією «дуопіл».

Застосування комбінованої терапії з фіксованими дозами за допомогою твердих капсул

Нині у фармації широко застосовують технології, які дають змогу створювати удосконалені форми лікарських препаратів.

Такою є технологія «дуопіл»: застосування двох окремих таблеток, кожна з яких створена за своєю технологією, в одній капсулі. У тверді капсули можна вмішувати порошки, гранули, міні- / мікротаблетки або менші капсули – у більшу. Ці комбінації можуть містити кілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), щоб уникнути проблем несумісності, пов'язаних із певними препаратами. Меншу капсулу можна інкапсулювати в більшу, що дасть можливість ефективно розділити дві речовини та зберегти їх синергетичний ефект. У такий спосіб вдається вирішити не тільки питання несумісності, але й утворення домішок через взаємодію АФІ, оскільки між препаратами немає контакту. Залежно від вимог до рецептури, дві або більше активні речовини можна комбінувати у формі пелет, мікротаблеток або порошків. Ця комбінація надає пацієнтам можливість приймати препарат раз на добу, що сприяє поліпшенню прихильності до лікування. Ще одна перевага полягає в тому, що можна досягти комбінації різних параметрів профілю вивільнення (один препарат може бути у формі з негайним вивільненням, а інший – із модифікованим або кожен у складі комбінації може бути розроблений для вивільнення в різних ділянках шлунково-кишкового тракту). Це може бути досягнуто завдяки використанню декількох таблеток із різними покриттями для забезпечення кількох профілів вивільнення препарату. Використання міні- або мікротаблеток забезпечує вищу точність щодо варіації маси діючої речовини, а також можливостей досягнення різних профілів її вивільнення (Diez et al., 2019; Bhat and Solanki, 2021). У межах дослідження J.L. Katzmann et al. (2022) за участю 311 242 пацієнтів із дуже високим СС ризиком застосування комбінованих препаратів (статин+езетиміб) сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 28,4% ($1,03 \pm 1,01$ ммоль/л), тоді як за приймання статинів та езетимібу у формах окремих таблеток ці показники становили лише 19,4% ($0,71 \pm 0,87$ ммоль/л); $p < 0,0001$.

Настанови щодо комбінованої терапії розувастатином / езетимібом

Лікування пацієнтів із дисліпемією є актуальною проблемою для лікарів різних спеціальностей. Провідні світові експерти профільних установ шукають шляхи її розв'язання та розробляють відповідні клінічні настанови і рекомендації. Дослідники зауважують на необхідності створення універсальної настанови щодо лікування дисліпемії, керівні принципи якої полегшать цей процес. За наявними на даний момент настановами, статини, зокрема розувастатин, є засобом медикаментозної терапії першої лінії для первинної профілактики ССЗ. Щодо комбінованої терапії розувастатином / езетимібом, то вона рекомендована як помірно інтенсивна (розувастатин 5-10 мг / езетиміб 10 мг; розувастатин 20 мг / езетиміб 10 мг) та високоінтенсивна терапія (розувастатин 10 мг / езетиміб 10 мг; розувастатин 20-40 мг / езетиміб 10 мг) у настанові Польської асоціації з вивчення ліпідів / Колегії сімейних лікарів Польщі / Польського товариства сімейної медицини (PoLA/CFPiP/PCS, 2016) (Bapach et al., 2016). Відповідно до настанов ACC/АНА (2018), для вторинної профілактики рекомендовано максимально переносиму терапію статинами. Також слід розглянути додаткове застосування езетимібу, якщо рівень ХС ЛПНЩ не знижується до цільового рівня – 1,81 ммоль/л. Пацієнти з тяжкою первинною гіперхолестеринемією, у яких рівень ХС ЛПНЩ $> 4,91$ ммоль/л, потребують максимально переносимої терапії статинами. Якщо рівень ХС ЛПНЩ не знижується щонайменше на 50% і лишається $> 2,59$ ммоль/л, рекомендовано додатково призначити езетиміб (Grundy et al., 2018). У настанові ESC/EAS (2019) зазначено, що інтенсифікація терапії статинами завдяки додаванню езетимібу може допомогти досягненню цільових рівнів ХС ЛПНЩ у 67% пацієнтів (Mach et al., 2020).

Висновки

Отже, на відміну від поєднання двох діючих речовин в одній таблетці, форма застосування комбінованої терапії з фіксованою дозою за допомогою твердих капсул допомагає відокремити діючі речовини та запобігти їх взаємодії. До того ж кожна з таблеток містить оптимально підібрані додаткові речовини. Застосування цієї форми дає змогу зберегти фармакокінетику та біодоступність, притаманні кожній із діючих речовин.

Приймання комбінованої терапії розувастатином (10 мг) / езетимібом (10 мг) допомагає досягти ефективного зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дисліпемією. Відносно низькі дози двох компонентів зумовлюють сприятливий профіль безпеки при застосуванні такої комбінації. Стратегія поєднання двох діючих речовин (розувастатину та езетимібу) в одній капсулі забезпечує належне дотримання схеми лікування.

Сьогодні на фармринку України доступний комбінований препарат **Розуліп® Плюс**, кожна капсула якого містить 10 або 20 мг розувастатину і 10 мг езетимібу. Це робить можливим індивідуально підбирати відповідну дозу та ефективно контролювати рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із різним ризиком ССЗ та цереброваскулярними захворюваннями.




Підготувала **Наталія Купко**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

-  Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*
-  У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*
-  Додавання езетимібу до терапії статинами знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523-530. ** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. АНА, 2014.

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін.*** Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01.***Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпущається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів після інсульту: діагностика та невідкладна терапія

Інсульт – це порушення кровообігу в головному мозку, викликане закупорюванням або розривом судин. Нестача кисню та глюкози призводить до смерті клітин мозку й порушення моторних функцій, мовлення чи пам'яті. Значна кількість осіб, які перенесли інсульт, частково або повністю втрачають можливість мати повноцінне життя. Летальність серед таких пацієнтів є дуже високою. Якісна медична допомога хворим після інсульту лишається вкрай важливою. Робоча група з інсульту, до складу якої увійшли представники Шотландської міжвузівської мережі з розробки методичних настанов (SIGN, 2023) та Ірландської національної клінічної програми з інсульту (INCPS, 2023), підготувала оновлені клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів з інсультом. Документ акредитований Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) та є частковим оновленням видання 2016 р. Мета цих настанов – поліпшити якість надання медичної допомоги всім дорослим, які перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку (ТІА) або субарахноїдальний крововилив (САК). Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень розділу, присвяченого діагностиці й невідкладному лікуванню хворих протягом перших днів після інсульту чи ТІА для досягнення клінічної стабільності та запобігання розвитку ускладнень.

Надання медичної допомоги на догоспітальному етапі

У більшості осіб, які перенесли гострий інсульт (95%), перші симптоми виникають до потрапляння у лікарню. Дуже важливо, щоб громадські та медичні працівники вмели розпізнати інсульт якомога раніше для надання вчасної екстреної допомоги. Зокрема, догоспітальні медичні заходи можуть скоротити загальний час лікування і поліпшити шанси пацієнта відповісти на невідкладну терапію.

Пацієнтів із раптовими вогнищевими неврологічними симптомами, оглянутих лікарями швидкої допомоги, слід обстежити на наявність гіпоглікемії (вимірювання рівня глюкози у капілярній крові) та інсульту або ТІА (за допомогою валідованих інструментів скринінгу). Тест FAST (Face Arm Speech Test – обличчя-рука-мовлення-тест) є оптимальним для виявлення пацієнтів із симптомами інсульту. Втім, в осіб з ознаками, наприклад, раптового порушення зору чи латералізованої мозочкової дисфункції інсульт буває важко запідозрити.

Такій категорії пацієнтів потрібні додаткові обстеження, перш ніж використовувати для оцінювання їхнього стану інші інструменти, як-от шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) та шкала для ранньої діагностики інсульту у відділенні екстреної допомоги (ROSIER) (Harbison et al., 2003; Working Party consensus, 2016).

Хворим зі збереженими неврологічними симптомами та підтвердженим інсультом / ТІА важливо якнайшвидше надати відповідну екстрену допомогу за гострого інсульту. Пацієнти з негативним результатом скринінгу, щодо яких усе ще є підозра на інсульт, мають отримувати терапію, як за інсульту, доки діагноз не виключений відповідним лікарем-фахівцем (Working Party consensus, 2016).

У разі надання догоспітальної допомоги особам із підозрою на інсульт слід максимально скоротити час від виклику швидкої до прибуття до лікарні. Пацієнтам із підозрюваним інсультом, що входять до групи ризику через стан дихальних шляхів, слід забезпечити належне лікування за допомогою аспірації, позиціонування та додаткових засобів для підтримання прохідності дихальних шляхів (Working Party consensus, 2016).

Крім того, пацієнтів із залишковими неврологічними симптомами або ознаками слід перевірити на наявність дисфагії (Working Party consensus, 2016). **Особам з підозрою на ТІА мають негайно прийняти ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 300 мг і впродовж доби пройти відповідне обстеження** (Lavalley et al., 2007; Rothwell et al., 2016). Пацієнти з підозрою на інсульт або ТІА мають перебувати під наглядом щодо фібриляції передсердь та інших аритмій (Working Party consensus, 2016).

Лікування пацієнтів із ТІА й малим інсультом

Діагностика

Будь-яка особа з гострим неврологічним синдромом, що повністю минув, потребує термінового огляду фахівця, щоб встановити діагноз і визначити, чи є причина його розвитку судинною. **Пацієнтам із гострими вогнищевими неврологічними симптомами, які цілком зникають протягом доби після початку (тобто є підозра на ТІА), слід негайно призначити АСК у дозі 300 мг, якщо немає протипоказань, і терміново скерувати на відповідне обстеження** (Rothwell et al., 2016; Guideline Development Group consensus, 2023).

Клініцистам не варто застосовувати такі інструменти оцінювання, як шкала ABCD2 (вік, артеріальний тиск,

клінічні особливості, тривалість симптомів і наявність цукрового діабету в анамнезі) для стратифікації ризику ТІА або визначення подальших варіантів лікування (Amarengo et al., 2012; Ildstad et al., 2021).

За наявними даними, ризик інсульту на 2-й день після підтвердженої ТІА становить 2-4,1%, а на 7-й – 3,9-6,5%. Тому особи з підозрюваною ТІА мають терміново пройти повну діагностику без подальшої стратифікації ризику (Giles and Rothwell, 2007).

Пацієнти з підозрою на ТІА, яка трапилася понад тиждень тому, мають бути обстежені лікарем-фахівцем з інсульту якнайшвидше протягом семи днів (Giles and Rothwell, 2007). Особам із підозрюваною ТІА та їхнім родичам / опікунам слід надати інформацію щодо розпізнавання симптомів інсульту та заходів, яких слід вживати у разі їх появи (Working Party consensus, 2016).

Крім того, пацієнтів із підозрою на ТІА слід обстежити, перш ніж прийняти рішення щодо виконання візуалізації головного мозку. Винятками є випадки, коли хворі приймають антикоагулянт або мають порушення згортання крові, коли необхідно терміново виконати комп'ютерну томографію (КТ) без контрастного посилення (Wardlaw et al., 2014; NICE, 2022).

Для осіб із підозрою на ТІА магнітно-резонансна томографія (МРТ) є основним методом візуалізації головного мозку для виявлення наявності та/або поширення ішемії мозку. Для пацієнтів із підозрюваною ТІА, у яких не можна виконати візуалізацію головного мозку впродовж семи днів після появи симптомів, МРТ із використанням імпульсної послідовності SWI (що дає змогу отримати зображення, зважені за неоднорідністю магнітного поля) або T2*-зваженого зображення являє собою оптимальний спосіб виключення кровотечі (Wardlaw et al., 2014; NICE, 2022).

Фармакотерапія та судинна профілактика

Пацієнти з короткочасними симптомами внаслідок підтвердженого цереброваскулярного захворювання мають високий ризик виникнення подальших судинних подій. Він є найвищим упродовж перших кількох днів, тож таким хворим необхідно надати невідкладне лікування.

Пацієнтам із підтвердженим малим ішемічним інсультом або ТІА слід призначити лікування у межах вторинної профілактики, що передбачає:

- Модифікацію способу життя (зокрема, відмова від куріння та вживання алкоголю, здорове харчування, фізичні вправи).
- Антиагрегантну або антикоагулянтну терапію.
- Високоінтенсивне лікування статинами.
- Гіпотензивну терапію тiazидоподібними діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів тривалої дії або інгібіторами ангіотензинперетворювального фермента (Rothwell et al., 2007; NICE, 2023).

Крім того, хворим після перенесеної ТІА або малого ішемічного інсульту доцільно застосовувати антитромбоцитарну терапію за відсутності протипоказань або високого ризику кровотечі. Необхідно якнайшвидше розглянути застосування таких режимів лікування:

1. Упродовж доби після ТІА або малого ішемічного інсульту за низького ризику кровотечі слід призначити подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ):
 - Клопідогрель (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу)+АСК (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу протягом 21 дня) із подальшою монотерапією клопідогрелем у дозі 75 мг/добу або

- Тікагрелор (початкова доза – 180 мг, потім 90 мг двічі на день)+АСК (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу впродовж 30 днів) із подальшою монотерапією тікагрелором у дозі 90 мг двічі на день або клопідогрелем по 75 мг/добу.

2. Пацієнтам із ТІА або малим ішемічним інсультом, яким не підходить ПАТТ, варто призначити навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг із подальшим переходом до 75 мг/добу.

3. Слід розглянути інгібітор протонної помпи для одночасного застосування із ПАТТ, щоб знизити ризик шлунково-кишкової кровотечі.

4. У хворих із рецидивом ТІА або інсульту під час приймання клопідогрелю необхідно враховувати резистентність до даного препарату (Wang et al., 2021; Johnston et al., 2020).

Наведені вище тези підтверджені даними останніх досліджень. Так, у випробуванні CHANCE застосування ПАТТ, яку було розпочато протягом 24 год після розвитку епізоду, сприяло значущому зниженню частоти ішемічного інсульту в пацієнтів із ТІА або малим ішемічним інсультом: до 8,2% (АСК+клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг) порівняно з 11,7% у групі АСК (Wang et al., 2013). Своєю чергою, у дослідженні POINT ПАТТ, застосована впродовж 12 год після початку події, сприяла суттєвому зменшенню кількості випадків ішемічного інсульту: із 6,5 до 5% в осіб із ТІА або малим ішемічним інсультом, які отримували АСК чи АСК+клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг відповідно (Johnston et al., 2018).

Результати дослідження THALES підтвердили значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала інсульт і смерть, у пацієнтів із ТІА високого ризику або малим ішемічним інсультом: до 5,5% у тих, хто впродовж доби почав приймати АСК+тікагрелор у навантажувальній дозі 180 мг порівняно із 6,6% у групі лікування АСК (Johnston et al., 2020).

Значна частка хворих після ТІА та інсульту має резистентність до клопідогрелю (Pan et al., 2017). Це пов'язано з генетичним поліморфізмом алеля гена CYP2C19, що спричиняє втрату функції ферменту та зниження чутливості до препаратів. У підгрупі пацієнтів із цією особливістю в межах дослідження CHANCE-2 ризик ішемічного інсульту був значно знижений і становив 7,6% у групі терапії клопідогрелем (90 днів)+АСК (21 день) та 6% – у хворих, що приймали тікагрелор (90 днів)+АСК (21 день) (Wang et al., 2021).

Пацієнтам із ТІА або ішемічним інсультом слід негайно розпочати високоінтенсивну статинотерапію: наприклад, аторвастатином у дозі 20-80 мг/добу (Rothwell et al., 2007; NICE, 2023).

Своєю чергою, пацієнтам із неінвалідизувальним ішемічним інсультом або ТІА та фібриляцією передсердь доцільно призначити антикоагулянт швидкої дії, шойно буде виключено внутрішньочерепну кровотечу (якщо немає інших протипоказань) (Working party consensus, 2016).

Варто додати, що хворим із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, які є кандидатами на каротидне втручання, слід виконати візуалізацію сонних мозкових артерій упродовж доби після висновку фахівця. Ця процедура передбачає дуплексне ультразвукове дослідження сонної артерії, КТ- або МРТ-ангіографію (Guideline Development Group consensus, 2023).

Пацієнтів із ТІА або гострим неінвалідизувальним ішемічним інсультом зі стабільною неврологічною симптоматикою, які мають симптоматичний виразний каротидний стеноз 50-99%, слід:

- Обстежити та скерувати для виконання каротидної ендартеректомії, яку необхідно здійснити якнайшвидше протягом семи днів після появи симптомів.
- Отримати оптимальне фармакологічне лікування: антитромбоцитарну терапію, препарати для контролю артеріального тиску (АТ) та зниження рівня холестерину, зокрема із застосуванням дієти, а також рекомендації щодо способу життя, наприклад припинення куріння (Working party consensus, 2016; NICE, 2023).

Продовження на наст. стор.

Ефективність терапії сертраліном для функціонального відновлення після гострого ішемічного інсульту

Як відомо, селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) притаманні нейропротекторні та нейровідновлювальні ефекти. Метою дослідження I. Stuckart et al., результати якого опубліковано в статті «Sertraline for functional recovery after acute ischemic stroke: a prospective observational study» видання Front Neurol (2021 Oct 5; 12: 734170), було вивчення ефективності сертраліну. Для нього характерні менш серйозні побічні ефекти та стабільніша фармакокінетика, ніж для класичних СІЗЗС, за поліпшення функціонального відновлення у пацієнтів після гострого ішемічного інсульту (ГІ) із порушеннями моторики. Пропонуємо до вашої уваги огляд цієї статті.

Найчастішою причиною набутої інвалідності в дорослому віці є інсульт (Virani et al., 2020). Останніми роками невідкладне лікування інсульту значно вдосконалено завдяки терапевтичним досягненням, проте лише для кількох препаратів отримано багатообіцяльні клінічні результати щодо нейропротекції (Zhao et al., 2020; Goyal et al., 2016; Chamorro et al., 2021). Вважається, що СІЗЗС мають як нейропротекторний, так і нейровідновлювальний ефекти, які сприяють функціональному відновленню після інсульту через модуляцію асоційованого з ішемією гіперзбудження, постінсультного запалення та нейрогенезу гіпокампа (Chollet et al., 2011; Siepmann et al., 2015). Крім того, СІЗЗС можуть посилювати церебральний кровотік і протидіяти розвитку ядра інфаркту (Siepmann et al., 2015; Elzib et al., 2015; Guirado et al., 2016). Дані дослідження на тваринних моделях також підтвердили, що СІЗЗС стимулюють гіпокампальну експресію нейротрофінів, зокрема нейротрофічного фактора головного мозку – важливого медіатора церебральної пластичності та нейрогенезу (Siepmann et al., 2015; Elzib et al., 2015; Liu et al., 2017; Kraus et al., 2017).

У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) ефективності флуоксетину для відновлення рухової активності після ГІ (FLAME), результати якого було опубліковано 2011 р., вивчали вплив флуоксетину на показники рухової функції. Через 90 днів у пацієнтів, які отримували флуоксетин, спостерігалось зменшення ознак моторних порушень і поліпшення загальних результатів щодо функціонування порівняно з тими, хто приймав плацебо (Chollet et al., 2015). Водночас за даними трьох масштабних багатоцентрових РКД було зроблено висновок, що одноразове щоденне застосування флуоксетину протягом 6 міс. не чинить сприятливого впливу на функціонування пацієнтів після ГІ (Dennis et al., 2019; Hankey et al., 2020; Lundström et al., 2020). Проте попередні клінічні дослідження переважно зосереджувались на використанні флуоксетину, попри наобнадійливі результати доклінічних досліджень інших СІЗЗС (Legg et al., 2019). Втім, питання про доцільність застосування флуоксетину в пацієнтів із ГІ досі лишається дискусійним. З одного боку, флуоксетину притаманний вищий потенціал взаємодії з ізоферментною системою цитохрому Р450 порівняно з іншими СІЗЗС, що пов'язано з високим ризиком несприятливих ефектів, особливо в осіб похилого віку та пацієнтів із поліпрагмацією (Nemeryck and Velpaire, 2002). А з іншого боку, вказаний препарат є єдиним СІЗЗС, який вважається непридатним для пацієнтів літнього віку (Holt et al., 2020). Крім того, флуоксетин, судячи з усього, поступається іншим СІЗЗС щодо ефективності лікування депресії, яка розвивається майже в третині всіх пацієнтів після інсульту і її наявність пов'язана з несприятливим результатом незалежно від тяжкості інсульту та ступеня інвалідизації (Cirigliani et al., 2018; Towfighi et al., 2017; Hackett et al., 2014). Фармакотерапевтичні підходи з використанням антидепресантів (АД) продовжують відігравати важливу роль у профілактиці та лікуванні постінсультної депресії (ПІД) (Towfighi et al., 2017).

Мета дослідження – вивчити вплив сертраліну на функціональне відновлення і розвиток ПІД у пацієнтів із ГІ. Оскільки клінічні дані про потенційний вплив вказаного засобу на відновлення рухових функцій після ГІ обмежені, отримані результати можуть слугувати основою для оцінювання розміру вибірки, необхідного для РКД (Legg et al., 2019).

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження та учасники

До проспективного неінтервенційного спостережного дослідження залучали пацієнтів із ГІ з інсультного центру (закладу високоспеціалізованої медичної допомоги). Критеріями включення були: вік ≥ 18 років; підтверджений методом візуалізації діагноз ГІ із відповідним руховим дефіцитом (≥ 2 бали за пунктами щодо моторних функцій шкали оцінювання тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США [NIHSS]); призначення сертраліну після ГІ. До контрольної групи увійшли пацієнти, які не приймали сертралін. Показання до застосування сертраліну ґрунтувалися на даних рутинної клінічної практики: лікування пацієнтів із клінічно підозрюваною ПІД і високим ризиком її розвитку (наприклад, із тяжким руховим дефіцитом, функціональною залежністю, депресією в анамнезі). Остаточне рішення про призначення сертраліну приймали на розсуд невролога, який вів пацієнта з ГІ, і не залежало від специфічних процедур дослідження (тобто результатів застосування інструментів для оцінювання депресії). Критерії виключення: відсутність моторного дефіциту (або легкий моторний дефіцит), преморбідний показник за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) ≥ 2 бали або наявність супутніх захворювань, ймовірно пов'язаних з обмеженням участі в подальших тестах (як-от афазія або тяжка деменція [за короткою шкалою для оцінювання психічного стану [MMSE] < 10 балів]). Після госпіталізації пацієнтам призначали сертралін (50 мг/добу) та фізіотерапію. Учасники, які відповіли вищезазначеним критеріям включення до дослідження і яким сертралін не призначали з клінічних причин (немає показань, відмова пацієнта, медичні протипоказання), увійшли до контрольної групи.

Процедури дослідження

На початку дослідження реєстрували демографічні характеристики, інформацію про попередні супутні захворювання та приймання ліків і дані щодо інсульту (симптоми, етіологія, локалізація, гостра реперфузійна терапія). Оцінювали неврологічний і функціональний статус (показник за NIHSS, преморбідний показник за mRS), симптоми депресії (за шкалою депресії Бека [BDI]) і нейрокогнітивні функції (за MMSE). На момент виписки фіксували оцінки за NIHSS та mRS. Через 3 міс. (90 ± 14 діб) проводили структуроване телефонне інтерв'ю для оцінювання первинного кінцевого результату дослідження (показник за mRS), під час якого ставили додаткові запитання щодо приймання сертраліну після виписки та дати й причини його припинення (по можливості). Також було задокументовано будь-які нові судинні події, які трапилися за цей час (інсульт, транзиторна ішемічна атака [ТІА] або інфаркт міокарда). Повторне оцінювання депресії виконували за допомогою BDI та опитувальника щодо здоров'я пацієнта (PHQ-9).

Критерії ефективності

Основним первинним результатом був сприятливий функціональний стан через 3 міс. (90 ± 14 днів), визначений як показник за mRS ≤ 2 бали. Вторинні результати охоплювали частоту будь-якої ПІД (як показник за BDI ≥ 10 балів або за PHQ-9 ≥ 10 балів) та вперше виявленої ПІД (як de novo підвищення показника за BDI ≥ 10 балів або за PHQ-9 ≥ 10 балів) через 3 міс. Крім того, через 3 міс. оцінювали результати безпеки

лікування (частоту повторних ішемічного або геморагічного інсультів, повторних ТІА, інфарктів міокарда та смертей).

Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення STATA (версія 12.1, StataCorp, College Station, TX). Непараметричні безперервні дані визначали за допомогою тесту Шапіро–Вілкс, які представлено у вигляді медіани (міжквартильний інтервал, IQR). Ранговий сумарний тест Вілкоксона використовували для міжгрупового порівняння показників. Критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний тест Фішера застосовували для порівняння таких характеристик АД, екстрена терапія інсульту, етіологія інсульту, депресія на початковому рівні хвороби та в період спостереження, безпека та результати щодо функціонування через 3 міс. в обох групах.

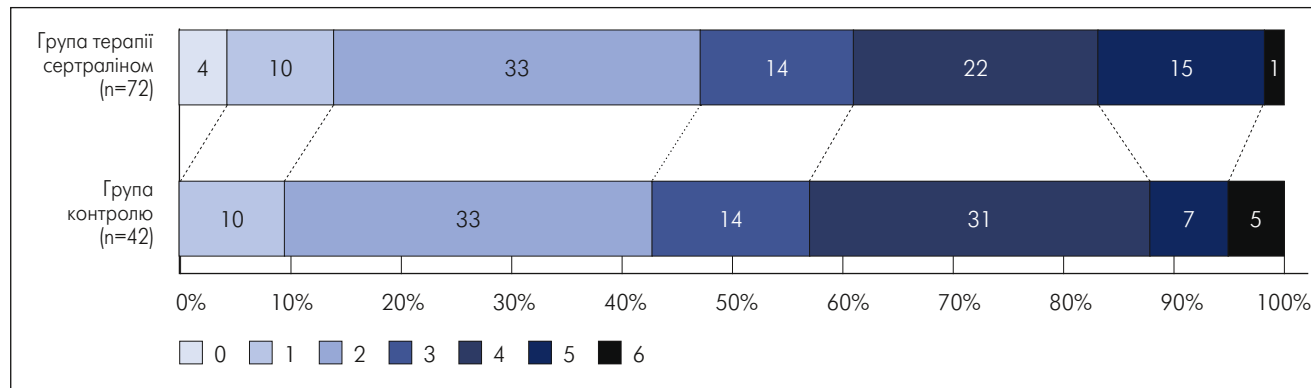
Тест Мак-Немара – для внутрішньогрупового порівняння відмінностей щодо сприятливого впливу на функціонування та наявності ПІД після виписки (під час подальшого спостереження). Скориговане відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), визначали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу сприятливого впливу сертраліну на функціонування та частоту ПІД через 3 міс.

Результати дослідження

У період від 13.03.2017 до 28.12.2018 серед пацієнтів із ГІ, які отримували лікування у відділенні неврології Університетської лікарні Дрездена, було відібрано 114, що відповідали критеріям дослідження та погодилися брати в ньому участь; 72 особи – група застосування сертраліну, 42 – контрольна група. Причинами вторинного виключення з дослідження були призначення флуоксетину ($n=1$), непідтверджений діагноз інсульту ($n=2$), відкликання згоди на участь у дослідженні ($n=5$). Вихідні характеристики добре збалансували між двома групами, за винятком показників за NIHSS (загального та щодо рухових функцій), які були вищими для групи приймання сертраліну порівняно з контрольною: 8 балів (IQR5-11) проти 5 балів (IQR4-7); $p=0,002$, і 4 бали (IQR2-7) проти 2 балів (IQR2-4); $p=0,001$, відповідно. Середній вік пацієнтів на початку дослідження становив 70,5 року (IQR58-79), 48 осіб (42,1%) були жіночої статі, усі учасники до ГІ були функціонально незалежними. Час між появою симптомів ГІ та першим прийманням сертраліну (50 мг) становив 4 доби (IQR3-7). Через симптоми депресії дозу сертраліну під час госпіталізації було змінено до 75 мг ($n=1$) або 100 мг ($n=5$). На момент включення в дослідження між групами не виявлено різниці щодо частоти симптомів депресії (показник за BDI ≥ 10 балів) (32/72 [44,4%] проти 15/42 [35,7%]; $p=0,936$).

Середня тривалість приймання сертраліну становила 82 дні (IQR64-90). Із 72 пацієнтів у групі застосування сертраліну 46 (63,9%) продовжували його приймати до телефонного інтерв'ю, тоді як 25 (34,7%) припинили приймання препарату передчасно; один пацієнт (1,4%) не зміг надати інформації щодо приймання ліків. Найчастішими причинами передчасного припинення терапії були побічні ефекти ($n=8$), зокрема зміни особистості ($n=3$), судом (1), гіпонатріємія ($n=1$), запаморочення ($n=1$) і когнітивні порушення ($n=1$), а також зміна препарату лікарем загальної практики ($n=5$) та неуточнені причини ($n=8$).

Показники за mRS через 3 міс. були доступними для всіх пацієнтів. Їхні середні значення були порівнянними в обох групах (3 бали [IQR2-4] проти 3 балів [IQR2-4]; $p=0,67$) (рисунк). Частота сприятливого впливу на функціонування також не відрізнялася між групою терапії сертраліном і контрольною групою (34/72 [47,2%] проти 18/42 [42,9%]; $p=0,65$). У групі лікування сертраліном порівняно з контрольною в більшій частці пацієнтів функціональний



Примітка. Значення в кожній кольоровій зоні відповідають частці (%) пацієнтів із відповідним показником за mRS.

Рис. Розподіл показників за шкалою mRS через 90 днів

Адаптовано за Stuckart I. et al. Sertraline for functional recovery after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Front Neurol.* 2021 Oct 5. Vol. 12: 734170.

стан поліпшився до сприятливого (за mRS ≤ 2 бали) у період подальшого спостереження після виписки (19/72 [26,4%] проти 5/42 [11,9%]; $p < 0,001$). Зокрема, після поправки на вік і початковий рівень показника за NIHSS дані багатофакторного регресійного аналізу засвідчили зв'язок між прийманням сертраліну та сприятливим впливом на функціонування через 3 міс. (ВШ 3,10; 95% ДІ 1,02-9,41; $p = 0,045$). Результати застосування моделі наведено в таблиці.

Зокрема, після додавання до моделі частоти ПІД (за BDI ≥ 10 балів) під час подальшого спостереження з'ясувалося, що наявність ПІД знижувала на 65% імовірність досягнення сприятливого результату щодо функціонування порівняно з пацієнтами без неї (ВШ 0,35; 95% ДІ 0,13-0,97; $p = 0,043$). У разі використання такої ретроспективної моделі терапія сертраліном все ще була пов'язана з тенденцією до поліпшення частоти функціонального відновлення порівняно з групою контролю (ВШ 3,06; 95% ДІ 0,99-9,49; $p = 0,052$).

Не виявлено відмінностей між двома групами щодо середнього показника за PHQ-9 (5 балів [IQR3-8] проти 6 балів [IQR3,5-10]; $p = 0,399$) або середнього показника за BDI (9 балів [IQR5-13] проти 10 балів [IQR5,5-15]; $p = 0,57$) через 3 міс. До того ж не було різниці між частотою депресії (показник за BDI ≥ 10 балів) через 3 міс. (26/53 [49,1%] проти 14/28 [50,0%] пацієнтів; $p = 0,643$). Також не було різниці між групами за врахування порогових значень показників за PHQ-9 ($p > 0,05$). У багатофакторному регресійному аналізі, скоригованому з урахуванням розподілу по групах, віку та вихідного рівня NIHSS, не виявлено зв'язку між прийманням сертраліну та наявністю ПІД через 3 міс., ані за PHQ-9 (ВШ 1,35; 95% ДІ 0,28-6,4; $p = 0,708$), ані за BDI (ВШ 0,99; 95% ДІ 0,37-2,61; $p = 0,980$).

Однак коли через 3 місяці враховували випадки вперше виявленої ПІД, їх не було підтверджено в групі терапії сертраліном, тоді як у контрольній групі мали п'ять таких випадків (за BDI), що відповідає зростанню частоти на 17,9% ($p = 0,004$).

Обговорення

За результатами неінтервенційного дослідження, ранній початок терапії сертраліном може сприяти функціональному відновленню у пацієнтів з ГП, що підтверджується показниками за mRS. Крім того, у групі приймання сертраліну через 3 міс. після ГП у меншій кількості пацієнтів розвинулася вперше виявлена депресія. Це свідчить про потенційну користь цього препарату для осіб з тяжким інсультом, які мають високий ризик розвитку ПІД.

На відміну від FOCUS, AFFINITY та EFFECTS, критерії відбору пацієнтів у цьому дослідженні були схожими на застосовувані у FLAME, яке налічувало лише осіб із ГП (Chollet et al., 2015; Dennis et al., 2019; Hankey et al., 2020; Lundström et al., 2020).

У доклінічних дослідженнях потенційні нейропротекторні та нейропластичні ефекти СИЗС, що сприяли відновленню після інсульту, загалом пояснювалися модифікацією патогенних механізмів (пов'язаного з ішемією гіперзбудження, запалення після гострої фази, посиленням мозкового кровотоку та експресії нейротрофічного фактора головного мозку, стимуляцією нейрогенезу в субпендимальній зоні та в зубчастій звивині гіпокампа) (Liu et al., 2017; Kraus et al., 2017; Elzib et al., 2019; Chamorro et al., 2021).

На думку I. Stuckart et al., залучення пацієнтів саме з ГП може забезпечити високу внутрішню валідність дослідження нейропротекторних ефектів СИЗС.

Абсолютної різниці між обома досліджуваними групами за результатами нескоригованого аналізу сприятливого впливу на функціональне відновлення через 3 міс. після ГП не виявлено. Проте автори зазначають, що значна частка пацієнтів групи контролю вже була функціонально незалежною на момент виписки, що залишало менший потенціал для поліпшення стану. Втім, з іншого боку, для понад чверті пацієнтів, які приймали сертралін, продемонстровано значуще поліпшення показника за mRS упродовж перших тижнів після виписки, попри серйозний дефіцит на вихідному рівні (про що свідчили як загальні, так і рухові показники за NIHSS). У контрольній групі таких ефектів не виявлено. Зважаючи на відмінності, за яких початкова тяжкість інсульту терапія сертраліном асоціювалася з більш ніж удвічі вищою ймовірністю досягнення відновлення функціонування через 3 міс., що узгоджується з результатами ретроспективного аналізу даних дослідження FLAME (показник за mRS0-2 бали) через 3 міс.: у 26% осіб групи терапії флуоксетином проти 9% контрольної групи) (Chollet et al., 2015).

Сертраліну може бути притаманний особливий вплив, зокрема, на моторні дефіцити, як раніше було запропоновано щодо флуоксетину (на підставі результатів FLAME), але дані досліджень FOCUS, AFFINITY та EFFECTS цього не підтвердили. Втім, середні показники за NIHSS учасників досліджень (FOCUS і AFFINITY – 6 балів, EFFECTS – 3 бали) засвідчили переважання легких інсультів на момент включення, особливо порівняно з пацієнтами в дослідженні FLAME (12,8 балів у групі флуоксетину).

I. Stuckart et al. зазначають, що учасники їхнього дослідження, як і FLAME, були функціонально незалежними на початковому рівні, тоді як до 8% пацієнтів у РКД ефективності флуоксетину страждали від функціональної залежності до інсульту (Chollet et al., 2015; Dennis et al., 2019; Hankey et al., 2020; Lundström et al., 2020). Отже, результати цих досліджень можуть бути обмежені недостатнім розмежуванням пацієнтів, потенційно чутливих до сприятливого ефекту СИЗС.

Відповідно до результатів експериментів на тваринних моделях, приймання сертраліну слід розпочинати якомога раніше після неврологічної події, щоб опосередкувати нейропротекторний ефект щодо церебральної гемодинаміки та перешкодити розвитку ішемічної напівтіні навколо інфарктного ядра (Acler et al., 2009; Shin et al., 2009; Elzib et al., 2019). У дослідженні I. Stuckart et al. пацієнти починали приймати сертралін у середньому через 4 доби (близько третини учасників – упродовж 3 діб) після ГП, що значно менше відповідного інтервалу в дослідженні FLAME (у середньому 8,9 доби) (Chollet et al., 2015). Крім того, у дослідженнях FOCUS, AFFINITY та EFFECTS інтервал до початку лікування був значно більшим (максимально 15 діб після ГП) (Dennis et al., 2019; Hankey et al., 2020; Lundström et al., 2020). Власне, ранній початок лікування СИЗС за гострої фази інсульту є доволі проблематичним. Як зазначають дослідники, СИЗС не слід застосовувати рутинно для сприяння відновленню після інсульту, і депресія наразі є єдиним показанням, яке виправдовує ранній початок терапії СИЗС у пацієнтів з інсультом (Legg et al., 2019; Towfighi et al., 2017).

Однак за гострої фази симптоми депресії можуть бути масковані неврологічним дефіцитом, що ускладнює її розпізнавання. Необхідність фази голодування



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 СИЗС 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.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



Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 16

у пацієнтів, які перенесли ГП, і дисфагія після нього також можуть затримати початок лікування СІЗС (Martino et al., 2005). Адже потенційні нейропротекторні ефекти СІЗС є першочерговими за ішемічного інсульту, I. Stuckart et al. акцентують, що в майбутніх дослідженнях необхідно забезпечити ранній початок їх застосування за гіпергострої фази інсульту, коли вразливість до необоротного ушкодження є найвищою. Третина пацієнтів припинили приймання сертраліну до закінчення 90-денного спостереження; більшість причин передчасного припинення не обов'язково були пов'язані з фармакологічними небажаними ефектами (за винятком епілептичного нападу та гіпонатріємії).

За даними літератури, переломи кісток, епілептичні напади та гіпонатріємія можуть траплятися у 4% пацієнтів, які отримували флуоксетин (Dennis et al., 2019; Hankey et al., 2020; Lundström et al., 2020).

Відповідних даних щодо приймання сертраліну пацієнтами з інсультом немає, проте подібні ризики можна припустити. Крім того, значна частина (>40%) пацієнтів у цьому дослідженні мали певні симптоми депресії на момент включення до дослідження (за BDI ≥ 10 балів), що могло мати вплив на результати щодо потенційного профілактичного ефекту сертраліну стосовно ПІД. Проте в численних дослідженнях описано як профілактичну дію певних СІЗС щодо ПІД, так і їхню ефективність для її лікування (Cipriani et al., 2018; Allida et al., 2020, Sun et al., 2017). Коли уперше виявлену депресію вважали випадковою змінною, з'ясувалося, що через 3 міс. після ГП вона спостерігалася в меншій кількості пацієнтів, які приймали сертралін, порівняно з контрольною групою. Подібні дані отримано для флуоксетину в дослідженнях FOCUS і EFFECTS (Dennis et al., 2019; Lundström et al., 2020).

Обмеженнями дослідження I. Stuckart et al. вважають те, що розподіл до груп не був випадковим, проте упередженість щодо відбору пацієнтів могла радше відхилити результати в бік хибнонегативних, оскільки частіше отримували сертралін пацієнти з тяжкими ГП

Змінна	Порівняння	ВШ (95% ДІ)	Значення p
Терапія сертраліном	Так проти ні	3,10 (1,02-9,41)	0,045
Вік	Збільшення на рік	0,88 (0,84-0,93)	<0,001
Показник за NIHSS на початковому рівні	Збільшення на бал	0,74 (0,63-0,86)	<0,001

Примітки: сприятливий результат щодо функціонування (за mRS ≤ 2 бали) є залежною змінною; змінні, додані до моделі, включали вік, показник за NIHSS на початку дослідження, призначення препаратів та екстрену терапію (останню вилучено з остаточної моделі за $p=0,596$); ПІД – постінсультна депресія; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; mRS – модифікована шкала Ренкіна; NIHSS – шкала оцінювання тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США.

Адаптовано за I. Stuckart et al. Sertraline for functional recovery after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Front Neurol.* 2021 Oct 5. Vol. 12: 734170.

(про що свідчать показники за NIHSS на вихідному рівні). Отже, сприятливий ефект сертраліну мав бути сильним, щоб стати очевидним у цьому дослідженні. Значна частка пацієнтів, які страждали від депресії будь-якого ступеня на момент початку дослідження, ускладнювала диференціацію між потенційно нейропротекторним ефектом сертраліну на відновлення після ГП та його природною антидепресивною дією, яка могла посилити мотивацію пацієнтів і сприяти співпраці під час реабілітації. Будь-які симптоми депресії на початку дослідження могли підвищити ймовірність ПІД і несприятливого результату щодо функціонування через 3 міс. (Towfighi et al., 2017). Проте однаковий розподіл симптомів депресії між групами міг мінімізувати це джерело упередженості. Зокрема, після внесення поправки щодо ПІД приймання сертраліну більше не асоціювалося зі сприятливим результатом щодо функціонування, тобто несприятливі ефекти ПІД могли переважити потенційно сприятливий вплив сертраліну на функціонування після ГП. На думку авторів, у майбутніх дослідженнях слід зосередити увагу на пацієнтах з інсультом, у яких на початку дослідження немає ознак депресії, щоб вивчити вплив раннього застосування сертраліну на відновлення після інсульту. Використання інструментів самооцінювання замість психіатричних інтерв'ю для діагностування депресії могло змінити достовірну частоту ПІД (Bovim et al., 2019).

Зрештою, отримані дані дають змогу зробити висновки лише щодо застосування сертраліну. Окрім флуоксетину, єдиного СІЗС, клінічну ефективність якого перевірено у масштабному РКД, щодо інших СІЗС (як-от циталопраму), також отримано обнадійливі результати щодо впливу на моторні функції у пацієнтів з інсультом. У майбутніх клінічних дослідженнях варто оцінити їхні нейропротекторні та нейровідновні ефекти (Savadi et al., 2017). Сильними аспектами дослідження I. Stuckart et al. вважають проспективний підхід, добре охарактеризовану досліджувану популяцію з моторними дефіцитами, пов'язаними з ГП, і повноту даних, отриманих під час подальшого спостереження щодо первинного кінцевого результату.

Висновки

Ранній початок приймання сертраліну був пов'язаний із тенденцією до поліпшення функціонального відновлення пацієнтів після гострого ішемічного інсульту та запобігання розвитку в цій популяції хворих постінсультної депресії. На думку авторів, попри те, що отримані дані обмежені характером спостережувального дослідження, вони можуть стати основою для проведення підтверджувального рандомізованого контрольного дослідження другої фази.

Підготувала **Наталія Купко**



Інформація

Новини МОЗ

Понад 71% комунальних закладів «первинки» надають послуги з психічного здоров'я

Натепер 878 із 1236 медичних закладів «первинки» комунальної власності підписали договір із Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на пакет послуг «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Безоплатні медичні послуги з охорони психічного здоров'я за згаданим пакетом українці можуть отримати у 67 приватних медзакладах (без фізичних осіб-підприємців [ФОП], які здійснюють медичну практику) та 45 із ФОП. Тож загалом нині пацієнти можуть звернутися до лікаря по допомогу щодо свого психічного стану до 990 медзакладів «первинки» за понад 3350 місцями надання медичної допомоги по всій Україні.

«Запит на психологічну підтримку зростає. І не лише в Україні. Це загальносвітовий тренд. У нашій країні ситуація ускладнюється наявною в суспільстві стигмою щодо психічних розладів. Часто це стає перешкодою для своєчасного звернення по допомогу. Люди соромляться про це говорити. Будь-кому, а тим паче людині, яка відчуває погіршення психоемоційного стану, найлегше звернутися до свого сімейного лікаря. Тому дуже важливо, що тепер базову психологічну підтримку можна отримати у сімейних лікарів в 71% комунальних закладів «первинки». Раджу всім не ігнорувати підказки організму: якщо ви відчуваєте відчай, тривожність, роздратованість, апатію, порушення сну, нав'язливі думки – звертайтеся до сімейного лікаря», – закликав міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

При цьому увага приділяється не лише можливості звернення щодо свого психічного стану до найдоступнішого зазвичай для людини фахівця – сімейного лікаря, терапевта чи педіатра – у будь-якому куточку країни, але і якості послуги. Для цього лікарі первинної ланки та медсестри проходять спеціальне навчання за сертифікованою програмою mhGAP. Так, уже 17 тис. лікарів «первинки» отримали сертифікати про проходження онлайн-курсу «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги із використанням керівництва mhGAP». Нині понад 8900 із них уже надають безоплатні послуги з психічного здоров'я українцям у законтракованих НСЗУ медзакладах.

Лідерами за кількістю комунальних медзакладів, що законтраковані НСЗУ для надання пацієнтам безоплатних послуг щодо охорони психічного здоров'я, є Дніпропетровська, Тернопільська та Чернівецька області – тут понад 91% медзакладів комунальної власності мають договір на пакет «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Сервіс на «первинці» очікувано виявився затребуваним – про це стверджують і керівники обласних військових адміністрацій. Як і передбачалось, ця послуга стала базовою в громадах і тепер завдяки цьому з'явля-

ються нові можливості надання підтримки з психічного здоров'я. Це приклад ефективної інтеграції цієї послуги на первинному рівні медичної допомоги в регіонах. І це частина стратегічної відповіді держави на збільшення запиту українців щодо отримання психологічної допомоги. Про це йшлося під час дев'ятого засідання Міжвідомчої координаційної ради з питань охорони психічного здоров'я та надання психологічної допомоги особам, які постраждали внаслідок збройної агресії РФ проти України.

Нині на Дніпропетровщині 86 медзакладів «первинки» можуть надавати медичну допомогу за пакетом «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Серед пріоритетів на 2024 рік окремо визначено роботу із соціалізації та психологічної підтримки ветеранів на робочому місці. А вже багато працівників великих підприємств області були мобілізовані і тепер, повертаючись додому та на свої робочі місця, потребують допомоги. На Вінниччині 42 медзаклади надають безоплатні послуги з охорони психічного здоров'я. Серед завдань регіону в цій сфері: підготовка 100% сімейних лікарів і медичних сестер за керівництвом mhGAP, створення центрів психічного здоров'я в кожному кластерному медзакладі, а також неформальних об'єднань психологів у кожній громаді та наявність мультидисциплінарних команд в усіх шести районах області.

Вчасною відповіддю на виклики війни стала й розробка та впровадження «Алгоритму надання психологічної допомоги та супроводу в кризових та екстрених ситуаціях», що став частиною пріоритетного проекту Міністерства внутрішніх справ України. За останні шість місяців психологічну допомогу отримали 1716 цивільних осіб, що постраждали від надзвичайних ситуацій, та 425 представників особового складу ЗСУ (загалом 2141 особа). У міністерстві вирішили розвинути систему та запровадити проект наставництва «Mental tutor». Під час засідання Міністерство оборони України розповіло про реалізацію свого пріоритетного проекту в межах Всеукраїнської програми психічного здоров'я. Діяльність міністерств та інших долучених відомств вийшла вже далеко за межі початкових пріоритетних проектів Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?», ініційованої першою леді України Оленою Зеленською. Це приклад того, як держава реагує на складні виклики трансформації, що доводиться наразі переживати всій нашій країні та українцям.

Довідка: супровід розробки та впровадження Всеукраїнської програми ментального здоров'я забезпечує Координаційний центр із психічного здоров'я Кабінету Міністрів України за експертного партнерства та підтримки Всесвітньої організації охорони здоров'я. Майданчиком для ухвалення рішень є Міжвідомча координаційна рада Кабінету Міністрів України.

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

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливками

Внутрішньомозковий кроволив (ВМК) визначають як гостру локальну кровотечу з кровоносних судин у паренхіму головного мозку. У США ВМК становлять приблизно 10% усіх випадків інсульту на рік та є серйозною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі. Серед інших форм гострого інсульту ВМК пов'язаний із мінімальною тенденцією до поліпшення стану або її відсутністю, а також із найвищим рівнем ранньої смертності. Тобто ВМК потребує запровадження нових методів лікування і поліпшення застосування наявних підходів у межах первинної та вторинної профілактики, невідкладної стаціонарної допомоги, реабілітації та відновлення після інсульту. Американська кардіологічна асоціація (АНА, 2022) разом з Американською асоціацією з вивчення інсульту (ААА, 2022) розробили оновлені настанови, у яких синтезували наявні дані щодо ВМК у практичні рекомендації як допомоги лікарям для застосування у реальних клінічних умовах. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті S.M. Greenberg et al.; АНА/ААА «2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association». Stroke. 2022 Jul; 53 (7): e282-e361, у якому висвітлено основні положення цього документа.

Внутрішньомозковий кроволив (ВМК) виникає як наслідок певних уражень (часто супутніх) головного мозку судинного генезу. Найпоширенішими церебральними патологіями дрібних судин, які спричиняють більшість первинних ВМК, є артеріосклероз і церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА). Основними чинниками ризику розвитку артеріосклерозу вважають артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД) і вік. Своєю чергою, ключові чинники ризику ЦАА — це вік і генотипи аполіпропротеїну Е, що містять алелі ε2 або ε4 (Boyle et al., 2018). На тлі ВМК уражається навколишня тканина головного мозку — через тиск, зумовлений різким збільшенням об'єму гематоми, і через залучення вторинних фізіологічних і клітинних шляхів, які запускаються утворенням гематоми та продуктів метаболізму крові у її складі. Серед вторинних фізіологічних і клітинних механізмів ушкодження, спричинених ВМК, — набряк мозку, запалення та біохімічна токсичність продуктів крові, як-от гемоглобін, залізо і тромбін (Wilkinson et al., 2018).

У настанові АНА/ААА увагу зосереджено на спонтанних ВМК, що не викликані травмою голови та не пов'язані з видимою структурною причиною, як-от судинна мальформація, мішкоподібна аневризма або новоутворення, схильне до кроволивів. Рекомендації охоплюють повний перебіг первинних ВМК — від організації невідкладної допомоги, початкової діагностики та оцінювання, екстрених медичних і хірургічних втручань до подальшого стаціонарного лікування ускладнень після ВМК, реабілітації, відновлення та вторинної профілактики рецидивних ВМК. У таблиці наведено класи рекомендацій і рівні доказовості.

Організація догоспітальної та первинної допомоги

Потреба в належній організації системи охорони здоров'я для надання оптимальної допомоги при інсульті набуває все більшого значення в усьому світі. Розвиток регіональних систем для забезпечення первинної допомоги при ВМК і швидкого скерування до медзакладів із можливістю нейроанестезіології та нейрохірургії за потреби є пріоритетним. Розроблення та впровадження програм громадської освіти щодо інсульту для різних груп населення, орієнтованих на раннє розпізнавання та визначення потреби у швидкому

зверненні по невідкладну допомогу для пацієнтів з інсультом, зокрема спонтанними ВМК, є важливими для пришвидшення встановлення діагнозу й призначення лікування (клас 1, рівень B-R) (Jackson et al., 2020; Bray et al., 2018). В осіб із раптовою появою неврологічних симптомів або ознак, пов'язаних із потенційним спонтанним ВМК, під час надання первинної допомоги рекомендовано використовувати інструменти з розпізнавання й визначення тяжкості інсульту для виявлення потенційного інсульту (клас 1, рівень B-R) (Oostema et al., 2021; Zhelev et al., 2019).

У разі інсульту для надання невідкладної допомоги пацієнтам зі спонтанними ВМК необхідно забезпечити доступ до всіх регіональних систем допомоги, як-от заклади охорони здоров'я, де є можливість отримати первинну діагностику й лікування, а також до установ, у яких виконують нейрореабілітацію та застосовують методи нейрохірургії (клас 1, рівень C-LD) (Ganesh et al., 2016). Особам із передінсультним станом, зокрема зі спонтанним ВМК, необхідно забезпечити швидше встановлення діагнозу й призначення терапії в мобільних блоках для лікування інсульту (за їх наявності), ніж транспортування до найближчого медзакладу, що спеціалізується на лікуванні інсульту (клас 2a, рівень B-R) (Helwig et al., 2019; Walter et al., 2012). Крім того, доцільним є навчання фахівців, які надають первинну допомогу щодо оцінювання стану пацієнта з потенційними спонтанними ВМК і забезпечення підтримки дихання й кровообігу для виявлення та лікування неврологічних порушень на догоспітальному етапі (клас 2a, рівень C-LD) (Slavin et al., 2018; Stiell et al., 2008).

Діагностика й обстеження пацієнтів із ВМК Гострий перебіг ВМК

Збільшення розмірів гематоми пов'язане з гіршими клінічними наслідками ВМК. Нині відомо про низку нейровізуалізаційних маркерів, які разом із клінічними (як-от час від початку інсульту та застосування антитромботичних засобів) допомагають спрогнозувати ризик збільшення гематоми. Ці маркери охоплюють ознаки, які можна виявити завдяки виконанню безконтрастної комп'ютерної томографії (КТ) як найчастіше використовуюваного методу нейровізуалізації при ВМК.

У пацієнтів зі спонтанними ВМК для визначення типу кровотечі й ризику несприятливих наслідків слід провести такі заходи, як:

1. Збір анамнезу.
2. Фізикальне обстеження.
3. Рутинні лабораторні дослідження й тестування під час госпіталізації: загальний аналіз крові, вимірювання протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), часткового тромбoplastиного часу, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації; рівнів креатиніну, глюкози, серцевого тропоніну, маркерів запалення.
4. Токсикологічний скринінг.
5. Електрокардіографія (клас 1, рівень C-LD) (He et al., 2020; Zheng et al., 2018).

Пацієнтам із симптомами інсульту для підтвердження діагнозу спонтанного ВМК рекомендовано виконати нейровізуалізацію за допомогою КТ або магнітно-резонансної томографії (МРТ) (клас 1, рівень B-NR) (Kidwell et al., 2004; Romanova et al., 2014).

Для хворих зі спонтанними ВМК та/або внутрішньошлуночковими крововиливками (ВШК) серійна КТ голови може бути корисною впродовж перших 24 год після появи симптомів для оцінювання збільшення гематоми (клас 2a, рівень B-NR) (Maas et al., 2013). В осіб зі спонтанними ВМК та/або ВШК і з низьким показником за шкалою ком Глазго (GCS) або неврологічними порушеннями серійна КТ голови, ймовірно, знадобиться для визначення збільшення гематоми, розвитку гідроцефалії чи набряку мозку (клас 2a, рівень C-LD) (Ding et al., 2012; Abdel Fattah et al., 2012).

Пацієнтам зі спонтанним ВМК рекомендовано виконати КТ-ангіографію (КТА) упродовж перших кількох годин після початку ВМК для визначення ризику розвитку неврологічних ускладнень (клас 2b, рівень B-NR) (Phan et al., 2019). Також може бути доцільним використання безконтрастної КТ для ідентифікації хворих із ризиком неврологічних розладів (клас 2b, рівень B-NR) (Morotti et al., 2020).

Патогенез ВМК

Як інші форми інсульту, ВМК виникають внаслідок певного комплексу судинних порушень. Важливим є вивчення підходів до ідентифікації маркерів патогенезу як мікро-, так і макросудинних кроволивів.

Рекомендовано виконати невідкладну КТА та розглянути виконання венографії для виключення макросудинних ускладнень або церебрального венозного тромбозу в пацієнтів: віком <70 років із лобарними спонтанними ВМК; віком <45 років зі спонтанними ВМК у глибокій / задній черепній ямці; віком 45-70 років зі спонтанними ВМК у глибокій / задній черепній ямці та без АГ в анамнезі (клас 1, рівень B-NR) (Hilkens et al., 2018; van Asch et al., 2015).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК і без паренхіматозного кроволиву доцільно виконати катетерну внутрішньоартеріальну цифрову субтракційну ангіографію (ЦСА) для виключення макросудинних уражень (клас 1, рівень B-NR) (Hilkens et al., 2016).

Хворим зі спонтанними ВМК і результатами КТА або МР-ангіографії (МРА), які вказують на макросудинні ураження, слід якнайшвидше виконати катетерну внутрішньоартеріальну ЦСА для підтвердження та лікування основних внутрішньочерепних судинних мальформацій (клас 1, рівень C-LD). Катетерна внутрішньоартеріальна ЦСА є розумним вибором для

Клас (сила) рекомендації	Рівень доказовості (якість доказів)
Клас 1 (сильна рекомендація): переваги >>> ризику	Рівень А докази високої якості з ≥1 РКД метааналіз даних високоякісних РКД результати ≥1 РКД, підкріплені даними якісних реєстрових досліджень
Клас 2a (помірна рекомендація): переваги >> ризику	Рівень B-R (рандомізовані) докази помірної якості з ≥1 РКД метааналіз даних РКД помірної якості
Клас 2a (слабка рекомендація): переваги ≥ ризику	Рівень B-NR (нерандомізовані) докази помірної якості з ≥1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих обсерваційних або реєстрових досліджень метааналіз таких досліджень
Клас 3: переваги відсутні (помірна рекомендація): переваги = ризику	Рівень C-LD (обмежені дані) дані рандомізованих або нерандомізованих обсерваційних чи реєстрових досліджень з обмеженнями у дизайні або під час проведення метааналіз таких досліджень фізіологічні або механістичні дослідження за участю пацієнтів
Клас 3: шкода (сильна рекомендація): ризику > переваги	Рівень C-EO (експертна думка) консенсусні експертні висновки на підставі клінічного досвіду

Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Початок на попередній стор.

виключення макросудинних ускладнень для пацієнтів: віком <70 років із лобарними спонтанними ВМК; віком <45 років із ВМК у глибокій / задній черепній ямці; віком 45-70 років із ВМК у глибокій / задній черепній ямці без АГ в анамнезі та негативних результатів неінвазивних методів візуалізації (КТА ± венографія та МРТ / МРА) (клас 2a, рівень B-NR) (Olavarría et al., 2014; Wilson et al., 2017). Пацієнтам зі спонтанними ВМК і негативними результатами КТА / венографії доцільно виконати МРТ та МРА, щоб встановити немакросудинну причину ВМК, серед яких:

- ЦАА.
- Глибока перфоративна васкулопатія.
- Кавернозна мальформація.
- Злоякісне новоутворення (клас 2a, рівень B-NR) (Kamel et al., 2013; Lummel et al., 2012).

Для пацієнтів зі спонтанним ВМК, яким під час госпіталізації виконали КТ або МРТ, може бути корисним проведення КТА+венографії або МРА+венографії для виключення макросудинних ускладнень чи церебрального венозного тромбозу (клас 2a, рівень C-LD) (van Asch et al., 2015). Хворим зі спонтанними ВМК, негативним результатом катетерної внутрішньоартеріальної ЦСА та без чіткого діагнозу мікросудинних чи інших структурних ускладнень може бути доцільним повторна ЦСА через 3-6 місяців після початку ВМК для виявлення раніше прихованого судинного ураження (клас 2b, рівень C-LD) (Hino et al., 1998).

Лікування пацієнтів із ВМК

Інтенсивне зниження артеріального тиску

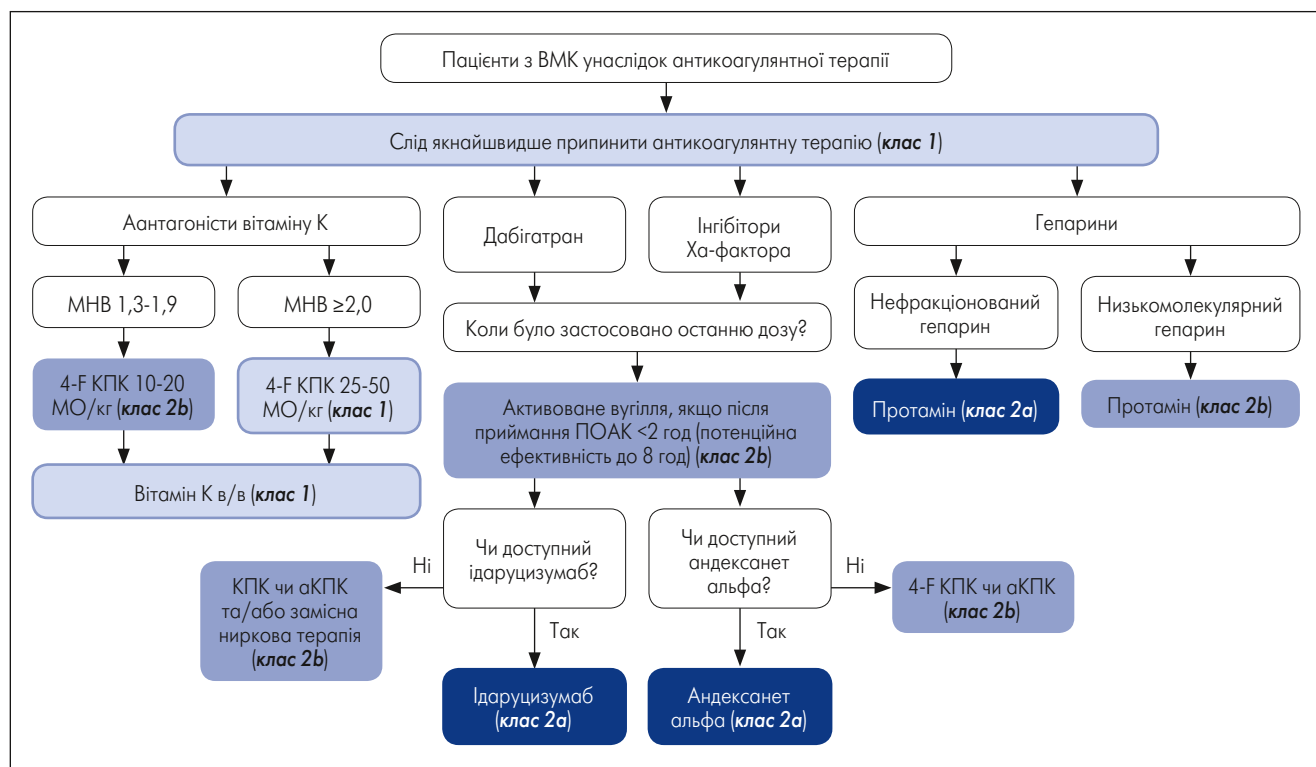
Більшість пацієнтів із гострими ВМК мають підвищений артеріальний тиск (АТ), асоційований із суттєвим збільшенням розмірів гематоми, розвитком неврологічних ускладнень і летальними наслідками (Rodríguez-Luna et al., 2013; Sakamoto et al., 2013). Методи лікування, які обмежують варіабельність АТ після ВМК від легкого до помірного ступеня тяжкості та забезпечують його плавний і стійкий контроль, очевидно, сприяють обмеженню збільшення розмірів гематоми та забезпечують кращий функціональний результат.

У пацієнтів зі спонтанними ВМК, які потребують різкого зниження АТ, рекомендовано послідовно титрувати дозу препаратів для забезпечення стійкого контролю АТ, з униканням піків і значної варіабельності систолічного АТ (САТ), для поліпшення функціональних наслідків (клас 2a, рівень B-NR) (Moullaali et al., 2019). Будь-який антигіпертензивний препарат зі швидким початком і короткою тривалістю дії, ймовірно, є ефективним для полегшення титрування та стійкого контролю АТ для мінімізації варіабельності САТ, хоча венозні вазодилататори можуть бути шкідливими через венодилатацію та її вплив на гемостаз і внутрішньочерепний тиск (Bath et al., 2019). Для зниження ризику неврологічних ускладнень і поліпшення функціональних результатів у пацієнтів зі спонтанними ВМК, у яких розглядається необхідність невідкладного зниження АТ, може знадобитися початок лікування протягом 2 год після виникнення ВМК для досягнення цільового показника вже за годину (клас 2a, РД C-LD) (Li et al., 2020; Wang et al., 2015).

У пацієнтів зі спонтанними ВМК легкого та середнього ступенів тяжкості при САТ 150-220 мм рт. ст. різке його зниження до цільового рівня 140 мм рт. ст. для підтримання в діапазоні 130-150 мм рт. ст. є безпечним і доцільним, щоб поліпшити функціональні результати (клас 2b, рівень B-R) (Gong et al., 2017; Lattanzi et al., 2017). Ефективність і безпека інтенсивного зниження АТ у хворих із тяжким спонтанним ВМК або в тих, хто потребує хірургічної декомпресії, недостатньо підтверджені (клас 2b, рівень C-LD) (Qureshi et al., 2020). В осіб зі спонтанними ВМК легкого й середнього ступенів тяжкості при САТ >150 мм рт. ст. різке його зниження є потенційно небезпечним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Arima et al., 2015).

Гемостаз і коагулопатія

ВМК, пов'язані з антикоагулянтною терапією. Лікування антикоагулянтами у разі ВМК асоційоване з високою захворюваністю та смертністю хворих. Зокрема, у пацієнтів із ВМК, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть спостерігатися:



Примітки: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; КПК – концентрат протромбінового комплексу; аКПК – активований КПК; 4-F – 4-факторний; в/в – внутрішньовенно; ПОАК – прями оральні антикоагулянти.

Рис. Лікування ВМК, пов'язаної з антикоагулянтною терапією

Адаптовано за S.M. Greenberg et al.; AHA/ASA. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke. 2022 Jul. Vol. 53, No 7: e282-e361.

- Підвищення ризику розширення гематоми.
- Швидке погіршення стану.
- Негативні клінічні результати.

Тож в осіб зі спонтанними ВМК, пов'язаними із застосуванням антикоагулянтів, лікування слід негайно припинити для поліпшення виживаності (рисунки) (клас 1, рівень C-LD) (Hanger et al., 2013).

У хворих зі спонтанними ВМК, асоційованими з використанням антагоністів вітаміну К (АВК), та МНВ $\geq 2,0$ рекомендовано надати перевагу 4-факторному (4-F) концентрату протромбінового комплексу (КПК) порівняно зі свіжозамороженою плазмою для швидкої корекції МНВ та зменшення неврологічних ускладнень (клас 1, рівень B-R) (Steiner et al., 2016).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК, пов'язаними з лікуванням АВК, слід виконати внутрішньовенне (в/в) введення вітаміну К безпосередньо після замісної терапії факторами згортання крові, щоб запобігти подальшому підвищенню МНВ і розвитку неврологічних порушень (клас 1, рівень C-LD) (Dentali et al., 2006; Yasaka et al., 2002). У пацієнтів зі спонтанними ВМК, спричиненими АВК, та з МНВ 1,3-1,9 КПК може бути розумним вибором для досягнення швидкої корекції МНВ і зменшення неврологічних ускладнень (клас 2b, рівень C-LD) (Hanger et al., 2013).

Для усунення антикоагулянтного ефекту в пацієнтів зі спонтанними ВМК, пов'язаними із терапією прямим інгібітором фактора Ха, доцільно застосовувати андексанету альфа (клас 2a, рівень B-NR) (Connolly et al., 2019; Demchuk et al., 2021).

У хворих зі спонтанними ВМК, що асоційовані із застосуванням дабігатрану, ідаруцизумаб здатний зменшити його антикоагулянтну дію (клас 2a, рівень B-NR) (Pollack et al., 2017).

ВМК, асоційовані з антиагрегантами. У пацієнтів зі спонтанними ВМК, які отримують лікування ацетилсаліциловою кислотою і потребують невідкладного нейрохірургічного втручання, можна розглянути переливання тромбоцитів для зменшення післяопераційної кровотечі та смертності (клас 2b, рівень C-LD) (Li et al., 2017). Для осіб зі спонтанними ВМК, які застосовують антиагреганти, ефективність застосування десмопресину з/без переливання тромбоцитів для зменшення розширення гематоми невідома (клас 2b, рівень C-LD) (Mengel et al., 2020; Schmidt et al., 2019).

Своєю чергою, для хворих зі спонтанними ВМК, які приймають ацетилсаліцилову кислоту і не потребують невідкладної операції, переливання тромбоцитів є потенційно небезпечним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Baharoglu et al., 2016).

Загальна гемостатична терапія. Нині невідомо про ефективність застосування рекомбінантного фактора VІІа для поліпшення функціональних результатів у пацієнтів зі спонтанними ВМК (із/без симптому «плями») (клас 2b, рівень B-R) (Mayer et al., 2008). Крім

того, недостатньо встановлено ефективність транексамової кислоти для поліпшення функціональних результатів у хворих зі спонтанними ВМК (із/без симптомів «плями» або зі змішаними ознаками) (клас 2b, рівень B-R) (Liu et al., 2021; Meretoja et al., 2020).

Загальна стаціонарна допомога

Стаціонарне лікування. Пацієнтам зі спонтанними ВМК рекомендовано надавати медичну допомогу в спеціалізованому стаціонарному (наприклад, інсультному) відділенні мультидисциплінарною командою для поліпшення клінічних результатів і зниження рівня смертності (клас 1, рівень A) (Langhorne et al., 2013, 2020). Пацієнти зі спонтанними ВМК можуть отримати повний спектр невідкладної допомоги в інсультному центрі (клас 1, рівень B-NR) (Parrы-Jones et al., 2019). Для зменшення смертності хворих зі спонтанними ВМК і клінічною гідроцефалією необхідно перевести до медичного центру, де є можливість надавати нейрохірургічну допомогу (клас 1, рівень B-NR) (Abid et al., 2013).

Для поліпшення результатів і зниження частоти летальних випадків пацієнтам із помірними або тяжкими спонтанними ВМК, ВШК, гідроцефалією або інфратенторіальною локалізацією доцільно надавати допомогу в спеціалізованих неврологічних відділеннях інтенсивної терапії, а не в загальних (клас 2a, рівень B-NR) (Burns et al., 2013; Knopf et al., 2012). Осіб із ВШК або інфратенторіальними / великими супратенторіальними ВМК слід скеровувати до медичних центрів, які мають можливість надавати нейрохірургічну допомогу (клас 2b, рівень B-NR) (Parrы-Jones et al., 2019).

Профілактика та лікування гострих клінічних ускладнень. Для зменшення інвалідизації та смертності у пацієнтів зі спонтанними ВМК рекомендовано використовувати стандартизовані протоколи (клас 1, рівень B-R) (Middleton et al., 2017; Purvis et al., 2019). Щоб знизити рівень інвалідизації та ризик пневмонії, перед початком лікування пероральними засобами таким хворим слід виконати скринінг на дисфагію (клас 1, рівень B-NR) (Feng et al., 2019; Hines et al., 2016).

У пацієнтів зі спонтанними ВМК постійний кардіомоніторинг упродовж перших 24-72 год після госпіталізації є доцільним для виявлення таких клінічних станів, як:

- серцеві аритмії;
- ішемія міокарда (клас 2a, рівень C-LD) (Alkhatroum et al., 2019).

Зокрема, для поліпшення клінічних результатів на момент госпіталізації та протягом всього періоду перебування у стаціонарі у таких хворих слід виконати діагностичне лабораторне та рентгенографічне дослідження на наявність інфекції (клас 2a, рівень C-LD) (Lindner et al., 2019; Murthy et al., 2016).

Профілактика й терапія тромбозів. У неамбулаторних пацієнтів зі спонтанними ВМК для профілактики

венозної тромбоемболії – тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) з моменту встановлення діагнозу рекомендовано застосовувати переміжну пневмокомпресію (клас 1, рівень B-R) (Dennis et al., 2013; Yogendrakumar et al., 2020). Також для цієї категорії хворих може бути корисним призначення нефракціонованого (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) у низьких дозах для зниження ризику ТЕЛА (клас 2a, рівень C-LD) (Pasciaroni et al., 2011; Pan et al., 2020). Щоб оптимізувати переваги запобігання тромбозу в неамбулаторних пацієнтів зі спонтанним ВМК через 24-48 год від його початку, ймовірно, із профілактичною метою доцільно застосовувати НФГ або НМГ у низьких дозах (клас 2b, рівень C-LD) (Faust et al., 2017; Ianosì et al., 2019).

У неамбулаторних хворих зі спонтанними ВМК застосування самих лише градуйованих компресійних панчіх (завдовжки до коліна або стегна) для профілактики венозної тромбоемболії не є ефективним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Dennis et al., 2009; Yogendrakumar et al., 2020).

Для пацієнтів із гострими спонтанними ВМК і проксимальним тромбозом глибоких вен або ТЕЛА можна розглянути відстрочення лікування НФГ або НМГ на 1-2 тижні після виникнення ВМК (клас 2b, рівень C-LD) (Vurmes et al., 2012; Matsushima et al., 2016).

Протиепілептична терапія. Пацієнтам зі спонтанними ВМК, порушенням свідомості та підтвердженими методом електрокардіографії епілептичними нападами для зниження частоти летальних випадків слід призначити протинападкові препарати (клас 1, рівень C-LD) (Mehta et al., 2018; Vespa et al., 2003). Для поліпшення функціональних результатів і запобігання пошкодженню головного мозку внаслідок тривалих повторюваних нападів хворим зі спонтанними ВМК та епілептичними нападами рекомендовано протинападкову терапію (клас 1, рівень C-EO). У пацієнтів зі спонтанним ВМК і не пояснюваним аномальним психічним статусом або підозрою на наявність нападів доцільно виконати безперервну електроенцефалографію впродовж 24 год для діагностування електрографічних судом та епілептиформних розрядів (клас 2a, рівень C-LD) (Claassen et al., 2007).

Профілактичне застосування протинападкових засобів у пацієнтів зі спонтанними ВМК без ознак епілептичних нападів не є доцільним (клас 3: шкода, рівень B-NR) (Angriman et al., 2019; Spoelhof et al., 2019).

Хірургічні втручання у пацієнтів із ВМК Видалення гематоми

Для пацієнтів із супратенторіальними ВМК об'ємом 20-30 мл за показника 5-12 балів за шкалою GCS малоінвазивна евакуація гематоми за допомогою ендоскопічної або стереотаксичної аспірації з/без використання тромболітиків може бути корисною для зниження рівня смертності порівняно з лише медикаментозним лікуванням (клас 2a, рівень B-R) (Guo et al., 2020; Zhou et al., 2020). Однак для поліпшення функціональних результатів ефективність такої процедури у цій когорті хворих є невизначеною (клас 2b, рівень B-R) (Scaggiante et al., 2018; Sondag et al., 2020).

Для зменшення смертності в осіб зі спонтанними ВМК, великими ВШК та порушенням свідомості рекомендовано надати перевагу зовнішньому вентрикулярному дренажу (ЗВД) порівняно з лише фармакотерапією (клас 1, рівень B-NR) (Lovasik et al., 2016; Herrick et al., 2014). Для пацієнтів із показником за GCS >3 балів і первинною внутрішньошлуночковою гематомою або збільшенням її розмірів через спонтанний супратенторіальний ВМК об'ємом <30 мл малоінвазивна евакуація із ЗВД та застосуванням тромболітиків є дієвою та безпечною, ніж тільки ЗВД для зниження частоти летальних випадків (клас 2a, рівень B-R) (Hanley et al., 2017; Wang et al., 2017). Проте ефективність цих терапевтичних заходів для поліпшення функціональних результатів у згаданій когорті групи хворих є невизначеною (Baker et al., 2018; Khan et al., 2014). У більшості пацієнтів зі спонтанними супратенторіальними ВМК помірного або важкого ступеня користь краніотомії для евакуації гематоми для поліпшення функціональних результатів або зменшення смертності до кінця не встановлено (клас 2b, рівень A) (Mendelow et al., 2013; Pantazis et al., 2006). Однак для осіб із супратенторіальними ВМК, стан яких погіршується, така процедура може бути розглянена

як рятувальний захід (клас 2b, рівень C-LD) (Bhaskar et al., 2017).

Для зменшення смертності у хворих із ВМК мозочка, у яких наявні неврологічні ускладнення, компресія стовбура мозку та/або гідроцефалія внаслідок обструкції шлуночків, або ВМК об'ємом ≥ 15 мл, рекомендовано негайне хірургічне видалення гематоми із/без ЗВД, а не лише медикаментозне лікування (клас 1, рівень B-NR) (Kuramatsu et al., 2019; Singh et al., 2020).

Краніектомія

Для пацієнтів із супратенторіальними ВМК, які перебувають у комі, мають великі гематоми зі значним зміщенням середньої лінії або ж підвищений внутрішньочерепний тиск, який не піддається медикаментозному лікуванню, можна розглянути декомпресивну краніектомію з/без евакуації гематоми для зниження рівня смертності (клас 2b, рівень C-LD) (Gildersleeve et al., 2019; Iwuchukwu et al., 2020). Ефективність такої процедури для поліпшення функціональних результатів у цієї категорії хворих є невизначеною (клас 2b, рівень C-LD) (Pedro et al., 2020; Rasras et al., 2018).

Реабілітація, відновлення та ускладнення після ВМК

Реабілітація та одужання є важливими чинниками, що мають вплив як на наслідки ВМК, так і на якість життя пацієнтів. За ВМК легкого й помірного ступенів тяжкості необхідна скоординована мультидисциплінарна стаціонарна допомога та подальші методи підтримувальної терапії. Для поліпшення функціональних наслідків, а також зниження частоти захворюваності й смертності у пацієнтів зі спонтанним ВМК рекомендовано багатопрофільну реабілітацію (клас 1, рівень A) (Langhorne et al., 2020). Для осіб зі спонтанними ВМК середнього ступеня тяжкості можна розглянути ранню реабілітацію через 24-48 год після ВМК для поліпшення функціональних результатів та зменшення смертності (клас 2b, рівень B-R) (Anderson et al., 2017; Liu et al., 2014). Тоді як дуже рання та інтенсивна мобілізація (протягом перших 24 год) у пацієнтів зі спонтанними ВМК пов'язана з меншою ймовірністю ефективного одужання (клас 3: шкода, рівень B-R) (Bernhardt et al., 2015, 2020).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК і депресією від помірного до важкого для зменшення симптомів депресії рекомендовано відповідні доказові методи лікування, включно із психо- та фармакотерапією (клас 1, рівень B-R) (Burton et al., 2015; Kubiszewski et al., 2020). Крім того, в осіб, які перенесли спонтанні ВМК, у післягострому періоді для виявлення випадків постінсультної депресії та тривоги доцільно використовувати спеціальні інструменти скринінгу (клас 1, рівень B-NR) (Meader et al., 2014). Призначення когнітивного скринінгу в пацієнтів зі спонтанними ВМК у післягострому періоді є корисним для виявлення таких можливих ускладнень, як: когнітивні порушення; деменція (клас 1, рівень B-NR) (Lees et al., 2014).

Своєю чергою, для поліпшення когнітивних результатів пацієнтів зі спонтанними ВМК та когнітивними розладами доцільно скерувати для отримання когнітивної терапії (клас 2a, рівень B-NR) (Bahar-Fuchs et al., 2019; Loetscher et al., 2019).

Для пацієнтів зі спонтанними ВМК та наявними раніше чи новими розладами настрою, які потребують призначення фармакотерапії, продовження або початок приймання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну може бути ефективним (клас 2b, рівень C-LD) (Jensen et al., 2019; Birks et al., 2018). В осіб зі спонтанними ВМК та когнітивними порушеннями лікування інгібіторами холінестерази або мемантинном доцільно розглянути для поліпшення когнітивних результатів (клас 2b, рівень C-LD) (McShane et al., 2019).

Профілактика ВМК

Прогнозування ризику ВМК

Для поліпшення прогнозування чи прийняття рішень щодо лікування пацієнтів зі спонтанними ВМК доцільно брати до уваги такі чинники ризику рецидиву ВМК, як:

1. Лобарна локалізація первинного ВМК.
2. Похилий вік.
3. Наявність, кількість і лобарна локалізація мікрокрововиливів на МРТ.
4. Наявність дисемінованого кортикального поверхневого сидерозу на МРТ.

5. Погано контрольована АГ.

6. Належність до азійської або негроїдної раси.

7. Наявність алелів $\epsilon 2$ або $\epsilon 4$ гена аполіпопротеїну E (клас 2a, рівень B-NR) (Leasure et al., 2020; Charidimou et al., 2017).

Контроль артеріального тиску

У хворих зі спонтанним ВМК рекомендовано контролювати АТ для запобігання рецидиву кровотечі (клас 1, рівень B-R) (Biffi et al., 2015; Chapman et al., 2004). Зокрема, для запобігання рецидиву кровотечі та можливості запровадження тривалого лікування у цієї категорії пацієнтів доцільно знизити САТ до 130 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) до 80 мм рт. ст. (клас 2a, рівень B-NR) (Hilken et al., 2017).

Призначення антитромботичних засобів

Для пацієнтів зі спонтанними ВМК та клінічними станами, що підвищують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, наприклад із механічним клапаном або кардіостимулятором лівого шлуночка, необхідне раннє відновлення антикоагулянтної терапії для запобігання тромбоемболічним подіям (клас 2a, рівень C-LD) (Cho et al., 2019; Kuramatsu et al., 2018).

У хворих зі спонтанними ВМК, які мають показання для призначення антиагрегантів, можна розглянути поновлення такого лікування для уникнення тромбоемболічних подій з урахуванням співвідношення користі та ризику (клас 2b, рівень B-R) (Ding et al., 2018; RESTART Collaboration, 2019).

Також в осіб із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) і спонтанними ВМК, ймовірно, слід розглянути відновлення застосування антикоагулянтів для запобігання тромбоемболічним ускладненням і зниження рівня смертності від усіх причин на підставі користі й ризику (клас 2b, рівень B-NR) (Korompoki et al., 2017; Poli et al., 2018).

У пацієнтів із ФП та спонтанними ВМК, для яких було прийняте рішення відновити антикоагулянтну терапію, для оптимізації балансу користі й ризику варто розглянути доцільність її початку через 7-8 тижнів після ВМК на підставі індивідуальних характеристик хворого (клас 2b, рівень C-LD) (Pennlert et al., 2017).

Крім того, для зниження ризику тромбоемболічних подій в осіб із ФП та спонтанними ВМК, яким протипоказано призначення антикоагулянтів, можна розглянути закриття вухка лівого передсердя (клас 2b, рівень C-LD) (Hucker et al., 2020; Schrag et al., 2021).

Застосування інших методів терапії

У пацієнтів зі спонтанними ВМК і встановленими показаннями для призначення статинів переваги та ризику терапії щодо наслідків і рецидиву ВМК порівняно із загальною профілактикою серцево-судинних подій є невизначеними (клас 2b, рівень B-NR) (Ribe et al., 2020; Doerrfuss et al., 2020).

Регулярне тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих зі спонтанними ВМК потенційно небезпечно через підвищену ймовірність розвитку повторних ВМК (клас 3: шкода, рівень B-NR) (Islam et al., 2018; Ungprasert et al., 2016).

Модифікація способу життя та навчання пацієнтів і доглядальників

Пацієнтам зі спонтанними ВМК для зниження АТ рекомендовано змінити спосіб життя (клас 2a, рівень C-LD) (Lawrence et al., 2015). Також таким хворим слід уникати зловживання алкоголем для зниження тяжкості АГ та ризику рецидиву ВМК (клас 2a, рівень C-LD) (Chen et al., 2017; Costa et al., 2018). Для поліпшення функціонального відновлення особам зі спонтанними ВМК може бути доцільною модифікація способу життя, зокрема навчання та консультування під наглядом (клас 2b, рівень C-LD) (Liljehult et al., 2020).

Психосоціальна освіта для осіб, які здійснюють догляд пацієнтів зі спонтанними ВМК, може бути корисною для підвищення активності та якості життя хворих (клас 2a, рівень C-LD) (Minshall et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org



Прокинься з
ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ®
амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах¹⁻⁴
- ◆ Єдиний в Україні амантадин в формі розчину для інфузій⁵

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; 1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг; Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакологічна група. Протипаркінсонні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста стрічного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах. Протипоказання. Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату, декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA II); кардіомопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс) або з помірними U-хвилями, або з уродженим QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будипіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судомні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідо, «мармурова шкіра», що супроводжується набряками нижньої частини гомілок і гомілковостопного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ | Ко. КГаА/Merz Pharma GmbH Bampt, Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.01.2017 №7. Р. п. №ЧА/9031/02/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ МОЗ України 04.10.2018 №1809

1. Wojciech Danysz, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer | Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(1): 1-5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;7(1):7-5. http://www.dalz.com.ua.

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

Можливості лікування розладів уваги у пацієнтів після інсульту

За матеріалами Міжнародної неврологічної конференції «XV Нейросимпозіум» (12-15 вересня 2023 р., Львів, Україна)

Міжнародна неврологічна конференція «XV Нейросимпозіум», яка проходила в онлайн форматі, була присвячена обговоренню таких актуальних напрямів, як сучасні питання лікування пацієнтів із судинною патологією; психосоматичні розлади; сучасні підходи до лікування болю; діагностування та лікування розсіяного склерозу тощо. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді в.о. завідувача кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Київ) Марини Анатоліївни Тріщинської, яка була присвячена проблемі порушень когнітивної функції у пацієнтів після інсульту.

Розпочинаючи свою доповідь, пані Тріщинська зазначила, що когнітивний дефіцит, як відомо, розвивається у понад половину пацієнтів, які перенесли інсульт (Hochstenbach et al., 1998). За даними різних авторів, ця частка пацієнтів може становити від 46 до 92% (Nys, 2005; Hyndman, 2009). Порушення когнітивних функцій, імовірно, є більш важливим чинником загального прогнозу, ніж фізична інвалідність.

Що таке увага?

Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів п'ятого видання (DSM-5) визначає шість ключових доменів когнітивної функції: 1) комплексна увага; 2) виконавча функція; 3) навчання та пам'ять; 4) мовлення; 5) перцептивно-моторний контроль; 6) соціальне пізнання (рисунок).

Увага – це здатність психічної діяльності людини зосереджуватися на кількох об'єктах чи явищах одночасно або вибирати, на чому зосередитися, а що проігнорувати. Цей процес передбачає інтенсивні процеси, як-от настороженість (alertness) і пильність (vigilance), а також вибірковість уваги. Порушення уваги після інсульту може суттєво знизити когнітивну продуктивність, навіть якщо інші когнітивні функції не порушено (Lezak, 1995). За висновками I.H. Robertson et al. (1997), збереження стійкої уваги через два місяці після інсульту сприяє функціональному відновленню за два роки. Найвні когнітивні порушення через тиждень після інсульту дають змогу спрогнозувати якість життя через шість місяців та скласти план фізичної реабілітації пацієнта після інсульту (Nys, 2005).

Основою будь-якого виду уваги є настороженість. Вона являє собою стан загального неспання, який зумовлює швидку й адекватну реакцію людини на будь-який раптовий запит на дію. Настороженість може підвищувати ефективність уваги на короткий період завдяки висхідним (тобто зовнішнім стимулам) або низхідним процесам (внутрішнім чинникам). Стійка увага або пильність (вігільність) – це психологічна здатність людини зосередити увагу на нових враженнях, тобто «зберігати зосереджену увагу на подраزنниках упродовж тривалих періодів часу» (Wagm et al., 2008).

Під порушенням вігільності розуміють такі процеси:

- Інертність (малу рухливість).
- Погіршення сприйняття та довільної уваги (проблеми із зосередженням та вибірковістю уваги).
- Зниження ініціативності (низька активність людини на тлі нижчого рівня цікавості до навколишнього світу).

Доповідачка зауважила, що серед аспектів вибірковості процесів уваги за моделлю ван Зомерена розрізняють фокусовану або вибіркову увагу (тобто здатність людини зосереджуватися на окремих особливостях одного завдання і витіснити реакцію на несуттєві об'єкти) і розподілену увагу (здатність виконувати два завдання одночасно) (van Zomeren, 1994). Є докази того, що дефіцит уваги пов'язаний з іншими нейропсихологічними дефіцитами, зокрема афазією та забудькуватістю (neglect) (Varkanitsa et al., 2023; Takamura et al., 2021).

L.L. Murray (2002, 2012) встановив, що пацієнти з афазією мали значуще порушення функцій уваги з варіабельністю за типом і тяжкістю її дефіциту. Ще в одному дослідженні встановлено, що пацієнти з афазією, порівняно зі здоровими особами такого самого віку, часто не мали проблем із пильністю, однак мали порушення розподіленої уваги (Zimmermann et al., 2002). За даними низки досліджень, пацієнти із забудькуватістю зазвичай демонструють низьку загальну активність із дефіцитом зосередженості та постійної уваги, а також значне зниження пильності з часом (Spaccavento et al., 2019).

Що відбувається у головному мозку?

Результати численних досліджень засвідчили, що функції уваги можуть бути вибірково порушені залежно від ділянки ураження тканин головного мозку (Spaccavento et al., 2019). За допомогою методу нейровізуалізації було встановлено, що до процесів стійкої уваги залучені мережі нейронів ділянок кори та підкірки в межах правої півкулі мозку (Sturm, 2001). Механізми лівої півкулі задіяні до складніших функцій уваги, як-от вибіркова, виконавча та часова зосередженість (Spaccavento et al., 2019).

Однак у деяких дослідженнях, у межах яких порівнювали пацієнтів з ураженням правої або лівої півкулі, не вдалося виявити суттєвих відмінностей (Audet, 2000; Bub, 1990).



М.А. Тріщинська

Марина Анатоліївна зауважила, що натеper недостатньо клінічних досліджень, які були присвячені вивченню кореляції внутрішньомозкової локалізації вогнища та ступеня дефіциту уваги. Втім, в одному з таких досліджень P.R.A. Malik et al. (2018) вивчали зв'язок між локалізацією вогнища інсульту та пильністю. За отриманими даними, локалізація підкіркового інсульту була предиктором ефективності виконання психомоторного тесту на вігільність у цій когорті пацієнтів. Учасники з найнижчими результатами тестування мали ураження променевого вінця, внутрішньої капсули, білої кулі та таламуса. Автори дослідження дійшли висновку, що пильність залежить від цілісності підкіркових структур та їхніх зв'язків із кірковими ділянками мозку.

За результатами іншого дослідження, локалізація ураження в зоні від таламуса до базальних гангліїв на домінуючій боці була пов'язана з продуктивністю виконання тесту на увагу (Murakamiet et al., 2014). Ці дані свідчать про масштабну мульти-модальну нейронну мережу, яка відповідає за увагу, із залученням таламуса і базальних гангліїв.

Так, за даними досліджень, задня поясна ділянка кори відіграє важливу роль у когнітивних процесах. За однією з гіпотез, ця зона головного мозку відіграє центральну роль у підтримці внутрішнього пізнання: під час відновлення автобіографічних спогадів або планування майбутнього, а також відпочинку, коли діяльність мозку є «вільною». Крім того, активність цієї ділянки змінюється залежно від стану збудження, отже, взаємодія задньої поясної частини кори з іншими зонами мозку може бути важливою для формування свідомості. До того ж задня поясна ділянка кори може відігравати безпосередню роль у регулюванні фокусу уваги.

Як зазначають G. Leech і D.J. Sharp (2014), ця зона добре захищена від ішемічного інсульту, тож даних про наслідки вогнищевих уражень натеper відносно мало. Однак за інших патофізіологічних умов (як-от хвороби Альцгеймера, черепно-мозковій травмі тощо) ураження задньої поясної ділянки кори асоціюється з порушенням уваги.

Постінсультна втома

Нині постінсультну втому визначають як суб'єктивне «нездоланне відчуття виснаження, зниження рівня енергійності або важкість підтримувати звичайну щоденну активність», яке не пов'язане з фізичним навантаженням і зазвичай не зникає після відпочинку (De Groot et al., 2003).

Це один із найпоширеніших наслідків інсульту, що вражає кожного другого пацієнта (Cumming et al., 2016). Зазвичай стан постінсультної патологічної втоми відрізняють від постінсультної депресії, хоча вони можуть співіснувати. Патофізіологію постінсультної втоми не встановлено. Нейроанатомічні аномалії (як-от ураження білої речовини, атрофія мозку), нейроендокринні дисрегуляції, зміни нейромедіаторів і процес запалення пов'язані із втотою за інших станів, відмінних від інсульту (Kutlubaev et al., 2012). Стан постінсультної втоми визначають як непропорційне психічне або фізичне зниження працездатності та брак енергії порівняно з доінсультним періодом, що має хронічний характер, спричинений простими видами діяльності. За результатами досліджень, постінсультна втома належить до найскладніших порушень після інсульту і є комплексним, мультифакторним патологічним

Фармакотерапія у пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки в межах довгострокової вторинної профілактики

Щороку в Європі приблизно в 1,1 млн осіб трапляється інсульт. Поширеність повторного інсульту становить 9-15% випадків упродовж року. Крім того, пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають підвищений ризик рецидиву інсульту та серцево-судинних (СС) подій. Понад 80% випадків інсульту пов'язані з такими чинниками ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), порушення роботи серця, куріння, неналежне харчування, зловживання алкоголем, психологічні чинники, недостатня фізична активність тощо. Європейська організація з лікування інсульту (ESO) розробила настанову щодо фармакологічного лікування АГ, ЦД, контролю рівня ліпідів та антитромбоцитарної терапії в межах профілактики повторного інсульту в пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті J. Dawson et al. «European Stroke Organisation (ESO) Guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack» видання Eur Stroke J. (2022 Sep; 7 (3): I-II), у якому викладено основні положення рекомендацій, спрямованих на стандартизацію тривалої медикаментозної терапії для зменшення тягаря повторного інсульту та допомогу лікарям у прийнятті рішень при призначенні відповідного лікування.

Настанову ESO підготовлено відповідно до стандартної операційної процедури, яка базується на системі відповідного розроблення, оцінювання та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) (Steiner et al., 2021). Робоча група ESO визначила ключові тематичні сфери, визначила клінічні запитання та надала відповіді у вигляді рекомендацій на підставі фактичних даних або консенсусних заяв експертів, якщо доказів було недостатньо.

Зокрема, визначено такі ключові тематичні сфери:

- Контроль артеріального тиску (АТ).
- Гіполіпідемічна терапія.
- Антитромботична терапія.
- Лікування ЦД.

Клінічні запитання сформульовано у вигляді переліку PICO щодо популяції (Population), втручання (Intervention), порівняння (Comparator) та результату (Outcome). Для систематичного пошуку використовували такі бази даних, як Кокранівська бібліотека, Embase і Medline. Для виявлення додаткових відповідних записів проаналізовано результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що відповідали необхідним критеріям, а також оглядові статті й попередні рекомендації. У разі потреби робоча група виконувала метааналізи даних досліджень, оцінювала можливість неоднорідності, неточності та ризик упередженості отриманих доказів. Рекомендації детально опрацьовували всі члени робочої групи до досягнення консенсусу (Thomas et al., 2021).

Контроль АТ

! Чи має вплив антигіпертензивне лікування на зменшення ймовірності повторного інсульту порівняно з його відсутністю у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА?

Особам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендовано призначити антигіпертензивну терапію (АГТ) для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: висока; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

АГ являє собою ключовий чинник ризику інсульту. Підвищення систолічного АТ (САТ) на 20 мм рт. ст. або діастолічного (ДАТ) на 10 мм рт. ст. асоційоване з подвоєнням ризику інсульту. Зокрема, зростання АТ після перенесеного ішемічного інсульту або ТІА є чинником ризику рецидиву події (Kaplan et al., 2006).

За результатами метааналізу даних дев'яти досліджень із середньою тривалістю спостереження від 2 до 4,5 року, виявлено значне зниження ймовірності повторного інсульту – майже на 20% на тлі АГТ (Liu et al., 2005; Gayet et al., 2003). Очікується, що АГТ сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 17 випадків на тисячу пролікованих.

Метааналіз даних трьох досліджень продемонстрував незначне зниження частоти ішемічного інсульту при застосуванні препаратів для зниження АТ (Yusuf et al., 2000). За результатами іншого метааналізу, виявлено незначне зменшення кількості випадків геморагічного інсульту на тлі такого лікування (Yusuf et al., 2008).

Своєю чергою, згідно з даними більшості досліджень, робоча група зафіксувала суттєве значне зниження частоти серйозних СС-подій і СС-смерті в разі проведення АГТ. Однак суттєвого зменшення випадків інфаркту міокарда

(ІМ) і смерті від усіх причин не підтверджено. Результатів для аналізу впливу антигіпертензивних препаратів на деменцію та функціональні наслідки виявилось недостатньо.

Супровідні дані

Певні висновки метааналізів досліджень підтвердили виявлений раніше лінійний зв'язок між ступенем зниження АТ та досягнутими результатами (Katsanos et al., 2017; Zonneveld et al., 2018).

Масштабний метааналіз засвідчив зменшення ймовірності розвитку серйозних СС-подій на ~10% за кожного зниження САТ на 5 мм рт. ст. у межах первинної та вторинної профілактики. Так, в осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі спостерігалось зниження частоти всіх серйозних СС-подій та інсульту на 11%, але ефекту щодо загальної смертності не було. Переваги зниження АТ під час проведення первинної профілактики були стабільними незалежно від початкового рівня АТ (Rahimi et al., 2021).

Користь АГТ у межах вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із помірною АГ підтверджено у дослідженні PROGRESS. Зокрема, продемонстровано, що ризик повторного інсульту на тлі АГТ знижувався незалежно від того, чи страждали хворі на АГ (PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Терміни застосовуваного лікування у залучених до метааналізу дослідженнях значно різнилися (але терапію ніколи не розпочинали за гострої фази), і під час подальшого спостереження ризик повторних подій стабільно знижувався.

Отже, рекомендації стосуються всіх пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА, але не містять конкретних порад щодо часу початку терапії.

! Чи забезпечує використання позаофісних вимірювань АТ порівняно з офісними кращий довгостроковий контроль АТ у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які розпочинають антигіпертензивну терапію?

У пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА доцільно, за можливості, брати до уваги позаофісні вимірювання АТ для досягнення кращого довгострокового його контролю (консенсусна заявка експертів).

Аналіз доказів

Систематичний огляд виявив три дослідження, у яких порівнювали позаофісне та офісне вимірювання АТ у пацієнтів після інсульту або ТІА.

У дослідженні TEST-BP за участю 171 хворого із нещодавнім інсультом або ТІА порівнювали осіб, які перебували на самоконтролі АТ із/без керованої самостійної АГТ, та пацієнтів на стандартній терапії. За результатами різниці у показниках денного амбулаторного САТ через 6 міс., значущих відмінностей між групами не спостерігалось (Davison et al., 2018).

До того ж варто відзначити дані дослідження S.M. Kerrу et al. (2013), у межах якого 381 пацієнта з АГ та інсультом або ТІА в анамнезі були рандомізовані для проведення домашнього моніторингу АТ або стандартного лікування. Основним результатом було зниження САТ через 12 міс. За отриманими даними, значущої різниці щодо результатів між групами не виявлено. У рандомізованому дослідженні TASMINE-SR 552 учасники з інсультом або ТІА, ішемічною хворобою серця (ІХС), ЦД, хронічною хворобою нирок

і вихідним рівнем АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. були розподілені на групи:

- Самоконтролю АТ у поєднанні з індивідуальним алгоритмом самостійного титрування доз препаратів.
- Стандартного лікування.

Середня міжгрупова різниця щодо показників САТ після візитів до лікаря упродовж 12 місяців становила 9,2 мм рт. ст. без збільшення кількості розвитку побічних явищ (McManus et al., 2014).

Супровідні дані

Метааналіз результатів досліджень не виявив значущого ліпшого контролю АТ за допомогою домашнього моніторингу в пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом чи ТІА. Отже, для надання рекомендації доказів недостатньо, проте на підставі наявних даних досягнуто консенсусне експертне рішення. У дослідженні TASMINE-SR самоконтроль АТ у поєднанні з індивідуальним алгоритмом самотитрування доз сприяв значущому зниженню АТ через 12 міс. (McManus et al., 2014). Своєю чергою, в іншому дослідженні 30% пацієнтів потребували допомоги медичного працівника для вимірювання АТ, виявлено значний рівень інвалідації внаслідок інсульту (вік хворих варіював від 30 до 94 років) (Kerry et al., 2013).

Автори настанов наголошують на потребі в позаофісному самостійному моніторингу АТ, про що йдеться у настановах Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (Visseren et al., 2021). Такий моніторинг може мати сприятливий вплив на прихильність до лікування та контроль АТ, особливо у пацієнтів із високим рівнем АТ, що входять до групи ризику (Tucker et al., 2017).

! Який вплив має більш інтенсивна антигіпертензивна терапія (цільовий АТ $<130/80$ мм рт. ст.) порівняно з менш інтенсивною (цільовий АТ $<140/90$ мм рт. ст.) на ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які розпочинають або отримують посилене лікування?

У пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом чи ТІА рекомендовано досягати цільового АТ $<130/80$ мм рт. ст. для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

За допомогою систематичного огляду виявлено три дослідження, у яких порівнювали стратегію інтенсивного зниження АТ зі стандартним лікуванням і визначали ризик повторного інсульту в осіб з інсультом або ТІА в анамнезі.

Дослідження SPS3 тривалістю 180 днів налічувало 3020 учасників із симптоматичним лакунарним ішемічним інсультом, які були розподілені на групи для досягнення різних цільових значень САТ: 130-149 та <130 мм рт. ст. (Benavente et al., 2013). За отриманими результатами, стратегія інтенсивнішого зниження САТ була пов'язана зі зменшенням кількості випадків геморагічного інсульту. Проте статистично значущої різниці між групами щодо інших вторинних наслідків, як-от ішемічний інсульт, ІМ, серйозні СС-події, смерть з усіх причин і СС-смерть, не спостерігали.

У дослідженні PAST-BP 529 учасників (52% перенесли ТІА, решта – інсульт) рандомізували для інтенсивного зниження САТ (<130 мм рт. ст.) або на 10 мм рт. ст., якщо базовий показник САТ був <140 мм рт. ст., порівняно зі стандартним лікуванням (<140 мм рт. ст.) (Mant et al., 2016). Через 12 міс. на тлі інтенсивного лікування не відзначалося жодного рецидиву інсульту, а за стандартної терапії – три випадки. Однак різниці між групами щодо серйозних СС-подій, ІМ, загальної і СС-смерті, а також несприятливих симптомів не виявлено.

Важливими є результати дослідження RESPECTS, у межах якого 1280 осіб з інсультом в анамнезі (85% з ішемічним інсультом, 15% – із геморагічним) були рандомізовані для інтенсивного зниження АТ ($<120/80$ мм рт. ст.) порівняно зі стандартним лікуванням ($<140/90$ мм рт. ст. або $<130/80$ мм рт. ст. для хворих на ЦД, хронічну хворобу нирок, ІМ в анамнезі) (Kitagawa et al., 2019).

Після середнього періоду спостереження 3,9 року отримали такі результати:

1. За інтенсивної терапії повторний інсульт будь-якого типу зафіксовано в 1,65% учасників.
 2. За стандартного лікування рецидив інсульту трапився у 2,26% пацієнтів.
 3. У групі інтенсивного зниження АТ частота геморагічного інсульту була нижчою, тоді як різницю щодо великих СС-подій і смерті від ІМ та із будь-яких причин не встановлено.
 4. Серйозні побічні ефекти були подібними в обох групах.
- Метааналіз даних проведених досліджень виявив значуще зниження частоти повторних інсультів за інтенсивного зниження АТ порівняно зі стандартною стратегією терапії. Очікується, що використання інтенсивної АГТ сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 17 випадків на тисячу пролікованих.

Супровідні дані

Автори настанови зазначають певну неоднорідність даних досліджень через різницю в характеристиках учасників. Наприклад, деякі дослідження налічували пацієнтів із ТІА та інсультом, інші – із геморагічним або ішемічним інсультом, асоційованим із внутрішньочерепним атеросклеротичним стенозом. Було важко узагальнити рекомендації для конкретних підгруп. Отримані дані щодо інтенсивного зниження АТ було потрібно інтерпретувати з обережністю у деяких категоріях хворих. Наприклад, виявлено зв'язок між вищим ризиком інсульту та нижчим АТ в осіб із двобічним тяжким стенозом внутрішньої сонної артерії (Rothwell et al., 2003).

Середній вік учасників досліджень становив від 63 до 72 років; цей показник є нижчим, ніж у популяційних реєстрах і клінічній практиці (Vejet et al., 2021). Проте загалом автори настанов вважають, що АГТ в осіб старечого віку (>80 років) знижує ризик інсульту (Beckett et al., 2008).

❗ Чи зменшується ризик повторного інсульту в пацієнтів із ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі, які розпочинають лікування комбінацією двох антигіпертензивних препаратів порівняно з монотерапією?

Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, доцільно розпочинати лікування комбінацією двох антигіпертензивних препаратів для зменшення ймовірності рецидиву інсульту; при цьому слід розглянути можливість призначення монотерапії за наявності потенційного ризику гіпотензії, наприклад в ослаблених хворих, літніх осіб і з межевою АГ (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Систематичний огляд не виявив досліджень, присвячених порівнянню початку застосування комбінації антигіпертензивних препаратів і монотерапії для вторинної профілактики інсульту. Дослідження PROGRESS (2001) було єдиним, у якому учасників рандомізували для отримання комбінованого лікування, але лікар мав право обрати, що використовувати: монотерапію (периндоприл) чи комбінацію ліків (периндоприл та індапамід).

Відповідно до отриманих результатів, комбіноване лікування асоціювалося із суттєвішим зниженням АТ проти плацебо (12,5/5,0 мм рт. ст.), ніж монотерапія порівняно з плацебо (4,9/2,8 мм рт. ст.), а також пропорційно більш значущим зменшенням ймовірності повторного інсульту (43 проти 5%).

Супровідні дані

За висновками експертів, для пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА недостатньо даних, щоб надати рекомендацію, із чого краще починати лікування: монотерапія чи комбінація препаратів. Тож для досягнення консенсусу використовували результати досліджень первинної профілактики.

Аналіз даних підтвердив, що комбіноване лікування сприяє кращому контролю АТ порівняно з монотерапією в осіб з есенціальною АГ (MacDonald et al., 2017).

Зокрема, зниження АТ на тлі поєднання двох класів ліків приблизно вп'ятеро ефективніше, ніж при подвоєнні дози одного препарату (Wald et al., 2009).

До того ж у масштабних обсерваційних когортних дослідженнях продемонстровано, що початок лікування комбінацією препаратів порівняно з монотерапією сприяє:

- Поліпшенню контролю АТ.
- Підвищенню комплаєнсу хворих (Conn et al., 2015; Egan et al., 2012).

Ці дані підкріплюють поточні рекомендації Європейського товариства з гіпертензії (ESH) та ESC, у яких йдеться про необхідність розпочинати АГТ з комбінації ліків; виняток становлять пацієнти з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії та особи з легкою гіпертензією і низьким СС-ризиком (не стосується популяції пацієнтів

з інсультом) (Williams et al., 2018). Через брак альтернативних доказів щодо вторинної профілактики інсульту і даних для підтвердження потенційної користі комбінованого лікування це положення можна застосувати для більшості осіб із перенесеним інсультом. За можливості комбіноване лікування має передбачати поєднання компонентів в одній таблетці для поліпшення прихильності пацієнтів до терапії (Castellano et al., 2014).

Є обмежена кількість прямих доказів щодо вибору препаратів для комбінованого лікування. Так, за результатами досліджень, блокатори кальцієвих каналів (БКК) у межах первинної профілактики інсульту виявилися дещо ефективнішими, ніж інші класи препаратів, які були пов'язані з підвищеним ризиком симптоматичної серцевої недостатності (Webb et al., 2010; Law et al., 2009).

Своєю чергою, інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) особливо ефективні для профілактики ІХС та дисфункції нирок, а блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА) мають сприятливий профіль безпеки (Kronish et al., 2011). У дослідженні ACCOMPLISH комбінація «інгібітор РАС+БКК» виявилася ефективнішою, ніж комбінація «інгібітор РАС+діуретик», але це не було підтверджено у подальших менш потужних дослідженнях (Ogihara et al., 2015; Matsuzaki et al., 2015).

Отже, на думку авторів настанов, спираючись на рекомендації щодо первинної профілактики та наявні докази, лікування доцільно розпочинати з комбінації антигіпертензивних препаратів, що зазвичай передбачає застосування тіазидоподібного діуретика (індапамід) або БКК (амлодипін / фелодипін) та інгібітора РАС (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або БРА). Якщо є потреба у додаванні третього компонента, можна призначити БКК або тіазидний діуретик. Втім, необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних комбінацій ліків, особливо у межах вторинної профілактики інсульту, зокрема потенційної користі поєднання трьох препаратів.

Ліпідознижувальна терапія

❗ Чи має вплив використання статинів на зниження ризику повторного епізоду в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА порівняно з відсутністю гіполіпідемічної терапії?

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, слід досягати цільового АТ <130/80 мм рт. ст., щоб знизити ризик повторної події (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

Відповідно до критеріїв пошуку, систематичний огляд виявив п'ять досліджень, у яких брали участь 10 169 учасників.

У дослідженні SPARCL (n=4731; середній вік – 63 роки) взяли участь пацієнти, які протягом 1-6 міс. перенесли ішемічний інсульт або ТІА. Середня тривалість спостереження становила 4,9 року. Учасники були рандомізовані для приймання аторвастатину (80 мг/добу) або плацебо. Основним клінічним наслідком був нефатальний / фатальний інсульт будь-якого типу, частота яких значуще знизилася в разі застосування аторвастатину (Amarengo et al., 2006).

До дослідження HPSC було залучено 20 536 осіб (середній вік – 65 років) із вмістом загального холестерину (ХС) у крові не натще $\geq 3,5$ ммоль/л (≥ 135 мг/дл).

Серед учасників 3280 мали цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в анамнезі, а саме:

- 1) негеморагічний інсульт, який не призводив до інвалідизації, у 63%;
- 2) ТІА в 46%;
- 3) каротидну ендартеректомію перенесли 10%;
- 4) каротидну ангіопластику перенесли 2%.

Тривалість спостереження становила 4,8 року, а середній інтервал після останнього інсульту або ТІА – 4,3 року. Пацієнтів рандомізували для приймання 40 мг/добу симвастатину або плацебо. Основний клінічний результат – розвиток інсульту будь-якого типу. За отриманими даними, частота первинних наслідків під час застосування симвастатину значуще знизилася (Collins et al., 2004).

Дослідження J-STARS охоплювало 1578 учасників (середній вік – 66 років) із некардіоемболічним ішемічним інсультом в анамнезі, що трапився за 3 роки – місяць до початку дослідження. Середня тривалість спостереження становила 4,9 року, основним клінічним наслідком був інсульт. Пацієнти були рандомізовані для лікування правастатином (10 мг/добу) або входили до групи без статинотерапії. За результатами проведеного дослідження, річна частота інсультів виявилася подібною (2,4 і 2,5%) у групах правастатину й порівняння відповідно (Nosomi et al., 2015).

У дослідженні CARE взяли участь 4159 учасників віком 21-75 років, які перенесли ІМ орієнтовно 10 міс. тому. Середній період спостереження становив 5 років. Пацієнтів розподілили на групи для отримання 40 мг/добу правастатину в межах вторинної профілактики або плацебо. Загалом 100 хворих у групі плацебо та 111 – на лікуванні правастатином мали інсульт/ТІА в анамнезі. Виявлено, що у пацієнтів, які приймали статини, відносний ризик (ВР) інсульту або ТІА знизився на 37% (Plehn et al., 1999).

Значущими є дані дослідження LIPID, що налічувало 9014 учасників (середній вік – 62 роки) з ІМ або нестабільною стенокардією в анамнезі протягом останніх 3-36 міс. Хворі були рандомізовані для приймання 40 мг/добу правастатину або плацебо. Зокрема, 610 пацієнтів (n=325 у групі лікування) мали ЦВЗ в анамнезі. Середня тривалість спостереження становила 6,1 року. Серед вторинних результатів – інсульт будь-якого типу. За отриманими даними, ВР інсульту в групі правастатину становив 0,72 (White et al., 2000).

Отже, метааналіз даних п'яти зазначених вище досліджень виявив значуще зниження частоти інсульту будь-якого типу в осіб за статинотерапії порівняно з тими, хто не отримував ліпідознижувальних препаратів. Тож автори настанов вважають, що використання статинів сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 13 випадків на тисячу пролікованих.

Супровідні дані

Докази високої якості свідчать, що використання статинів знижує ризик ішемічного інсульту та серйозних СС-подій у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА. Вплив на ризик ІМ у цій популяції хворих менш очевидний. До того ж аналіз даних засвідчив, що ризик геморагічного інсульту при застосуванні статинів підвищується. Проте також виявлено тенденцію до зменшення загальної кількості інсультів і летальних випадків від ССЗ, що вказує на позитивний ефект в осіб з ішемічним інсультом і ТІА в анамнезі.

Отримані результати демонструють, що застосування статинів може призвести до 6 випадків геморагічного інсульту на 1 тис. осіб, які отримували лікування, але при цьому запобігти розвитку 40 серйозних СС-подій.

❗ Чи знижує інтенсивніший контроль цільового рівня ХС ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА порівняно з менш інтенсивним?

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА рекомендовано досягати цільового рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), щоб знизити ризик серйозних СС-подій (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив одне рандомізоване дослідження з паралельними групами – Treat Stroke to Target, у якому взяли участь 2860 осіб із перенесеним протягом останніх 3 міс. інсультом або ТІА – впродовж останніх 15 днів (Amarengo et al., 2020).

Середня тривалість спостереження становила 3,5 року. Учасники були рандомізовані для отримання статинів або іншої ліпідознижувальної терапії для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) або ХС ЛПНЩ 2,3-2,8 ммоль/л (90-110 мг/дл). Тип та дозування препаратів були на розсуд дослідників. Основним клінічним результатом було виникнення серйозної СС-події.

Зокрема, у групі з нижчим цільовим ХС ЛПНЩ спостерігали вищу частоту використання статинів (94 проти 66%) і комбінації «статин + езетиміб» (35 проти 6%).

У групі інтенсивного лікування досягнуто:

- Значущого зниження ризику серйозних СС-подій.
- Незначущого зниження ризику ішемічного або геморагічного інсульту, а також випадків ІМ, ішемічного інсульту або ТІА, рівня загальної та СС-смертності.
- Незначущого збільшення кількості внутрішньочерепних крововиливів.

Супровідні дані

Відповідно до аналізу отриманих результатів, підтверджено переваги інтенсивного контролю рівня ХС ЛПНЩ. Так, у дослідженні Treat Stroke to Target пацієнти, які досягли рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), мали нижчий ризик розвитку ішемічного інсульту (Amarengo et al., 2020). Крім того, за даними дослідження SPARCL, у учасників зі зменшенням вмісту ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти вихідного рівня ризик інсульту будь-якого типу знизився на 35% (Amarengo et al., 2007).

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 24

Чи є додавання езетимібу та/або інгібітора протеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) до схеми лікування ефективнішим для зниження ризику повторного інсульту порівняно з лише статинотерапією у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, яким не вдається досягти цільових ХС ЛПНЩ, попри приймання статинів у максимально переносимій дозі протягом щонайменше 6 тижнів?

В осіб із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, які не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ, попри приймання статину в максимально переносимій дозі протягом щонайменше 6 тиж., додавання езетимібу є прийнятним варіантом для зниження ризику рецидиву серйозних СС-подій (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Автори настанов зазначають, що згідно з результатами систематичного пошуку не виявлено жодного РКД, присвяченого безпосередньому порівнянню додаткового лікування езетимібом та/або інгібітором PCSK-9 із монотерапією статинами в осіб з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі. Однак це питання опосередковано розглядали у трьох РКД за участю переважно пацієнтів з ІХС. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження IMPROVE-IT охоплювало 18 144 учасників, які були госпіталізовані з приводу нещодавно перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) та мали рівень ХС ЛПНЩ 1,3-3,2 ммоль/л (50-125 мг/дл), якщо не приймали гіполіпемічні препарати, або 1,3-2,6 ммоль/л (50-100 мг/дл) – якщо приймали. Хворих розподілили на порівняльні групи застосування комбінацій «езетиміб + симвастатин» та «плацебо + симвастатин». У пацієнтів, які отримували «езетиміб + симвастатин», виявлено значуще зниження частоти серйозних СС-подій. Ефект був стійким щодо інсульту будь-якого типу (Cannon et al., 2015).

Також на увагу заслуговують дані багатоцентрового подвійного сліпого РКД ODYSSEY за участю 18 924 осіб віком ≥ 40 років, які були госпіталізовані з приводу ГКС за 1-12 міс. до рандомізації. Порівнювали ефективність інгібітора PCSK9 алірокумабу та плацебо. Усі хворі мали рівень ХС ЛПНЩ щонайменше 1,9 ммоль/л (70 мг/дл), рівень ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) принаймні 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) або рівень аполіпопротеїну В щонайменше 80 мг/дл. За отриманими результатами, алірокумаб порівняно з плацебо зменшував імовірність повторних ішемічних СС-подій, а також фатального / нефатального ішемічного інсульту на 27%, не підвищуючи ризику геморагічного інсульту (Jukema et al., 2019).

У мультинаціональному подвійному сліпому РКД FOURIER за участю 27 564 осіб віком 40-85 років групи високого ризику, які мали ІМ, негеморагічний інсульт або захворювання периферичних артерій (ЗПА) в анамнезі, порівнювали ефективність інгібітора PCSK9 еволокумабу і плацебо. Усі хворі мали початковий рівень ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) або рівень ХС не-ЛПВЩ принаймні 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) під час оптимізованої гіполіпемічної терапії. За отриманими результатами, у пацієнтів, які приймали лікування еволокумабом, ризик серйозних СС-подій знизився на 15% порівняно з групою плацебо. Також така терапія асоціювалася зі зменшенням імовірності ішемічного інсульту на 25% без значущого зростання частоти геморагічного інсульту (Sabatine et al., 2017).

Метааналіз даних підгрупи пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі в усіх вищезазначених дослідженнях засвідчив, що не було суттєвого зниження частоти інсульту будь-якого типу на тлі додаткової терапії езетимібом та/або інгібітором PCSK9. Своєю чергою, метааналіз даних інших досліджень не виявив значущого зменшення кількості випадків ішемічного інсульту при додаванні до схеми лікування езетимібу та/або інгібітора PCSK9, а також різниці в результатах щодо частоти геморагічного інсульту. Проте за допомогою такої терапії вдалося значуще знизити частоту серйозних СС-подій та ІМ (Bohula et al., 2017; Giugliano et al., 2020).

Тож автори настанови вважають, що нижчий цільовий рівень ХС ЛПНЩ є кращим для запобігання розвитку серйозних СС-подій в осіб, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА з ознаками атеросклерозу (Amarengo et al., 2020).

Супровідні дані

Нині бракує доказів для створення рекомендації щодо застосування ад'ювантної терапії езетимібом та/або інгібітором PCSK9 для зменшення ймовірності повторного інсульту в осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ, попри приймання статинів у максимально переносимих дозах протягом принаймні 6 тиж. Однак є певні докази того, що додавання езетимібу

та/або інгібітора PCSK-9 є ефективнішим, ніж монотерапія статинами, для зниження загального ризику повторних серйозних СС-подій у популяції пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом. Крім того, підтверджено, що інтенсивніше лікування з додаванням езетимібу знижує ризик повторного ішемічного інсульту та серйозних СС-подій у деяких категорій хворих (Sabatine et al., 2017). Застосування інгібітора PCSK9 можна розглянути в осіб з ІХС або ішемічним інсультом, яким не вдається досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та езетимібу.

Антитромботична терапія

Чи знижує ризик повторного інсульту тривала антитромбоцитарна терапія порівняно з її відсутністю у пацієнтів з ішемічним інсультом чи ТІА в анамнезі?

Особам із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА рекомендовано тривалу антитромбоцитарну терапію для зниження ризику повторних епізодів (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив 11 досліджень із загальною кількістю 13 369 учасників. Серед проаналізованих робіт було подвійне сліпе РКД тривалістю близько 2 років, що налічувало 585 учасників із ризиком інсульту, яких розподілили на групи для приймання 1300 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 800 мг сульфінпіразону, обох цих препаратів або плацебо. Основним результатом дослідження були ТІА, інсульт або смерть. Науковці дійшли висновку, що у групі АСК є значуще зниження частоти первинних наслідків (Canadian Cooperative Study Group, 1978).

Також цікавими виявилися дані подвійного сліпого РКД тривалістю 3 роки AICLA, до якого залучили пацієнтів, що нещодавно перенесли ТІА або ішемічний інсульт.

Учасників рандомізували на групи для отримання:

- 1) 1000 мг АСК;
- 2) 1000 мг АСК + 225 мг дипіридамолу;
- 3) плацебо.

Первинним результатом дослідження був ішемічний інсульт. Отримані дані підтвердили, що лікування АСК і комбінацією «АСК + дипіридамол» знижувало ризик інсульту порівняно з плацебо (Boussier et al., 1983).

У подвійному сліпому РКД UK-TIA 2435 учасників із ТІА або так званім малим інсультом розподілили на групи для лікування АСК у дозуванні 300 або 1200 мг та приймання плацебо. Середній період спостереження становив 4 роки. Основним результатом дослідження був обширний інсульт, ІМ та СС-смерть. Автори виявили значуще зниження частоти первинних кінцевих точок на тлі терапії АСК (Farrell et al., 1991). Автори настанов також відзначають результати подвійного сліпого РКД ESPS-2 тривалістю 2 роки, у якому вивчали ефект чотирьох методів лікування: 50 мг АСК, 400 мг дипіридамолу, 50 мг АСК + 400 мг дипіридамолу або плацебо. Первинною кінцевою точкою дослідження був інсульт або смерть. За отриманими результатами, виявлено значущу користь усіх антитромбоцитарних стратегій терапії (Diener et al., 1996). Ефективність лікування цілостазолом порівняно з плацебо оцінювали у подвійному сліпому РКД CSPS за участю 1095 хворих. Основним результатом дослідження був рецидив ішемічного інсульту. При застосуванні цілостазолу спостерігали зниження ВР повторного епізоду на 41,7% (Gotoh et al., 2000).

За даними метааналізу більшості досліджень, антитромбоцитарна терапія асоціювалася зі зниженням ризику інсульту будь-якого типу (Diener et al., 1996). Автори настанов вважають, що використання антиагрегантів сприятиме зменшенню частоти інсультів – на 24 випадки на тисячу пролікованих.

Супровідні дані

Більшість виявлених досліджень присвячена вивченню ефективності антитромбоцитарної терапії АСК. Робоча група дослідників антиагрегантів (АТГ) дійшла висновку, що користь при застосуванні антитромбоцитарної терапії в осіб з інсультом є суттєвою. При цьому визначена оптимальна доза АСК становить 75-325 мг/добу на підставі обмежених переваг, але підвищеного ризику кровотечі при використанні більших доз (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Результати, які отримала робоча група ESO, були подібними.

Останнім часом розроблено низку антиагрегантних препаратів (як-от дипіридамол, клопідогрель), ефективність яких вивчали у дослідженнях за участю пацієнтів з інсультом в анамнезі. Загалом продемонстровано, що ці препарати мають принаймні такі самі переваги, як АСК.

Чи знижує ризик повторного інсульту в пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) комбінаціями «АСК +

клопідогрель» або «АСК + дипіридамол» протягом >90 днів порівняно з лікуванням лише антиагрегантом?

Особам із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА не рекомендовано використовувати ПАТТ АСК і клопідогрелем у довгостроковій перспективі, але рекомендоване застосування антиагреганту як засобу монотерапії для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації проти втручання: слабка).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив 6 досліджень із загальною кількістю 41 309 учасників. Серед проаналізованих робіт на увагу заслуговує дослідження MATCH тривалістю 1,5 року, що охоплювало 7599 осіб, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА впродовж останніх 3 міс. і мали принаймні один із зазначених чинників ризику:

- 1) ішемічний інсульт в анамнезі;
- 2) ІМ в анамнезі;
- 3) стенокардію;
- 4) ЗПА на тлі ЦД.

Учасників рандомізували на групи для лікування комбінацією клопідогрелю (75 мг/добу) та АСК (75 мг/добу) або клопідогрелю (75 мг/добу) і плацебо. У групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу становив 2%, ішемічного інсульту – 7,1%, серйозних СС-подій – 5,9%. Зростання абсолютного ризику великої кровотечі становило 1,36% (Diener et al., 2004).

У дослідженні CHARISMA взяли участь 15 603 пацієнти із множинними чинниками ризику атеротромбозу, ІХС, цереброваскулярних патологій та ЗПА. Учасники були рандомізовані на групи для отримання АСК (75-162 мг/добу) і клопідогрелю (75 мг/добу) або АСК і плацебо. В осіб із ЦВЗ середній термін спостереження становив 2,1 року. У групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу був 0,80; ішемічного – 0,80; геморагічного – 1,11 і серйозних СС-подій – 0,84 (Bhatt et al., 2006).

До рандомізованого дослідження PROFESS було залучено 20 322 пацієнти з ішемічним інсультом протягом останніх 3 міс. Учасників розподілили на групи для приймання АСК (25 мг/добу) і дипіридамолу (200 мг двічі на добу) або клопідогрелю (75 мг/добу). Виявлено, що у групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу становив 1,01, ішемічного – 0,80, геморагічного – 1,42 і серйозних СС-подій – 0,99 (Sacco et al., 2008).

За даними метааналізу, що охоплював результати більшості РКД, використання ПАТТ суттєво не зменшувало ймовірність повторного інсульту, але сприяло значущому зниженню ризику ішемічного інсульту (Benavente et al., 2012; Bhatt et al., 2006).

Однак у трьох РКД ПАТТ корелювала зі значно підвищеним ризиком геморагічного інсульту. Автори настанов вважають, що застосування ПАТТ призведе до збільшення частоти геморагічного інсульту – на чотири випадки на тисячу пролікованих.

Супровідні дані

За результатами досліджень ефективності клопідогрелю та АСК, не виявлено доказів чистої користі застосування ПАТТ. Терапія АСК і дипіридамолом не забезпечувала переваг порівняно з клопідогрелем, але призводила до зростання ризику геморагічного інсульту. Також при застосуванні цих препаратів зафіксовано побічні явища та випадки припинення лікування.

Однак у низці робіт продемонстровано переваги комбінованої терапії АСК та дипіридамолом порівняно з монотерапією АСК щодо деяких клінічних результатів (Diener et al., 1996; Halkes et al., 2006).

Мережевий метааналіз підтвердив, що клопідогрель або АСК і дипіридамол у комбінації є найкращими довгостроковими антитромбоцитарними стратегіями. Загалом основні результати свідчать на користь монотерапії антиагрегантами, а непрямі дані вказують на те, що клопідогрель має переваги перед АСК (Greving et al., 2019).

Чи знижує ризик повторного інсульту лікування антитромбоцитарним засобом у поєднанні з прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК) у низьких дозах порівняно з монотерапією антиагрегантом у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та атеросклерозом, які не мають інших показань для антикоагуляції?

Застосування антитромбоцитарної терапії в поєднанні з ПОАК (ривароксабаном) у низьких дозах можна розглядати для оптимізації лікування ІХС або ЗПА в осіб із перенесеним понад 1 міс. тому ішемічним інсультом або ТІА; проте таку стратегію не слід розглядати для пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які не страждають на ІХС або ЗПА (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Під час систематичного пошуку не виявлено рандомізованих досліджень, які б відповідали запиту. Однак до уваги було взято дані дослідження COMPASS, що охоплювало 27 395 осіб зі стабільним атеросклеротичним захворюванням: ІХС або ЗПА в анамнезі. Загалом 3,8% учасників раніше перенесли інсульт (Eikelboom et al., 2017).

У дослідженні порівнювали три стратегії лікування:

- 1) 2,5 мг ривароксабану двічі на добу + 100 мг АСК;
- 2) 5 мг ривароксабану двічі на добу;
- 3) 100 мг/добу АСК.

Комбінація ривароксабану та АСК порівняно з монотерапією АСК сприяла зниженню ризику смерті від ССЗ, інсульту й ІМ, а також імовірності розвитку інсульту, зокрема ішемічного. Крім того, не було значущого підвищення ризику геморагічного інсульту. Своєю чергою, ривароксабан у монотерапії не мав переваг перед АСК.

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз даних ефективності ПОАК у низьких дозах у поєднанні з антиагрегантами в осіб із ССЗ містили результати семи рандомізованих досліджень (Galli et al., 2021). Серед популяції хворих, окрім зазначених вище, були пацієнти із ГКС, серцевою недостатністю, ЗПА і фібриляцією передсердь. За отриманими даними, на тлі комбінованої терапії спостерігали тенденцію до зменшення ймовірності розвитку інсульту. Зокрема, не підвищувався ризик геморагічного інсульту (Bonasa et al., 2020; Okumura et al., 2020).

Супровідні дані

Сьогодні бракує прямих доказів на підтримку рекомендації щодо використання антитромбоцитарної терапії в поєднанні з ПОАК у низьких дозах для осіб з ішемічним інсульту або ТІА в анамнезі.

На підставі наявних даних автори настанов дійшли висновку, що застосування антиагреганту в поєднанні з ПОАК у низьких дозах може бути прийнятним вибором для певної категорії хворих, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА більш ніж місяць тому та мають супутнє захворювання коронарних або периферичних артерій, і що така стратегія сприяє оптимізації лікування цих станів (Eikelboom et al., 2017). Вони також зауважують, що саме ривароксабан досліджувався як представник ПОАК, тому інші препарати згаданої групи не слід брати до уваги в зазначеному контексті.

Чи знижує ризик повторного інсульту лікування ПОАК порівняно з антитромбоцитарною терапією у пацієнтів з емболічним інсульту невизначеного генезу (ESUS)?

В осіб з емболічним інсульту невизначеного генезу слід розглянути використання антитромбоцитарної терапії на відміну від ПОАК, щоб зменшити ймовірність повторного інсульту (якість доказів: низька; сила рекомендації проти втручання: слабка).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив два дослідження із загальною кількістю 12 603 учасників, у яких порівнювали ПОАК з антитромбоцитарним лікуванням для зниження ризику інсульту у хворих із ESUS.

NAVIGATE ESUS – багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження, у якому 7213 осіб, які нещодавно (за 6 міс. – 7 днів до включення) перенесли ESUS, отримували терапію ривароксабаном (15 мг/добу) або АСК (100 мг/добу). Середня тривалість спостереження становила два роки. Застосування ривароксабану не знижувало ризику повторного інсульту порівняно з терапією АСК. До того ж частота великих кровотеч при застосуванні ривароксабану зростала. Дослідження зупинили завчасно через недостатність користі щодо ризику інсульту та випадки кровотеч на тлі приймання ривароксабану (Hart et al., 2019).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні RESPECT ESUS порівнювали ефективність дабігатрану (150 / 110 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) у 5390 осіб віком ≥ 75 років, які перенесли ESUS протягом останніх 3 міс. (або 6 міс. за наявності принаймні одного додаткового судинного чинника ризику). Середня тривалість спостереження становила приблизно 1,5 року.

Дабігатран не перевершував АСК за ефективністю профілактики інсульту, зокрема ішемічного. Частота великих кровотеч при застосуванні дабігатрану не підвищувалася (Diener et al., 2019).

За даними проведеного метааналізу наведених досліджень, не виявлено різниці щодо частоти інсульту будь-якого типу, зокрема ішемічного; частота геморагічного інсульту і великих кровотеч суттєво не зросла.

Супровідні дані

На жаль, бракує актуальних доказів, які б свідчили про переваги ПОАК над антиагрегантами у пацієнтів із ESUS. Нині тривають дослідження, у яких науковці з'ясовують, чи можливо за допомогою показників сироватки крові, електро- або ехокардіографічних біомаркерів ідентифікувати осіб із ішемічним інсульту, для яких ПОАК матимуть очевидні переваги (Kamel et al., 2019).

Цукровий діабет

Чи знижує ризик повторного інсульту в пацієнтів із ЦД та ішемічним інсульту / ТІА більш інтенсивний контроль рівня глікованого гемоглобіну (HbA1C) порівняно з менш інтенсивним?

В осіб з ішемічним інсульту або ТІА та ЦД доцільно досягати рівень HbA1C <53 ммоль/моль (154 мг/дл), щоб знизити ризик мікро- й макросудинних ускладнень; однак визначення цільового показника має бути індивідуальним залежно від віку, тривалості ЦД та супутніх захворювань (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Хворі на ЦД мають удвічі вищий ризик інсульту, при цьому ВР інсульту зростає приблизно на 15% із кожним підвищенням рівня HbA1C на 1% (Selvin et al., 2008).

Інтенсивний контроль рівня глюкози крові в осіб із ЦД зменшує ймовірність мікросудинних ускладнень, як-от ретино-, нефро- та нейропатія. Втім, чи знижується ризик серйозних СС-подій, включно з інсульту, наразі не підтверджено.

Систематичний пошук не виявив жодних РКД, у яких би вивчали вплив інтенсивного контролю рівня глюкози крові на ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсульту / ТІА та ЦД. Зокрема, проаналізовано результати кількох досліджень із залученням інших популяцій хворих на ЦД.

Дослідження UKPDS охоплювало 4209 осіб (середній вік – 53 роки) з уперше діагностованим ЦД 2-го типу, з яких 2% учасників мали в анамнезі ІМ та 1% – інсульт або ТІА (UKPDS Group, 1998). Загалом 411 пацієнтів рандомізували на групи стандартного лікування, 342 – інтенсивної терапії метформіном і 951 – інтенсивного контролю глюкози.

Отримано такі результати:

1. Інтенсивне лікування метформіном асоціювалося зі зменшенням ймовірності мікро-, але не макросудинних ускладнень, а також будь-якої кінцевої точки, пов'язаної із ЦД, порівняно із традиційною терапією.

2. У хворих за терапії метформіном спостерігали меншу кількість летальних випадків від будь-яких причин і нижчий ризик інсульту порівняно з тими, хто отримував інші цукрознижувальні препарати.

Цікавими є також дані досліджень VADT та ACCORD, у яких приблизно 40 і 35% учасників відповідно мали ССЗ (про кількість осіб з інсульту не повідомлялося). У дослідженні ADVANCE 9% учасників мали інсульт в анамнезі. За даними аналізу, у жодному з досліджень не виявлено зниження частоти серйозних СС-подій при інтенсивному лікуванні. Проте серед осіб без ССЗ в анамнезі або з початковим рівнем HbA1C $\leq 8\%$ на тлі інтенсивної терапії спостерігали менше фатальних або нефатальних СС-подій (Duckworth et al., 2009).

За даними метааналізу досліджень, інтенсивний контроль рівня глюкози порівняно зі звичайним сприяв зниженню частоти серйозних СС-подій на 10% (Zhang et al., 2010). Своєю чергою, не виявлено впливу на ризик інсульту, а рівень глюкози у крові був підвищений. Результати аналізу підгруп хворих продемонстрували, що пацієнти з меншою тривалістю ЦД і нижчим вихідним рівнем HbA1C мали більшу користь внаслідок інтенсивного лікування. Крім того, показник HbA1C 7,5% асоціювався з найнижчим ВР смерті від будь-яких причин (Currie et al., 2010).

Супровідні дані

На думку авторів настанов, нині немає достатніх доказів на підтримку рекомендацій щодо інтенсивного контролю рівня глюкози для запобігання повторному інсульту в пацієнтів з ішемічним інсульту або ТІА в анамнезі. Однак багато осіб з інсульту страждають на ЦД, і всі хворі на ЦД мають підвищений ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень (Currie et al., 2010). Тож у пацієнтів з ішемічним інсульту або ТІА та ЦД слід оцінювати контроль рівня глюкози та переглядати терапевтичну стратегію відповідно до рекомендацій щодо лікування ЦД.

Чи знижує лікування піоглітазоном ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсульту або ТІА в анамнезі порівняно з його відсутністю?

В осіб з ішемічним інсульту або ТІА, які мають інсуліно-резистентність або ЦД 2-го типу, доцільно використовувати піоглітазон для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

Піоглітазон – інсулін-сенситивізувальний препарат для перорального застосування, який знижує ризик СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу. Також є дані щодо впливу піоглітазону на СС-події у пацієнтів з інсульту та резистентністю до інсуліну (Dormandy et al., 2005).

Систематичний пошук виявив три РКД за участю 2488 і 2492 осіб з ішемічним інсульту або ТІА, які були залучені до групи лікування піоглітазоном або групи контролю (Wilcox et al., 2007; Kernan et al., 2016; Tanaka et al., 2015). Серед учасників досліджень були пацієнти з ішемічним інсульту або ТІА високого ризику та резистентністю до інсуліну, хворі з ішемічним інсульту або ТІА та резистентністю до інсуліну або нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу, а також особи із ЦД 2-го типу та макросудинними ускладненнями. За отриманими даними, на тлі лікування зафіксовано випадки інсульту будь-якого типу, а також смерті з будь-яких причин, серйозних СС-подій та ІМ. Не було жодних повідомлень про СС-смерть, деменцію, внутрішньочерепну та велику кровотечу або функціональні результати.

Метааналіз проведених досліджень підтвердив значуще зниження ризику інсульту будь-якого типу при застосуванні піоглітазону. Автори настанов очікують, що використання цього препарату сприятиме зменшенню частоти інсультів – на 25 випадків на тисячу пролікованих.

Супровідні дані

Піоглітазон не є широко застосовуваним препаратом у межах вторинної профілактики інсульту, попри наявні позитивні результати досліджень, адже асоціюється зі значущими побічними ефектами. Так, на тлі лікування піоглітазоном зареєстровано підвищення ризику зростання маси тіла, переломів кісток, серцевої недостатності, раку сечового міхура (Kernan et al., 2016).

Нині бракує даних, щоб стверджувати, чи буде використання піоглітазону в нижчих дозах ефективним і чи спричинятиме він менше побічних явищ. Отже, піоглітазон слід застосовувати лише після ретельного оцінювання всіх індивідуальних ризиків.

Висновки

Для зниження довгострокового ризику повторного інсульту або інших важливих клінічних наслідків у пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА робоча група ESO надала такі узагальнені рекомендації щодо доцільності:

1. Проведення лікування для зниження АТ до цільового значення <130/80 мм рт. ст., за винятком підгруп із підвищеним ризиком негативних наслідків.
2. Застосування статинів для досягнення рівня ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).
3. Уникання ПАТТ АСК і клопідогрелем протягом >90 днів.
4. Запобігання використанню ПОАК у пацієнтів з ESUS.
5. Розгляду можливості призначення піоглітазону особам із ЦД або резистентністю до інсуліну після ретельного аналізу потенційних ризиків.

Крім того, усі або більшість членів робочої групи ESO вважають за необхідне:

- Застосовувати позаофісний моніторинг АТ.
- Призначати комбіновану терапію для контролю АТ.
- Розглядати призначення езетимибу або інгібіторів PCSK9, якщо цільових показників вмісту ліпідів не досягнуто.
- Використовувати ПОАК у низьких дозах на додаток до антиагрегантів у підгрупах пацієнтів із захворюванням коронарних або периферичних артерій.
- Досягати рівня HbA1C <53 ммоль/моль (7%) в осіб із ЦД.

Останнім часом досягнуто певних успіхів у межах фармакологічної профілактики первинного та повторного інсульту. Зокрема, отримано позитивні результати щодо застосування нових класів препаратів для антитромботичної та гіполіпідемічної терапії, лікування ЦД, контролю рівня ХС й АТ, а також виявлення модифікованих причин рецидиву інсульту, як-от фібриляція передсердь. Отже, є реальна можливість запобігати виникненню повторних епізодів у пацієнтів з інсульту і ТІА в анамнезі за допомогою доступних методів лікування.

Підготувала **Олена Коробка**

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

Сучасні аспекти діагностування та лікування постінсультної епілепсії

Інсульт належить до найпоширеніших причин розвитку епілепсії в осіб похилого віку, що супроводжується серйозними наслідками для здоров'я як на індивідуальному, так і на громадському рівнях. Постінсультна епілепсія (ПІЕ) не лише є тягарем для хворих, але й ускладнює їхню фізичну та психологічну реабілітацію. Останнім часом інтерес науковців до ПІЕ значно підвищився, що відкриває перспективи для проведення нових досліджень, а також пошуку ефективних методів профілактики й терапії цього захворювання. Нині суттєво поліпшилося розуміння принципів ведення хворих на ПІЕ, проте клініцисти досі стикаються з труднощами при призначенні лікування, адже воно потребує врахування різних чинників, як-от вік пацієнта, медикаментозна взаємодія, вторинна судинна профілактика тощо. Пропонуємо до вашої уваги огляд оновлених науково обґрунтованих даних щодо клінічних аспектів діагностики й терапії ПІЕ, опублікованих у статті M. Mauritz et al. «Diagnosis and Treatment of Poststroke Epilepsy: Where Do We Stand?» видання *Current Treatment Options in Neurology* (2023; 25: 1-21).

Визначення та епідеміологія гострих симптоматичних епілептичних нападів і постінсультної епілепсії

Щодо судомних нападів, пов'язаних з інсультом, важливо розрізнити спровоковані, або гострі симптоматичні епілептичні напади (ГСЕН), та неспровоковані епінапади, оскільки вони різняться за патофізіологічними механізмами, прогнозом, ризиком рецидиву й методами лікування. ГСЕН – ранні (виникають щонайменше впродовж семи днів після інсульту) і не є підставою для встановлення діагнозу епілепсії, своєю чергою, не спровоковані – пізні (виникають через сім днів після інсульту), та вже підпадають під критерії хвороби (Hesdorffer et al., 2009). Поріг сім днів після інсульту допомагає відрізнити ГСЕН від віддалених симптоматичних постінсультних судомних нападів. Також постінсультні ГСЕН не свідчать про розвиток епілепсії через значно нижчий ризик подальших неспровокованих епілептичних нападів. Однак ГСЕН самі собою є важливим чинником ризику розвитку неспровокованих епінападів та, зокрема, ПІЕ (Ferreira-Atuesta et al., 2021).

Наприклад, згідно з новим практичним визначенням епілепсії Міжнародної проти-епілептичної ліги (ILAE), про розвиток епілепсії свідчить наявність одного неспровокованого епілептичного нападу. Імовірність повторення нападів становить щонайменше 60% протягом наступних 10 років (Fisher et al., 2014). ГСЕН фіксують щонайменше у 3-6% пацієнтів з інсультом. При цьому ризик ГСЕН значно вищий за геморагічного (10-18%), ніж за ішемічного інсульту (2-4%) (Beghi et al., 2010; Labovitz et al., 2001). Більшість ГСЕН, пов'язаних з інсультом, формується протягом перших 24 год після події (So et al., 1996). За даними літератури, довгострокова кумулятивна захворюваність на ПІЕ коливається від 2 до 15% (Zelano et al., 2016). Подібно до ГСЕН, частота розвитку ПІЕ відрізняється залежно від типу перенесеного інсульту. Ризик як ГСЕН, так і ПІЕ зазвичай вищий після геморагічного, ніж ішемічного інсульту. Винятком є інсульт у басейні сонної артерії, який може асоціюватися із ще більшою ймовірністю розвитку епілепсії, ніж внутрішньомозковий крововилив (Graham et al., 2013; Zelano et al., 2016). Найвищий ризик ПІЕ відзначається протягом першого року після перенесеного інсульту (Pitkänen et al., 2016). Із часом згаданий показник знижується, але лишається підвищеним упродовж щонайменше 10 років (Hauser, 2013; Adelow et al., 2011).

Чинники ризику гострих симптоматичних епілептичних нападів і постінсультної епілепсії

За даними досліджень, виявлено низку незалежних предикторів ГСЕН, пов'язаних з інсультом, та ПІЕ. Як уже згадувалося, спостерігається вищий ризик ГСЕН та ПІЕ за геморагічного інсульту, ніж за ішемічного. Окрім того, вторинна геморагічна трансформація уражень на тлі ішемічного інсульту пов'язана зі значною ймовірністю

розвитку ГСЕН і ПІЕ порівняно з лише ішемічним інсультом (Beghi et al., 2011). Кортикальні вогнища інсульту – також підтверджені чинник ризику ГСЕН за ішемічних та геморагічних інсультів (Bladin et al., 2000; De Herdt et al., 2011). Власне, із підвищеним ризиком постінсультних судомних нападів пов'язані локалізація інсульту в басейні середньої мозкової артерії та більший розмір ураження за даними візуалізації (Okuda et al., 2012). Молодший вік також визначено як незалежний чинник ризику ПІЕ (Serafini et al., 2015; Kammersgaard et al., 2005). Результати нещодавнього ретроспективного багатоцентрового дослідження підтвердили, що інсульт у басейні задньої мозкової артерії та інсульт, спричинений атеросклерозом великих артерій, є чинниками ризику ГСЕН. Відомо, що ГСЕН являють собою найпотужніший предиктор розвитку ПІЕ (Ferreira-Atuesta et al., 2021). Гострий симптоматичний епілептичний статус фіксують приблизно у 0,5-1,5% усіх випадків інсульту, що серйознішим чинником розвитку ПІЕ, ніж лише ГСЕН (Wang et al., 2021). За даними дослідження L. Abaira et al. (2019), епілепсія розвинулася у 20% пацієнтів із гострим симптоматичним епілептичним статусом, пов'язаним з інсультом.

Чинники ризику розвитку постінсультної епілепсії:

- Гострі симптоматичні епілептичні напади
- Кортикальні вогнища інсульту
- Геморагічний інсульт
- Клінічна тяжкість інсульту
- Етіологія (атеросклероз великих артерій)
- Молодий вік
- Локалізація інсульту в басейні середньої мозкової артерії
- Більший розмір ураження за даними візуалізації

Прогнозування розвитку постінсультної епілепсії

Для прогнозування ризику розвитку ПІЕ рекомендовано використовувати шкалу SeLECT. Предикторами ризику неспровокованих судомних нападів після ішемічного інсульту при оцінюванні за SeLECT є:

- Тяжкість інсульту.
- Етіологія, пов'язана з атеросклерозом великих артерій.
- Ранні епілептичні напади.
- Ураження кори головного мозку.
- Ураження в басейні середньої мозкової артерії.

Шкала SeLECT дає змогу точно прогнозувати ризик ПІЕ у різних когортах пацієнтів з інсультом. У разі найбільш несприятливого клінічного сценарію (найвищий показник – 9 балів) прогнозований ризик судомних нападів становить 63% через 12 місяців і 83% – через п'ять років (Galovic et al., 2018).

Для прогнозування ризику епілептичних нападів після внутрішньомозкового крововиливу також слугує шкала CAVE (Naaraniemi et al., 2014). Прогностичними

чинниками при оцінюванні за цим інструментом є: ураження кортикальних структур, молодший вік (<65 років), об'єм гематом (>10 мл) і ГСЕН. За найвищою оцінки відповідно до CAVE (4 бали) розрахунковий ризик судом становить 46%.

Передінсультні судомні напади

Епілептичні напади виникають не лише на початку або після інсульту, але можуть передувати цій події (Cleary et al., 2004). Оскільки інсульт є найпоширенішою причиною епілепсії у старших вікових групах, висунуто припущення, що цереброваскулярні захворювання призводять до розвитку епілепсії з пізнім початком (після 60-65 років) навіть у пацієнтів без будь-яких клінічних ознак інсульту (Brigo et al., 2014; Trinka et al., 2015). Тобто судомні напади в осіб середнього та похилого віку можуть бути потенційним біомаркером цереброваскулярних патологій і предиктором інсульту. Наприклад, за даними низки досліджень, у літніх пацієнтів, які перенесли епілептичні напади, спостерігався підвищений ризик розвитку інсульту (Chang et al., 2014; Larsson et al., 2020).

Патофізіологія підвищеного ризику інсульту в осіб з епілепсією, ймовірно, варіює залежно від віку. У молодих хворих на епілепсію підвищений ризик інсульту може бути зумовлений такими чинниками:

- Генетичний фон.
- Прискорення розвитку атеросклерозу на тлі тривалого протиепілептичного лікування.

У літніх пацієнтів з епінападами підвищена ймовірність розвитку інсульту може свідчити про наявність субклінічного цереброваскулярного захворювання. Дані візуалізаційних досліджень підтвердили більший тягар судинних уражень в осіб із пізнім початком епілепсії, ніж у контрольній групі пацієнтів відповідного віку без судомних нападів (Hanby et al., 2015).

Ці та інші дані свідчать про роль захворювань дрібних судин у розвитку епілепсії з пізнім початком (Pitkanen et al., 2016).

Отже, пацієнти з пізнім початком епілептичних нападів без очевидної причини їх розвитку належать до групи ризику інсульту, тож мають пройти скринінг на наявність судинних чинників ризику і в разі їх виявлення отримувати відповідну терапію (Brigo et al., 2014; Trinka, 2003).

Діагностика постінсультної епілепсії Встановлення діагнозу залежно від клінічної ситуації

Діагностика ГСЕН і ПІЕ зазвичай ґрунтується на зазначеному вище порозі у сім днів, що здебільшого допомагає визначити належність нападів до гострих симптоматичних або встановити діагноз епілепсії. Однак лікарі інколи стикаються з ускладненими клінічними випадками, коли судомні напади класифікуються як гострі симптоматичні

навіть через сім днів. До того ж буває важко визначити, чи є епілептичні напади гострими симптоматичними або неспровокованими, оскільки невідома точна дата останнього епізоду інсульту. У такому разі лікарям не слід поспішати ставити діагноз епілепсії (Zelano et al., 2020). Крім того, післяінсультні судомні напади не обов'язково бувають пов'язані з інсультом. Причинно-наслідковий зв'язок між інсультом та епілептичним нападом підтверджує клінічна кореляція між симптоматичними ознаками та особливостями локалізації вогнища інсульту. Клінічні дані щодо ураження кортикальних структур (як-от афазія, синдром ігнорування тощо) і високого ступеня тяжкості інсульту підвищують імовірність того, що судомний напад насправді асоційований з інсультом. Якщо лікар має сумніви, чи дійсно невідома пароксизмальна подія у пацієнта з інсультом є епілептичним нападом, діагноз ПІЕ встановлювати не варто (Beghi et al., 2010).

Застосування електроенцефалографії за гострого інсульту та прогнозування постінсультної епілепсії

Основна роль електроенцефалографії (ЕЕГ) за гострого інсульту полягає у виявленні субклінічної, виключно електроенцефалографічної, судомної активності. Більшість епілептичних нападів (~75%), які реєструють за допомогою безперервного ЕЕГ-моніторингу в пацієнтів у тяжкому стані, не супроводжуються видимими клінічними ознаками і зазвичай не виявляються без виконання ЕЕГ (Limotai et al., 2019). Раннє розпізнавання та лікування безсудомних нападів і безсудомного епілептичного статусу є важливою складовою для запобігання негативним клінічним наслідкам (Claassen et al., 2004). Безперервний ЕЕГ-моніторинг необхідний для всіх тяжкохворих після гострого інсульту, у яких є: стійкі порушення свідомості; раптові зміни психічного статусу; підозра на наявність безсудомних нападів (Herman et al., 2015). Дані ЕЕГ дають змогу виявити періодичні латералізовані епілептиформні розряди, пов'язані з розвитком ГСЕН (Mecarelli et al., 2011).

Досі лишається актуальним питанням, чи можна за результатами ЕЕГ спрогнозувати розвиток ПІЕ. M. Mauritz et al. зазначали, що за даними ретроспективного дослідження періодичні латералізовані епілептиформні розряди було зафіксовано у 5,8% зі 110 осіб із постінсультними епілептичними нападами (De Reuck et al., 2006). Пізніше було встановлено, що епілептиформні аномалії за безперервного ЕЕГ-моніторингу в гострій фазі після інсульту є незалежним предиктором розвитку ПІЕ (Bentes et al., 2018; Punia et al., 2022). Хоча в інших дослідженнях не вдалося продемонструвати значення ЕЕГ для прогнозування ПІЕ (Strzelczyk et al., 2010). Тож прогностична ефективність ЕЕГ щодо ПІЕ, окремо чи в поєднанні з іншими інструментами (шкала SeLECT), потребує детальнішого вивчення (Zelano et al., 2020).

Роль нейровізуалізації у диференційній діагностиці епілептичних нападів та інсульту

Епілептичні напади можуть клінічно імітувати інсульт, особливо якщо після них розвивається транзиторний вогнищевий неврологічний дефіцит (параліч Тодда). З іншого боку, гострий ішемічний

інсульт може на початку маскуватися під ГСЕН, тож його буває важко розпізнати («інсульт-хамелеон»). Це може спричинити затримку або неефективність реперфузійної терапії та, відповідно, призвести до серйозних клінічних наслідків (Moulin et al., 2019).

Розширена нейровізуалізація — це найточніший метод для диференціювання «справжнього» і «хибного» інсульту. Комп'ютерно-томографічна ангіографія може бути корисною для розрізнення паралічу Тодда та гострого ішемічного інсульту завдяки виявленню оклюзії внутрішньо-черепної артерії в разі наявності останньої (Sylaja et al., 2006). Перфузійна КТ допомагає виявити гіперперфузію в несудинній зоні за судомної активності, що триває, або в разі нещодавнього епілептичного статусу, а також гіперперфузію в межах судинного русла за гострого ішемічного інсульту (Strambo et al., 2018; Payabvash et al., 2015).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) із використанням стандартних послідовностей дає змогу відрізнити гострий інсульт від судомного нападу, який імітує інсульт (Zelano et al., 2020). МРТ із дифузно-зваженими зображеннями та вимірюваним коефіцієнтом дифузії допомагає виключити у пацієнта з постіктальними фокальними неврологічними симптомами диференційний діагноз гострої ішемії (Szabo et al., 2005). Крім того, зміни на зображеннях, отриманих методом дифузно-зваженої МРТ, пов'язані з епілептичними нападами (на відміну від ішемічного інсульту) нерідко вказують на те, що немає ураження судинного русла (Xiang et al., 2014).

Дані перфузійної МРТ дають змогу продемонструвати гіперперфузію на тлі епілептичного статусу, часто в несудинній зоні (Jabeen et al., 2017).

Основні принципи лікування Вплив реперфузійної терапії за гострого інсульту на ризик ГСЕН і ПІЕ

Раніше існувала невизначеність щодо впливу реперфузійної терапії в осіб із гострим інсультом на ризик постінсультних судомних нападів. За даними низки досліджень, тромболізис і ендоваскулярна тромбектомія підвищують ризик ГСЕН і ПІЕ (Brigo et al., 2020; Burneo et al., 2019). Однак в інших дослідженнях цю негативну кореляцію не було підтверджено (Belcastro et al., 2020; Zollner et al., 2020).

Своєю чергою, результати масштабного ретроспективного багатоцентрового дослідження продемонстрували, що реперфузійна терапія (внутрішньовенний тромболізис і механічна тромбектомія) не асоціювалися з підвищеним ризиком ГСЕН або ПІЕ (Ferreira-Atuesta et al., 2021).

Проте М. Mauritz et al. зауважують, що досі чітко невідомо, чи має успішна реперфузійна терапія інсульту, яка зменшує ступінь ішемічного ураження мозку, профілактичний ефект щодо розвитку ПІЕ (Bentes et al., 2020).

Ведення пацієнтів з інсульт-асоційованими ГСЕН

Застосування протинападних препаратів (ПНП) безпосередньо після перенесеного інсульту для первинної профілактики ГСЕН не рекомендовано через відносно низьку частоту останніх (Holtkamp et al., 2017). Так, за даними рандомізованого контрольованого плацебо дослідження, у пацієнтів із гострим внутрішньомозковим крово-вливом не виявлено первинного профілактичного ефекту вальпроєвої кислоти щодо ГСЕН (Gilad et al., 2011).

Проте отримані результати не є остаточними, оскільки ГСЕН не вивчали як первинну кінцеву точку. У 10-20% пацієнтів

після першого ГСЕН, пов'язаного з інсультом, можуть розвинути подальші ГСЕН (Leung et al., 2017; De Herdt et al., 2011).

Втім, з погляду на низький ризик повторних ГСЕН, призначення ПНП для запобігання їх виникненню не рекомендовано (Holtkamp et al., 2017). Попри це, у клінічній практиці пацієнти із ГСЕН на тлі гострого інсульту нерідко приймають ПНП для запобігання погіршенню стану, пов'язаного з епілептичними нападами. Такий підхід є прагматичним, але не ґрунтується на фактичних доказах через брак даних рандомізованих контрольованих досліджень. Однак у дослідженнях за участю пацієнтів із черепно-мозковою травмою ПНП виявилися ефективними для зниження ризику повторних ГСЕН (Temkin et al., 2001).

Оскільки гострі наслідки цереброваскулярного ураження впродовж перших кількох днів зменшуються, ризик ГСЕН також знижується. Відповідно, ймовірність розвитку після ГСЕН неспровокованих судомних нападів, пов'язаних з інсультом, є незначною, і бракує доказів на користь того, що тривале лікування ГСЕН знижує ризик розвитку епілепсії. Якщо хворий отримує ПНП із приводу ГСЕН, асоційованого з інсультом, терапію слід скасувати після гострої фази інсульту; імовірно, найкраще зробити це при виписці з лікарні (Holtkamp et al., 2017).

Фармакотерапія постінсультної епілепсії

Лікування ПНП рекомендовано після встановлення діагнозу ПІЕ, тобто розвиток першого неспровокованого постінсультного судомного нападу (Holtkamp et al., 2017). Підставою для призначення такої терапії є високий ризик виникнення повторних епілептичних нападів (71%) (Hesdorffer et al., 2009).

Після першого неспровокованого постінсультного судомного нападу пацієнта слід поінформувати про значну ймовірність рецидиву та призначити ПНП. Серед причин не розпочинати негайне протиепілептичне лікування можуть бути індивідуальні чинники, як-от легкі судомні напади, що супроводжуються сенсорними порушеннями, або низький ризик травм на тлі епінападів, наприклад, через якщо хворого не в змозі пересуватися.

М. Mauritz et al. наголошують, що основні принципи фармакотерапії за епілепсії, як-от початок лікування з мінімальної ефективної дози та надання переваги монотерапії, застосовують також для пацієнтів із ПІЕ. Насамперед необхідно розглянути загальні аспекти медикаментозного лікування у популяції літніх пацієнтів з інсультом. По-перше, слід звертати увагу на зміни фармакокінетики, що виникають із віком, зокрема через зниження функції нирок, зв'язування з білками через зменшення вмісту альбуміну та метаболічної функції печінки. Ці чинники нерідко потребують повільнішого титрування та застосування нижчих цільових доз ПНП (Rohracher et al., 2021). По-друге, є вищий ризик розвитку медикаментозної взаємодії, дозозалежних несприятливих реакцій і токсичних ефектів ліків через поліпрагмацію, яка часто виникає у хворих похилого віку (Trinka, 2003).

Щодо вибору конкретних ПНП для лікування пацієнтів із ПІЕ автори зазначають, що наразі доказів поки небагато. Так, у двох рандомізованих відкритих дослідженнях за участю хворих на ПІЕ карбамазепін із контрольованим вивільненням порівнювали з ламотриджином або леветирацетамом (Gilad et al., 2007; Consoli et al., 2012). Через 12 місяців зниження частоти епілептичних нападів при порівняльному застосуванні ламотриджину

і карбамазепіну з контрольованим вивільненням становило 72 і 44% відповідно, леветирацетаму і карбамазепіну з контрольованим вивільненням — 94 і 85% відповідно. Також виявлено, що ламотриджин і леветирацетам переносився значно краще, ніж карбамазепін із контрольованим вивільненням. Метааналіз даних двох досліджень не виявив різниці за частотою купірування судомних нападів між ламотриджином та леветирацетамом, але продемонстрував дещо вищий ризик побічних ефектів при лікуванні леветирацетамом порівняно з ламотриджином (Brigo et al., 2018).

Дані досліджень зазвичай демонструють кращу переносимість нових ПНП, як-от ламотриджин і леветирацетам, ніж стандартних ПНП, як-от карбамазепін. За результатами мережевого метааналізу ефективності монотерапії ПНП у літніх пацієнтів, ламотриджин, леветирацетам і лакосамід асоційовані з найвищою ймовірністю редукції судомних нападів (Lattanzi et al., 2019).

У несліпому рандомізованому контрольованому дослідженні SANAD I за участю осіб із фокальними судомними нападами ламотриджин не поступався карбамазепіну за показником досягнення 12-місячної ремісії та мав переваги перед карбамазепіном, топірамамом, габапентином і окскарбазепіном щодо настання часу, коли лікування було неефективним (Marson et al., 2007). В іншому дослідженні (SANAD II) за залученням участю осіб із фокальною епілепсією ламотриджин виявився ефективнішим за леветирацетам і зонісамід щодо досягнення 12-місячної ремісії (Marson et al., 2021).

На думку М. Mauritz et al., інтерпретація результатів щодо ПІЕ дещо обмежена тим, що частка пацієнтів із цереброваскулярними причинами цього ускладнення варіює в різних дослідженнях (Marson et al., 2021). Тож вибір ПНП для осіб із ПІЕ зазвичай не залежить від етіології хвороби та є індивідуальним. Зокрема, слід брати до уваги чинники, що стосуються конкретного пацієнта, як: вік; стать; коморбідні захворювання; супутнє лікування (Zelano et al., 2020).

Щодо медикаментозної взаємодії та побічних ефектів, то фермент-індуковані ПНП, як-от карбамазепін, фенітоїн або фенобарбітал, імовірно, не є варіантами вибору для пацієнтів із ПІЕ. Такі препарати можуть чинити негативний вплив на метаболізм супутніх препаратів, які застосовують для вторинної профілактики інсульту. Прикладом є взаємодія фермент-індукованих ПНП із пероральними антикоагулянтами, як-от варфарин, що може призвести до субтерапевтичного антикоагулянтного ефекту (Mannheimer et al., 2016).

Ще однією причиною уникання призначення фермент-індукованих ПНП пацієнтам із ПІЕ є їхній потенційно негативний вплив на ризик судинних подій. Тривале лікування цими препаратами супроводжується збільшенням показників щодо серцево-судинних біомаркерів, як-от товщина комплексу інтими-медіи сонної артерії, рівень холестерину, гомоцистеїну і С-реактивного білка (Chuang et al., 2012; Mintzer et al., 2018). У межах масштабного ретроспективного когортного дослідження виявлено підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань після тривалого застосування фермент-індукованих ПНП (Josephson et al., 2021).

Загалом нові ПНП мають сприятливіший профіль щодо когнітивних побічних ефектів, ніж стандартні ПНП (Beghi et al., 2020). Так, леветирацетам, ламотриджин і габапентин пов'язані з меншою кількістю небажаних когнітивних реакцій, ніж карбамазепін; своєю чергою, відомо про значний негативний вплив топірамаму на когнітивні функції (Park and Kwon,

2008). Через високу поширеність депресії після інсульту (30-50%) слід з обережністю призначати леветирацетам, який асоційований із ризиком розвитку психічних і поведінкових несприятливих ефектів (Robinson and Jorge, 2016). Також потребує пильної уваги питання щодо скасування протиепілептичної терапії. Більшість пацієнтів із ПІЕ позбуваються нападів. В осіб із ПІЕ та інфарктом міокарда зазвичай відбувається ураження головного мозку, що зменшує ймовірність редукції судомних нападів після скасування ПНП (Galovic et al., 2021). Отже, рішення щодо скасування ПНП має бути індивідуальним для кожного пацієнта.

Наслідки постінсультної епілепсії для хворих

ПІЕ добре піддається лікуванню, зокрема, за монотерапії ПНП (Zelano, 2020). Частота купірування судомних нападів за ПІЕ є подібною до показника у загальній популяції хворих на епілепсію (до 66%) (Chen et al., 2018). Втім, близько 20% пацієнтів із ПІЕ мають епілепсію, резистентну до терапії (Lattanzi et al., 2021).

Предикторами розвитку резистентної до лікування епілепсії є:

- Молодший вік на момент початку захворювання.
- Геморагічний інсульт.
- Тяжкість ураження.
- Фокальні або двобічні тоніко-клонічні судоми і епілептичний статус.
- Більш ранній розвиток епілептичних нападів після інсульту (Lattanzi et al., 2022).

Розвиток судомних нападів та епілепсії може мати негативний вплив на подальше життя пацієнтів, зокрема на неврологічні функції та реабілітацію, а також асоціюватися з летальними наслідками, особливо для хворих похилого віку. Причинами підвищеного рівня смертності за ПІЕ можуть бути негативні наслідки, пов'язані з епілептичними нападами, а також значний ризик рецидиву судинних захворювань (Zelano, 2020).

Неврологічні функції та результати нейрореабілітації у пацієнтів із ПІЕ значною мірою залежать від тяжкості інсульту. Епілепсія є незалежним предиктором негативних функціональних наслідків для молодих осіб, які перенесли інсульт (Arntz et al., 2013).

У низці досліджень у пацієнтів з інсультом виявлено погіршення функціонального статусу, спричинене першим судомним нападом (De Reuck et al., 2006; Bryndziar et al., 2016). Частота епілептичних нападів, депресія та функціональні порушення є незалежними предикторами низької якості життя хворих із ПІЕ (Winter et al., 2018).

Висновки

Останнім часом розуміння принципів ведення пацієнтів із ПІЕ суттєво поліпшилося, хоча досі лишається низка питань, які потребують додаткового розгляду. Зокрема, необхідні подальші дослідження для встановлення механізмів епілептогенезу після інсульту та визначення біомаркерів розвитку ПІЕ, оскільки ці чинники є важливими передумовами для пошуку ефективної протиепілептичної терапії.

Вплив і безпеку застосування ПНП при лікуванні пацієнтів із ПІЕ вивчено недостатньо. Тож є нагальна потреба у виконанні масштабних проспективних досліджень, присвячених детальнішому веденню осіб із ПІЕ, що допоможе отримати додаткові дані та розробити науково обґрунтовані рекомендації щодо лікування цієї популяції пацієнтів.

Підготувала **Олена Коробка**

Ведення пацієнтів після інсульту: основні принципи реабілітації та відновлення

Головна мета реабілітації після інсульту полягає у відновленні функціональних можливостей пацієнтів та запобіганні розвитку ускладнень. Робоча група з інсульту, до складу якої увійшли представники Шотландської міжвузівської мережі з розробки методичних настанов (SIGN, 2023) та Ірландської національної клінічної програми з інсульту (INCPS, 2023), оновила клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів з інсультом. Метою цього документа є поліпшення якості надання медичної допомоги дорослим, що перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку або субарахноїдальний крововилив. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень розділу, присвяченого основним принципам реабілітації хворих після інсульту з метою збереження або відновлення максимальної самостійності, фізичного, психологічного, інтелектуального і соціального рівня життєдіяльності пацієнтів після інсульту.

Принципи реабілітації

Реабілітаційний потенціал

Реабілітація хворих після інсульту не має обмежуватися лише досягненням функціонального поліпшення, зокрема, вона має охоплювати адаптацію, психологічний добробут, підвищення обізнаності пацієнтів щодо інсульту, лікування ускладнень і належний догляд.

Супутні захворювання, як-от деменція, сенсорні порушення тощо, можуть чинити негативний вплив на реабілітаційні заходи у пацієнтів після інсульту, але не бути причиною відмови від їх проведення (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Необхідно надавати чітку й доступну інформацію особам із перенесеним інсультом та/або їхнім опікунам чи доглядальникам щодо реабілітаційних послуг для забезпечення якнайшвидшої інтеграції пацієнтів у суспільство та повернення до звичного життя (Stinear et al., 2017; Smith et al., 2017).

Рішення щодо виписки з реабілітаційного центру лікареві слід приймати разом із хворим після досягнення відповідних цілей, пов'язаних з інсультом. При цьому у пацієнта має бути доступ до відповідних послуг для отримання підтримки та консультування на будь-якому етапі реабілітації. Вибір прийнятних заходів реабілітації залежить від індивідуальних цілей і потреб пацієнта, а також наслідків інсульту, можливостей хворого, медичного прогнозу (темпу і повноти відновлення здоров'я і працездатності, характеру ускладнень тощо).

Мультидисциплінарна команда має розглянути всі доступні варіанти реабілітації та порекомендувати ті, які допоможуть пацієнту з інсультом якнайшвидше відновитися. Хворих, які перенесли інсульт спинного мозку, слід скерувати на консультацію до фахівця з лікування травм хребта. Така команда має здійснювати щотижневий огляд пацієнта, зважаючи на цілі терапії і досягнутий прогрес, а також обговорювати план подальшого лікування та реабілітації. Щодо хворих, які більше не проходять реабілітацію через 6 міс. після перенесеного інсульту, першочерговою метою має бути виявлення тих, хто потребує продовження відновлювальних заходів. Важливо здійснювати щорічний комплексний огляд пацієнта з перенесеним інсультом, що передбачає фізичний, психологічний і соціальний компоненти (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Реабілітаційні заходи для відновлення моторних функцій

Інтенсивність

Реабілітація – адаптивний та індивідуалізований процес, і регулярність виконання необхідних втручань упродовж місяців або років є ключовим компонентом оптимального відновлення хворих після інсульту. Інтенсивність реабілітації пацієнтів з інсультом чітко не визначено. Проте є дані, що для терапевтичних сеансів зазвичай характерні мала кількість повторів і низька серцево-судинна активність (Hayward and Brauer, 2015).

Своєю чергою, відновлення моторних функцій найліпше досягається за допомогою складних повторюваних завдань і варіативних графіків тренувань (Wattchow et al., 2018; Scrivener et al., 2020).

Постінсультна терапія, спрямована на відновлення рухових навичок, передбачає чітке розуміння наявних у пацієнта порушень, рівня його активності та індивідуальних цілей. Вправи і функціональні завдання під час реабілітації слід виконувати у комплексі з консультаціями фахівця-терапевта.

Є кілька способів виконання реабілітації, як-от:

- 1) індивідуальні практичні заняття під наглядом;
 - 2) групові сесії;
 - 3) структуровані напівконтрольовані самостійні заняття.
- Упродовж перших двох тижнів після інсульту терапія, спрямована на відновлення моторних функцій, має охоплювати часті та короткі щоденні втручання (Bernhardt et al., 2016).

Вправи для розвитку функціональних навичок, які хворий виконує під час терапії, необхідно поступово впроваджувати в його щоденну діяльність із належною підтримкою родини та/або осіб, що здійснюють догляд (Working Party Consensus, 2016).

Мультидисциплінарний реабілітаційний підхід для осіб, які потребують відновлення рухової активності після інсульту, має тривати щонайменше 3 год терапевтичних заходів на день і 5 днів на тиждень під наглядом терапевта та/або фахівця з фізичної реабілітації. Програми з реабілітації мають бути індивідуалізованими з урахуванням супутніх захворювань пацієнта, можливого рівня його активності, постінсультної стомлюваності, толерантності до фізичного навантаження тощо. Для хворих, які не в змозі займатися 3 год на день, слід визначити, що є причиною цього та розглянути інші терапевтичні стратегії.

Особам, які проходять реабілітацію після інсульту, слід підтримувати активність до 6 год на день (зокрема з терапії) у вигляді прогулянок, відвідування тренажерної зали, самостійних занять для зміцнення серцево-судинної системи тощо. Крім того, хворим слід надати можливість пройти психологічне оцінювання та обговорити з фахівцем питання, які їх турбують.

Інтенсивна реабілітація має охоплювати всебічне інформування осіб з інсультом та їхні сім'ї / опікунів для ліпшого розуміння потреб пацієнтів та швидшого відновлення (Stroke Foundation, 2022; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Встановлення цілей

Спільне визначення індивідуальних цілей лікування (зокрема, пацієнтом з інсультом та/або його родичами і клініцистом) є важливим. Можливості та мотивація хворих брати участь у реабілітаційних заходах можуть із часом змінюватися. Також необхідно дотримуватися балансу між їхньою ефективністю, практичністю, поетапним впливом і підтриманням прагнень осіб з інсультом (Working Party Consensus, 2016).

Останнім часом набуває популярності здатність до самоконтролю та самоефективності як орієнтований на пацієнта з інсультом підхід для встановлення його цілей (Sugavanam et al., 2013; Taylor et al., 2012).

Хворі, які перенесли інсульт, мають брати активну участь у процесі встановлення цілей реабілітації (за винятком випадків, коли вони не хочуть цього робити або страждають на когнітивні чи мовленнєві порушення), щоб мати змогу висловити власні відчуття, бажання та очікування щодо процесу одужання.

Особам з інсультом слід допомогти визначити цілі:

- 1) значущі та актуальні для них;
- 2) складні, але досяжні;
- 3) як коротко- (дні / тижні), так і довгострокові (тижні / місяці);
- 4) задокументовані та конкретні, обмежені в часі межі.

Слід послідовно оцінювати досягнуті цілі, що може допомогти визначити ефективність терапії (Holliday et al., 2007; Working Party Consensus, 2016).

Самоконтроль та самоефективність у межах реабілітації осіб з інсультом

Нині є все більше доказів впливу різних психологічних чинників на впевненість хворих у відновленні та адаптацію до життя після інсульту. Самоефективність визначено як впевненість пацієнта у власних можливостях, що позитивно корелює з поліпшенням мобільності, активності щоденної діяльності та якості життя, і негативно – із депресією після інсульту (Korpershoek et al., 2011).

Власне, самоефективність тісно пов'язана з настроєм і самооцінкою. Із цього випливає зв'язок між самоефективністю та емоційними станами, як-от депресія, тривога, та якістю життя пацієнтів після інсульту.

Як відомо, самоефективність може чинити вплив на навички самоконтролю, як-от розв'язання проблем і встановлення цілей. Є нові докази щодо користі зростання самоефективності для поліпшення функціональної самостійності та самоконтролю пацієнтів після інсульту (Parke et al., 2015).

Самоконтроль – це важлива складова психологічного благополуччя та успіху в лікуванні. Ця навичка допомагає пацієнту керувати своїми діями, емоціями та думками для досягнення бажаних результатів. Нині доступні терапевтичні програми здебільшого зосереджені на підтриманні знань і навичок, необхідних для самоконтролю, і варіюють від освітніх підходів до втручань, спрямованих на зміну поведінки (Corbin, 1998).

Варто оцінювати можливість здійснення самоконтролю на підставі самоефективності, що ґрунтується на знаннях і навичках, необхідних для нормального життя після інсульту (Warner et al., 2015).

У хворих зі зниженою мотивацією та недостатньою участю у реабілітації слід проаналізувати самооцінку та самоефективність (Working Party Consensus, 2016).

Якщо ці показники є низькими, пацієнтам доцільно надати відповідну інформацію, підтримку та поради, а також розглянути можливість застосування одного чи кількох із таких психологічних втручань, як:

- 1) посилення соціальної взаємодії;
- 2) підвищення фізичних навантажень;
- 3) інші психосоціальні інтервенції (як-от залучення до груп психосоціальної освіти) (De Man-van Ginkel et al., 2010; Jones et al., 2010).

Дистанційна терапія і телереабілітація

Віддалена терапія – це дистанційне надання медичних послуг із реабілітації та/або лікування терапевтом, який персоналізує програму або завдання для конкретного пацієнта, щоб усунути виявлені порушення, досягти визначених цілей тощо. Терапію виконують за допомогою відеоконференцій, індивідуально або у групах, а також у режимі реального часу чи асинхронно офлайн (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Телереабілітацію визначено як засіб телекомунікації за допомогою прямого відео- або аудіов'язку для здійснення реабілітаційних заходів. Доведено, що технологічні інновації допомагають усунути перешкоди для доступу до реабілітації, як-от обмеження часу та ресурсів, потреба в дотриманні терапевтичного режиму, географічні аспекти тощо (Appleby et al., 2019).

Потенційними перевагами дистанційної терапії з погляду задоволеності й мотивації пацієнтів без потреби відвідувати лікаря. Серед перешкод для її використання хворими та терапевтами – труднощі з налаштуванням і підключенням відповідного обладнання, проблеми з інтерфейсом, а також брак приватності в домашніх умовах (Tuagi et al., 2018). Додатковими бар'єрами для виконання віддаленої реабілітації є недостатнє розуміння пацієнтом терапевтичних процесів, труднощі з когнітивною обробкою або порушення зору.

Отже, слід визначити, чи годиться дистанційна реабілітація конкретному пацієнту після інсульту залежно від ситуації, що склалася, та які програми та обладнання є для нього прийнятними. Для пацієнтів, які не мають доступу до віддаленої терапії, мають бути запропоновані альтернативні варіанти візиту до лікаря.

Програми телереабілітації мають:

- Бути персоналізовані відповідно до цілей і вподобань пацієнта.
- Використовуватися за умови, якщо підтверджено їх суттєве значення для якнайшвидшого видужання.
- Бути контрольовані та адаптовані відповідно до терапевтичного прогресу для досягнення цілей.
- Передбачати зустріч із терапевтом (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для хворих, які проходять реабілітацію після інсульту, слід оцінити їх здатність застосовувати допоміжні технології, а також адаптувати програми й обладнання на індивідуальному рівні (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Самостійна реабілітація

Самореабілітація передбачає застосування терапевтичних підходів поза клінічними умовами (Da-Silva et al., 2018). Цей варіант допомоги можна використовувати у комплексі з іншими реабілітаційними заходами для збільшення загальної тривалості, інтенсивності та ефективності терапії. Персоналізація терапевтичних програм відповідно до вподобань, потреб і клінічної ситуації пацієнта є важливою для сприяння дотриманню режиму самореабілітації (Vadas et al., 2021).

Для хворого, який переніс інсульт та може дотримуватися самостійного терапевтичного режиму (або за підтримки особи, яка здійснює догляд), доцільно розглянути можливість проведення самореабілітації (Palmer et al., 2019). Пацієнтам після інсульту слід запропонувати навчання та ресурси, які допоможуть їм здійснювати самостійну терапію на додаток до стандартної реабілітації відповідно до клінічних цілей і вподобань. Самореабілітацію варто контролювати та регулярно переглядати (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Активність пацієнтів та участь у цюженні діяльності

У хворих, які перенесли інсульт, можуть виникати труднощі з повсякденною діяльністю (як домашньою, так і суспільною), тому важливо надати рекомендації, які допоможуть їм вести повноцінне життя. Активність у повсякденному житті умовно розділяють на інструментальну та персональну. Остання стосується основних повсякденних дій, як-от умивання, одягання, купання, відвідування туалету, приймання їжі та пиття.

Після інсульту персональна активність у повсякденному житті може бути ускладненою як через фізичні, так і через когнітивні порушення, що чинять вплив на здатність пацієнта вести самостійне життя (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнта з інсульту має оглянути лікар із відповідним досвідом щодо його безпеки та самостійності у всіх сферах повсякденного життя. Зокрема, пацієнт з обмеженнями персональної активності після інсульту має:

1. Отримати направлення до ерготерапевта, який володіє знаннями та навичками у сфері неврологічної реабілітації. Оцінювання стану пацієнта передбачає розгляд впливу прихованих порушень (як-от виконавча дисфункція, порушення зору тощо) на функціонування.
2. Пройти огляд ерготерапевта протягом 24 год після госпіталізації до інсультного відділення.
3. Отримати лікування для надання допомоги в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях (наприклад, із харчуванням, у робочій сфері) після прийняття спільного рішення ерготерапевтом та іншими фахівцями міждисциплінарної групи (Legg et al., 2006; Guideline Development Group consensus, 2023).

Крім того, пацієнту після інсульту за потреби слід запропонувати специфічне лікування, яке передбачає практику одягання для тих, хто має проблеми у цій сфері, поліпшення можливостей самообслуговування, забезпечення і навчання пацієнтів та їхніх сімей / опікунів використання обладнання, яке підвищує безпеку самостійності хворого на інсульт (Walker et al., 2011).

Харчування та вживання рідини

Зневоднення та недоїдання є поширеними явищами у стаціонарних пацієнтів з інсульту, що асоціюються з підвищеною смертністю та ускладненнями, а також гіршими функціональними і клінічними наслідками (Foley et al., 2008; Rowat et al., 2012). Погане харчування, втрата ваги, проблеми з годуванням і ковтанням можуть зберігатися протягом багатьох місяців. Високий ризик зневоднення та недоїдання після інсульту пов'язаний

із багатьма чинниками, зокрема з фізичними, соціальними та психологічними проблемами (Working Party consensus, 2016).

У пацієнтів із гострим інсульту важливо оцінити рівень гідратації за допомогою стандартизованого підходу протягом 4 год після прибуття до лікарні, а також виконувати його регулярний контроль. До того ж у таких хворих варто виконувати скринінг на ризик недоїдання (за допомогою валідованих інструментів) під час госпіталізації та принаймні щотижня після цього (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи із гострим інсульту, що під час госпіталізації мають низький ризик недоїдання та здатні їсти самостійно, не мають регулярно отримувати пероральні харчові добавки. Пацієнтів із ризиком недоїдання або потребою у зондовому годуванні чи модифікації режиму харчування слід скерувати до дієтолога для моніторингу та надання рекомендацій і нутритивної підтримки (NICE, 2022; Geeganage et al., 2012).

Пацієнти з інсульту, які не в змозі підтримувати належне харчування та гідратацію перорально, мають:

- Бути скеровані до дієтолога для спеціалізованого оцінювання харчової поведінки, надання консультації та моніторингу.
- Отримати оцінку щодо годування через назогастральний зонд протягом 24 год після госпіталізації.
- Отримати годування через гастростому, якщо назогастральний зонд їм не підходить (NICE, 2023).

Особам з інсульту, які виписані з лікарні, але все ще мають проблеми з харчуванням, важливо надати план догляду для контролю частоти вживання їжі, щоб гарантувати, що вона відповідає їхнім потребам (NICE, 2017). Слід простежити, щоб у хворого після інсульту, який отримує паліативну допомогу, не було обтяжливих обмежень щодо вживання їжі та рідини, якщо вони посилюють страждання (Guideline Development Group consensus, 2023).

Континенція

Порушення функцій сечового міхура і кишківника часто виникають у гострій фазі інсульту та можуть зберігатися протягом тривалого часу. Нетримання сечі значно підвищує ризик ушкодження шкіри та утворення пролежнів. Своєю чергою, нетримання калу пов'язане з тяжчим перебігом інсульту, і його важче лікувати. Закреп є поширеним явищем, що виникає у 55% осіб упродовж першого місяця після інсульту і може погіршити нетримання сечі та/або калу (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнти з інсульту, у яких через два тижні після епізоду зберігається порушення функції сечового міхура та/або кишківника, мають пройти повторне обстеження для визначення причини і призначення відповідної терапії прийняття за спільного рішення.

План лікування має охоплювати:

- Лікування встановленої причини нетримання сечі та/або калу.
- Навчання осіб з інсульту та/або членів їхніх родин / доглядальників відповідним заходам, запроваджуваним у разі нетримання сечі та/або калу.
- Скерування для отримання спеціалізованого лікування та поведінкової адаптації, якщо пацієнт на це здатний (Thomas et al., 2008).

Зокрема, хворим після інсульту, у яких зберігаються проблеми з випороженням кишківника, слід надати рекомендації щодо дієти, споживання рідини, регламентованого розпорядку відвідування туалету та відповідних фізичних вправ. Фахівець має розглянути структуровану програму, яка передбачає заходи з догляду за кишківником під керівництвом медсестри, навчання та надання необхідної інформації особам з інсульту та членам родини / опікунам, а також застосування ректальних проносних засобів, якщо є серйозні проблеми (NICE, 2007; Coggrave et al., 2006).

Сексуальна дисфункція

Фізичні та психологічні наслідки інсульту часто чинять негативний вплив на стосунки зі статевими партнерами. Сексуальна дисфункція, що є поширеним явищем після перенесеного інсульту, може посилити ці проблеми (Thompson, Ryan, 2009).

Після виписки та під час планових оглядів в осіб з інсульту слід цікавитися, чи мають вони сексуальні проблеми (Schmitz, Finkelstein, 2010). Якщо пацієнт скаржиться на сексуальну дисфункцію та потребує додаткової

допомоги, варто запевнити, що сексуальна активність не протипоказана і, найімовірніше, не спровокує наступного епізоду. Далі необхідно визначити проблеми, які підлягають лікуванню, зокрема оцінити еректильну дисфункцію та призначити інгібітор фосфодіестерази типу 5 (наприклад, силденафіл). Однак не рекомендовано застосовувати вказаний препарат упродовж трьох місяців після інсульту та/або до досягнення контролю артеріального тиску. У разі збереження сексуальної дисфункції пацієнт має бути скерований до фахівця, що спеціалізується на психосексуальних порушеннях (Melnik et al., 2007; Lorberboym et al., 2010).

Керування автотранспортом

Керування автомобілем особою після інсульту пов'язане з потенційними ризиками. Тому медичні працівники мають обговорити їх із пацієнтом та надати відповідні рекомендації (Working Party Consensus, 2016).

Особи після інсульту, які хочуть керувати автомобілем, мають пройти обстеження щодо абсолютних протипоказань для керування, як-от наявність епілептичних нападів, значні дефекти поля зору, зниження його гостроти або двоїння в очах. У пацієнтів після інсульту слід оцінити порушення, які можуть мати вплив на їхню відповідність вимогам водіння, зокрема з когнітивними, мовними, зоровими та моторними. Пацієнти зі стійкими порушеннями після інсульту, які планують повернутися до керування автомобілем, мають пройти детальний скринінг стану та поведінки в дорозі (Devos et al., 2011).

Повернення до роботи

Важливою метою для багатьох пацієнтів, які перенесли інсульт, є процес повернення до роботи. У середньому через рік після епізоду інсульту до робочого процесу повертаються 56% хворих (Duong et al., 2019). Серед переваг повернення до роботи – підвищення якості життя хворих, поліпшення самопочуття та сприйняття загального стану здоров'я, зменшення депресії, а також більшу самостійність і автономію (Westerlind et al., 2020).

Особам, які після перенесення інсульту бажають повернутися до роботи, необхідно:

1. Надати інформацію щодо прав, фінансової підтримки та професійної реабілітації.
2. Забезпечити підтримку для розуміння наслідків інсульту та потреб, пов'язаних із роботою.
3. Оцінити відповідні навички і компетенції, щоб визначити потенціал для повернення до роботи.
4. Рекомендувати залучитися до обговорення та прийняття рішень щодо часу і способу повернення до роботи, її характеру й обсягу.
5. Забезпечити підтримку щодо працевлаштування або професійної реабілітації відповідно до потреб (Ntsiea et al., 2015).

Уповноважені медичні працівники мають надати довідку про придатність пацієнта до роботи, що містить рекомендовані зміни щодо виконуваних завдань, робочого середовища тощо (Scott, Bondoc, 2018; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Моторне відновлення пацієнтів і фізичні наслідки інсульту

М'язова слабкість і низька кардіореспіраторна витривалість

Слабкість м'язів кінцівок і обличчя є одним із найпоширеніших порушень після інсульту, що призводить до геміплегії. М'язова слабкість чинить негативний вплив на спритність і функціонування кінцівок, рівновагу та ходьбу, а також загальну повсякденну діяльність (Preston et al., 2021).

Для пацієнтів після інсульту важливо вибрати зміцнювальні втручання на індивідуальному рівні, що збільшують фізичну силу, поліпшують активність і не призводять до збільшення спастичності (Ada et al., 2006).

Крім того, значна частка хворих ще до перенесеного інсульту мають низьку кардіореспіраторну витривалість, яка після інсульту погіршується через підвищене витрачання енергії на рухові функції та зниження активності (Tieges et al., 2015; Kramer et al., 2016). Низька кардіореспіраторна витривалість може ускладнити процес відновлення осіб з інсульту, що призводить до зменшення подальшої повсякденної діяльності та підвищення ризику рецидиву (Billinger et al., 2015).

Продовження на наст. стор.

Основним підходом для подолання м'язової слабкості та поліпшення кардіореспіраторної витривалості після інсульту є регулярне виконання структурованих вправ, як-от:

- Кардіореспіраторне тренування (зазвичай ходьба або їзда на велосипеді).
- Тренування з опором або силові вправи для поліпшення м'язової сили та витривалості.
- Змішане тренування – поєднання кардіореспіраторних і силових вправ (Saunders et al., 2020).

Хворих після інсульту слід обстежити щодо м'язової слабкості та стану серцево-судинної системи за допомогою стандартизованого підходу. Осіб із підтвердженою м'язовою слабкістю, що обмежує їхню активність, протягом 24 год після надходження до лікарні має оглянути фахівець у сфері неврологічної реабілітації (Guideline Development Group consensus, 2023).

Клініцисти мають здійснити скринінг (із застосуванням бігових доріжок, електрокардіографії та моніторингу артеріального тиску), призначити та потім контролювати програми вправ для осіб з інсультом, наприклад за допомогою тесту 6-хвилинної або човникової ходи (MacKay-Lyons et al., 2020).

Кардіореспіраторні або змішані тренування слід рекомендувати пацієнтам з інсультом, щойно їхній стан стабілізується, незалежно від віку, часу, який минув після інсульту, а також тяжкості порушень. Заняття мають тривати не менш ніж 30-40 хв 3-5 разів на тиждень упродовж 10-20 тиж. (змішані тренування – принаймні 3 дні на тиждень упродовж 20 тиж.). Вибираючи програми вправ, слід керуватися індивідуальними характеристиками, цілями та вподобаннями пацієнта (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для осіб із порушенням дихання та ризиком розвитку пневмонії після інсульту слід розглянути запровадження тренувань дихальних м'язів за допомогою дихального тренажера, принцип роботи якого полягає у створенні опору під час вдиху, або тренажера з повітряним опором (Zhang et al., 2022).

Для пацієнтів з інсультом, які не можуть самостійно виконувати силові тренування, доцільно розглянути використання нервово-м'язової або функціональної електричної стимуляції як допоміжного засобу до фізичних вправ (MacKay-Lyons et al., 2020).

Порушення рухових функцій верхніх кінцівок

Після інсульту близько у 70% пацієнтів відзначається втрата функції верхньої кінцівки, яка надалі зберігається до 40% випадків. Значною мірою патерни відновлення залежать від вихідного ступеня функціонування руки та прохідності кортикоспінального тракту (Stinear et al., 2017).

Щодо відновлення функції верхньої кінцівки у клінічній практиці застосовують прогностичні інструменти, зокрема, для визначення категорії хворих, яка отримує користь внаслідок інтенсивних втручань, а також тих, хто потребує компенсаторного підходу, спрямованого на зменшення вторинних ускладнень, як-от підвигів плеча, біль і спастичність. Лікування та відновлення верхньої кінцівки із геміплегією у пацієнтів після інсульту часто триває місяці чи навіть роки і має розглядатися в контексті контролю інших проблем, серед яких порушення чутливості, сенсорного або зорового сприйняття, спастичність, проблеми з рівновагою тощо (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Основними методами відновлення функції верхньої кінцівки є:

1. **Повторювані завдання.** Відновлення верхньої кінцівки найкраще досягається за допомогою тренувань, які передбачають повторення функціональних і цілеспрямованих вправ. Процес має охоплювати допоміжні засоби та обладнання, необхідні для безпечної, інтенсивної та функціонально значущої практики (Guideline Development Group Consensus, 2023).

2. **Електростимуляція.** Цей метод використовують протягом багатьох років як допоміжний спосіб лікування моторних порушень верхньої кінцівки. Найпоширенішою є нервово-м'язова електростимуляція розгиначів зап'ястя та пальців, яка стимулює скорочення м'язів для зменшення слабкості та рухових порушень (Guideline Development Group Consensus, 2023).

3. **Стимуляція блукаючого нерва.** Ця методика спрямована на посилення ефекту тренування верхньої кінцівки

з повторюваними завданнями. Точний механізм дії такого методу до кінця не встановлений, але відомо, що він пов'язаний зі збільшенням нейропластичності (Engineer et al., 2019).

4. **Обмежено-індукована рухова терапія.** Інтенсивна поетапна практика рухів паретичної руки під час виконання функціональних щоденних завдань залишається ключовим компонентом в усіх модифікованих програмах терапії та має бути узгоджена на індивідуальному рівні (Kwakkel et al., 2015).

5. **Ментальна практика.** Цей метод передбачає уявлення регулярного здійснення рухів без фізичних спроб. Нейровізуалізаційні дослідження засвідчили, що розумове тренування сприяє нейропластичності, адже під час уявної практики та фізичної активності активуються аналогічні ділянки мозку (Di Rienzo et al., 2014).

6. **Дзеркальна терапія.** Такий підхід передбачає виконання рухів здоровою рукою зі спостереженням за дзеркальним відображенням ушкодженої кінцівки. Це створює візуальну ілюзію можливості рухати паретичною рукою. За деякими даними, метод сприяє моторній функції верхньої кінцівки завдяки активації первинної моторної кори або дзеркальних нейронів (Yang et al., 2018).

7. **Роботизована рухова терапія.** Ця методика передбачає застосування пристроїв для забезпечення пасивних, активних або резистивних рухів кінцівок і дає змогу запроваджувати тривалі періоди лікування, адаптувати та підвищити його інтенсивність завдяки повторенням (Chang, Kim, 2013).

Особам, у яких зберігається певна рухливість верхніх кінцівок після перенесеного інсульту, рекомендовано практику повторюваних завдань як основного методу реабілітації (Zhang et al., 2021). У хворих після інсульту з активним розгинанням зап'ястя щонайменше на 20° та активним розгинанням пальців ураженої руки на 10° слід розглянути застосування обмежено-індукованої рухової терапії (Abdullahi, 2018).

Для пацієнтів після інсульту з м'язовою слабкістю зап'ястя та пальців, що обмежує функціонування кінцівки, доцільною може бути функціональна електростимуляція як засіб доповнення до традиційної терапії відповідно до індивідуальних особливостей хворого. Особи з інсультом без рухливості руки або кисті мають перебувати під наглядом та в разі виникнення будь-яких змін розпочати виконання повторюваних завдань (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Дзеркальна терапія та/або ментальна практика можуть бути застосовані як доповнення до звичайних заходів реабілітації для поліпшення функції верхньої кінцівки у хворих після інсульту (Poveda-Garcia et al., 2021). Крім того, до стандартної терапії для осіб із легкою або помірною м'язовою слабкістю верхньої кінцівки після інсульту можна додати розгляд питання про черезшкірну стимуляцію блукаючого нерва (Ahmed et al., 2022).

Роботизована рухова терапія також може бути корисною для пацієнтів, які перенесли інсульт, із порушенням роботи верхньої кінцівки – для швидшого відновлення моторних функцій, бажано в контексті клінічного дослідження (Takebayashi et al., 2020).

Атаксія

Атаксія виникає приблизно у 3% осіб з ішемічним інсультом та вирізняється порушенням координації кінцівок, дизартрією і ністагмом. За атаксії поширеними є проблеми з рівновагою та падіння, а також наявність дисфагії (Deluca et al., 2011).

Пацієнтів з інсультом системи кровообігу задньої частини мозку слід обстежити на наявність атаксії за допомогою стандартизованого підходу. Хворим після інсульту з підтвердженою атаксією рекомендовано виконувати повторювані інтенсивні вправи для збільшення м'язової сили та поліпшення рухових функцій (Choi et al., 2018).

Порушення рівноваги

Значна частка пацієнтів після інсульту мають проблеми з рівновагою, що підвищує ризик падінь. Для таких хворих слід виконати структуроване багатofакторне оцінювання, що передбачає дослідження інших можливих причин, як-от приймання ліків, порушення зору, м'язова слабкість, вестибулярні розлади (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи після інсульту з порушенням рівноваги на будь-якому рівні (у положенні сидячи, стоячи, під час ходьби) мають виконувати повторювані вправи

для контролю рівноваги, наприклад вправи для м'язів тулуба, тренування на бігівій доріжці, колові, функціональні, зміцнювальні вправи, фітнес-тренування тощо (Hugues et al., 2019; Nindorera et al., 2021).

Пацієнтам після інсульту з обмеженнями тильного згинання стопи або нестабільністю гомілковостопного суглоба, що спричиняє порушення рівноваги, слід розглянути можливість використання ортезів гомілковостопного суглоба та/або функціональної електростимуляції (Scrivener et al., 2020). Хворим після інсульту, які скаржаться на проблеми з рівновагою у положенні стоячи, слід запропонувати допоміжні засоби під час ходи. Для осіб із порушенням рівноваги у положенні сидячи доцільно розглянути застосування спеціального обладнання (Johnston et al., 2021).

Ризик падінь

Пацієнти, які перенесли інсульт, схильні до високого ризику падінь на всіх етапах відновлення, що асоційовано із серйозними психологічними та фізичними наслідками (Verheyden et al., 2013).

Падіння переважно асоційовані з порушенням рівноваги та рухливості, застосуванням самопоміжних, седативними або психотропними препаратами, когнітивними розладами, депресією, падіннями в анамнезі (Xu et al., 2018).

Хворим після інсульту рекомендовано оцінити ризики падінь, зокрема фізичні, сенсорні, психологічні, фармакологічні та екологічні чинники, і в разі потреби призначити відповідне лікування. Особи з інсультом мають пройти обстеження щодо страху падінь та в разі його виявлення отримати психологічну підтримку (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнтам із високим ризиком падінь після інсульту слід запропонувати стандартизоване оцінювання ризику переломів як частину реабілітації після інсульту. Хворим після інсульту із симптомами дефіциту вітаміну D варто призначити препарати з кальцієм та вітаміном D (NICE, 2017; SIGN, 2021).

Крім того, особам після інсульту з високою імовірністю падінь слід рекомендувати фізичну активність, що передбачає тренування балансу і координації, принаймні двічі на тиждень (Department of Health UK, 2019).

Порушення здатності ходити

Приблизно половина осіб, які перенесли інсульт, не можуть ходити або мають обмежену здатність до ходіння. Основою лікування є інтенсивна практика ходи, а також вправи з використанням допоміжних засобів та обладнання, необхідних для безпечної практики й мобільності хворих за повсякденної діяльності. Практика ходьби поліпшує роботу серцево-судинної системи, розвиває моторні навички, силу та витривалість (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Пацієнтів з обмеженою рухливістю після інсульту слід забезпечити відповідними засобами пересування (зокрема, колісним кріслом) і навчити користуватися ними. Також таким хворим рекомендовано виконувати регулярні фізичні вправи для поліпшення аеробної витривалості та м'язової сили, якщо немає протипоказань. Практика повторюваних завдань має бути основним підходом до реабілітації таких хворих (Scrivener et al., 2020).

Біль

Нейропатичний біль

Інсульт є однією з причин виникнення болю після ушкодження нервових тканин. Частота виникнення нейропатичного болю (НБ) в осіб з інсультом коливається від 5 до 20%, і його часто можна сплутати зі спастичністю чи втратою чутливості.

Початкова медикаментозна терапія для пацієнтів із НБ після інсульту передбачає застосування одного з таких препаратів:

- Амітриптилін, починаючи з 10 мг/добу із поступовим титруванням залежно від переносимості, але не більше 75 мг/добу.
- Габапентин, починаючи з 300 мг двічі на день із титруванням залежно від переносимості до максимальної дози 3,6 г на добу.
- Прегабалін, починаючи зі 150 мг/добу (розподілених на дві дози; для деяких хворих може бути доцільною нижча початкова доза) із титруванням залежно від переносимості, але не більше 600 мг/добу (розподілених на дві дози).

Порушення виконавчої функції

Синдром порушення виконавчої функції призводить до труднощів із розв'язанням проблем, плануванням, організацією і контролем поведінки тощо. Осіб після інсульту, які здатні адекватно виконувати складні дії, але мають певні проблеми з контролем поведінки, слід обстежити щодо наявності порушень виконавчої функції. Пацієнтів із виявленими порушеннями виконавчої функції та обмеженням активності після інсульту слід навчити компенсаторних методикам, зокрема із внутрішніми / зовнішніми стратегіями та структурованим зворотним зв'язком щодо виконання функціональних завдань (Chung et al., 2013; Working Party Consensus, 2016).

Інтелектуальні порушення

У пацієнтів після інсульту важливо оцінити наявність інтелектуальних порушень, що можуть мати вплив на здатність розуміти, зберігати та обробляти інформацію, а також висловлювати власну думку і бажання під час прийняття конкретних рішень. У разі виявлення інтелектуальних порушень в осіб після інсульту спеціалізована мультидисциплінарна команда має надавати відповідну інформацію та рекомендації хворим і членам родини / опікунам (Working Party Consensus, 2016).

Розлади сприйняття

Розлади сприйняття, що досить часто виникають у пацієнтів після інсульту, охоплюють порушення усвідомлення, розпізнавання, розрізнення та орієнтації. Вони можуть чинити вплив на будь-яку сенсорну модальність, але найбільш широко вивченим є зорове сприйняття, зокрема зорова агнозія (порушення розпізнавання предметів). Осіб, які перенесли інсульт і мають труднощі сприйняття, необхідно обстежити за допомогою стандартизованих заходів.

У хворих з агнозією після інсульту слід оцінити стан та адаптувати навколишнє середовище для зниження потенційних ризиків і поліпшення їхньої самостійності. Пацієнтам доцільно запропонувати перцептивні втручання, як-от функціональні тренування, сенсорна стимуляція, практика повторення завдань тощо (Bowen et al., 2011; Working Party Consensus, 2016).

Синдром ігнорування

Синдром неглекту, або ігнорування, — нейропсихологічний стан, який інколи розвивається у хворих після інсульту, при цьому вони зазвичай не підозрюють про наявне порушення. Воно виражається в ігноруванні половини тіла та/чи простору з боку, протилежного ураженій півкулі головного мозку, а також у зниженій здатності обробляти інформацію.

Для поведінкових симптомів характерне зіткнення з предметами або читання лише одного боку сторінок у газетах чи книгах. Сенсорне ігнорування може виникати в осіб після інсульту зі зниженням відчуття дотику, пропріоцепції або рухів у кінцівці, попри наявність відчуття (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи з інсульту, який уражає недомінуючу півкулю головного мозку, входять до групи ризику порушення сприйняття простору на контралатеральному боці й мають пройти стандартизоване оцінювання клінічного стану.

Пацієнтам із синдромом ігнорування після інсульту необхідно:

- Навчити компенсаторних стратегій, щоб зменшити вплив розладу на щоденну діяльність.
- Запропонувати втручання, спрямовані на зменшення функціонального впливу порушення сприйняття простору (серед яких тренування зорового сканування, активація кінцівок, сенсорна стимуляція, дзеркальна терапія, гальванічна вестибулярна стимуляція, транскраніальна магнітна стимуляція тощо) (Bowen et al., 2013).

Тривога, депресія та психологічний дистрес

Афективні розлади дуже часто виникають у пацієнтів, які перенесли інсульт. За даними опитування у Великій Британії, три чверті осіб після інсульту мали принаймні одну проблему психічного характеру, серед яких 44% — тривогу або депресію, 42% — перепади настрою, 47% — зниження впевненості у собі та 16% — суїцидальні наміри (Stroke Association, 2020).

Важливо своєчасно виконати всебічне оцінювання хворих після інсульту, щоб визначити, що лежить в основі

їхніх психологічних розладів, і скорегувати відповідні реабілітаційні заходи (Taylor-Rowan et al., 2019).

Осіб з інсульту необхідно регулярно обстежувати на наявність тривоги та депресії за допомогою стандартизованих інструментів, а результати слід враховувати під час вибудовування тактики підтримки та лікування. Під час діагностування й терапії пацієнтів із розладами настрою після інсульту клініцисти мають зважати на такі важливі чинники, як тип інсульту, психологічний анамнез, когнітивний чи мовний дефіцит, швидка втомлюваність тощо.

Хворих після інсульту із суїцидальними ідеями (або з їх наявністю в анамнезі) слід скерувати до фахівця у галузі психіатрії для оцінювання та контролю ризиків і негайного надання відповідної терапії. Особам після інсульту зі значним ризиком тривожних розладів чи депресії рекомендовано психотерапію, яка може охоплювати мотиваційне інтерв'ю, когнітивно-поведінкову терапію, практику розв'язання проблем або терапію прийняття та відповідальності, за наявності достатніх когнітивних і мовних навичок (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для пацієнтів після інсульту з метою профілактики депресії призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну можна розглянути тоді, коли інші профілактичні заходи не підходять (наприклад, в осіб із серйозними когнітивними або мовленнєвими порушеннями), або ймовірність розвитку депресії є високою. Зважаючи на баланс ризику та користі згаданих препаратів, слід враховувати можливість посилення побічних ефектів (як-от судом, перелом стегна) (Allida et al., 2020). У хворих з афазією та зниженням настрою після інсульту доцільно розглянути проведення індивідуальної поведінкової терапії (Thomas et al., 2013).

Для пацієнтів, які страждають на тривожні розлади після інсульту, можна розглянути призначення медикаментозного лікування після спільного обговорення з клініцистом і хворим несприятливих явищ та альтернативних підходів до терапії, зокрема з психологічними втручаннями. В осіб з депресивними або тривожними розладами після інсульту, що лікуються антидепресантами, важливо спостерігати за ефективністю та побічними реакціями протягом перших 6 тиж.

У разі підтвердженої користі лікування має тривати щонайменше 4 міс. після початкових результатів. Якщо через 6 тиж. стан пацієнта не поліпшився, слід перевірити прихильність до терапії, перш ніж розглядати питання про збільшення дози, перехід на інший антидепресант або альтернативні нефармакологічні втручання (Guideline Development Group Consensus, 2023; NICE, 2022).

Апатія

Апатія виникає приблизно у третини осіб з інсульту і має негативний вплив на функціональні результати (Tau et al., 2021). У пацієнтів з інсульту, у яких спостерігається стійке зниження мотивації, цілеспрямованої поведінки або емоційної чутливості, що позначається на участі у реабілітації чи функціональному відновленні, апатію слід розглядати разом з іншими когнітивними порушеннями та розладами настрою.

У хворих з апатією після інсульту доцільно переглянути цілі реабілітації, щоб переконатися, що вони відображають їхні пріоритети, уподобання та цілі.

Під час ведення пацієнтів з апатією після інсульту варто використовувати мультидисциплінарний підхід із залученням клінічного психолога / нейропсихолога, особливо якщо симптоми є тяжкими чи стійкими, для ефективної реабілітації та терапії (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Вплив інсульту на комунікацію та мовлення

Афазія

Афазія вражає приблизно третину осіб з інсульту і може чинити значний вплив на життя пацієнтів і членів їхніх родин / доглядальників.

Мовні втручання передбачають два основні підходи: 1) заходи щодо багатьох аспектів використання мови, які застосовують кваліфіковані фахівці (наприклад, логопеди);

2) цифрова терапія, що здійснюється за допомогою комп'ютерів, мобільних пристроїв, зокрема застосунків, що зазвичай націлені на певний аспект мовної функції (наприклад, здатність вимовляти конкретні слова).

Пацієнтів після інсульту має обстежити логопед на наявність афазії, щоб діагностувати проблему,

розробити та реалізувати відповідну програму лікування.

Особам із підтвердженою афазією слід надати доступ до комунікаційних засобів відповідно до їхніх потреб, цілей та вподобань, а також оцінити здатність користуватися допоміжними технологіями і призначити відповідну терапію. Також таким хворим доцільно запропонувати доступ до соціальних заходів і груп підтримки (Braley et al., 2021; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Дизартрія

Дизартрія є неврологічним руховим порушенням, що пов'язане з проблемою контролю м'язів, які відповідають за мовлення. Дизартрія поширена на ранніх стадіях інсульту та часто поєднується з дисфагією.

Осіб із нечіткою або нерозбірливою мовою після інсульту має обстежити логопед. Для пацієнтів із підтвердженою дизартрією після інсульту, яка обмежує спілкування, слід навчити прийомів поліпшення чіткості мовлення, а також розглянути можливість застосування компенсаторних і допоміжних комунікаційних методів (Working Party Consensus, 2016).

Апраксія мовлення

У деяких пацієнтів після інсульту розвивається апраксія мовлення — специфічне порушення здатності планувати та виконувати орально-рухові завдання. Осіб, які мають значні труднощі з артикуляцією слів після інсульту, слід перевірити щодо апраксії мовлення та призначити відповідну терапію, щоб максимізувати вимову ключових слів для поліпшення розбірливості мовлення.

У хворих після інсульту із серйозними труднощами спілкування, але хорошими когнітивними та мовними функціями, необхідно розглянути застосування альтернативних чи допоміжних комунікаційних методів для компенсації обмеженого мовлення (Connell et al., 2008; Working Party Consensus, 2016).

Сенсорні розлади після інсульту

Порушення чутливості

За деякими оцінками, у $\leq 80\%$ осіб відбувається втрата чутливості або зниження різних соматичних відчуттів — дотику, пропріоцепції чи болю (Doyle et al., 2010). Осіб, які перенесли інсульт, слід обстежити щодо змін чутливості та, якщо вони є, оцінити сенсорні порушення за допомогою стандартизованих інструментів. Хворим із втратою чутливості після інсульту варто пояснити, як уникати травмувань уражених частин тіла. Методи щодо поліпшення сенсорної чутливості можуть бути пасивними (із використанням електричної стимуляції) або активними, що передбачають повторюваний вплив різних стимулів, як-от текстура, температура тощо (Connell et al., 2008; Working Party Consensus, 2016).

Порушення зору

Проблеми із зором після інсульту є дуже поширеними у пацієнтів після інсульту. За даними Rowe et al. (2020), 58% осіб з інсульту мають порушення зору, при цьому до половини з них є безсимптомними. Серед розладів органів зору — зміна гостроти чи зменшення поля зору, як-от геміанопія, обмеження рухів очей, що спричиняє диплопію, ністагм, розмитість зору та погане сприйняття глибини (NICE, 2013; Herworth et al., 2015).

Пацієнти з інсульту мають пройти скринінг щодо візуальних змін із використанням стандартизованого підходу. Особам із дефектами поля зору або обмеженням рухів очей після інсульту слід надати корисну інформацію, підтримку та рекомендації від ортоптика та/або офтальмолога. Хворих із виявленим порушенням зору після інсульту має обстежити ерготерапевт, щоб оцінити здатність пацієнта самостійно виконувати функціональні завдання, його впевненість і безпеку (Working Party Consensus, 2016).

Мультидисциплінарні програми лікування слід розробляти разом з ортоптистом, вони мають уміщувати відновлювальні та компенсаторні підходи для максимальної безпеки й самостійності пацієнтів відповідно до їхнього клінічного стану, цілей і вподобань (Pollock et al., 2019; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.strokeguideline.org

Урахування гендерних особливостей за призначення психофармакотерапії

Морфологічні й фізіологічні відмінності чоловічого і жіночого організму є підставою для гендерного підходу до вивчення та застосування лікарських засобів. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті I.E. Sommer et al. «Sex differences need to be considered when treating women with psychotropic drugs» видання *World Psychiatry* (2024; 23 (1): 151–152), присвяченій дослідженню питання вибору фармакотерапії з урахуванням фізіологічних, а відтак — фармакокінетичних і фармакодинамічних — особливостей у представників різних статей.

Довгий час у загальній медичній практиці панувало уявлення про те, що гендерна фізіологія обмежується лише відмінностями, які стосуються саме репродуктивної системи. Проте натеper чітко доведено, що є значні морфофункціональні особливості, пов'язані зі статтю, зокрема, щодо складу крові, функціонування імунної системи, печінки, нирок, шлунка, кишківника, серця та мозку (Oliva et al., 2020). Своєю чергою, ці відмінності можуть мати суттєвий вплив як на фармакокінетику, так і фармакодинаміку ліків (Zucker et al., 2020).

Гендерні особливості фармакодинаміки і фармакокінетики ліків

Жінкам притаманний нижчий рівень секреції соляної кислоти, яку продукують шлункові залози (Madla et al., 2021). Це змінює всмоктування ліків із властивостями слабких кислот і слабких основ. Евакуація вмісту шлунка та товстої кишки у жінок відбувається повільніше, що зумовлює триваліший час абсорбції лікарських засобів (ЛЗ). Активність білка — транспортера глікопротеїну-Р (gp-P), що залежить від характеру експресії кодуючого гена, у жінок фертильного віку вдвічі нижча, ніж у чоловіків. Оскільки цей транспортер сприяє виведенню речовин із клітини, його нижча активність зумовлює інтенсивніше всмоктування ЛЗ та інших ксенобіотиків тканинами організму з одночасним зменшенням їх екскреції нирками, створюючи передумови розвитку дозозалежних небажаних явищ (Madla et al., 2021). Об'єм крові та вміст у ній білків у жінок менші, що теж позначається на розподілі ліків в організмі та зменшує зв'язану з білками фракцію ЛЗ у плазмі порівняно із чоловіками. У середньому жінки мають більше жирової тканини, що може призводити до накопичення ліпофільних препаратів. Дослідники наголошують, що в кишківнику та печінці більшість ферментів сімейства P450 (CYP) зазнають різноспрямованого впливу естрогенів. Це може призводити до підвищення (для CYP3A4 і меншою мірою для CYP2D6) або зниження (для CYP1A2 і CYP2C19) метаболічної активності цих ферментів у жінок репродуктивного віку. Інтенсивність ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації, каналцевої секреції та реабсорбції у жінок нижчі, і це має вплив на показники виведення ЛЗ. Функціональні статеві особливості не тільки численні, але й значущі — різниця для окремих механізмів може сягати 10–50 %, а отже, суттєво впливати на ефективність і переносимість фармакотерапії.

Призначення психотропних препаратів

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, 1977) рекомендувало виключити жінок дітородного віку з клінічних досліджень 1-ї фази і ранньої 2-ї фази. Втім, ця директива, спрямована на захист жінок, призвела до протилежних наслідків: було призупинено дослідження особливостей фармакотерапії жіночого організму, що призвело до збільшення прогалини в знаннях щодо здоров'я жінки.

Так, 1993 р. згідно з політикою Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) було запроваджено обов'язкове залучення жінок і представників різних меншин до клінічних досліджень, але зареєстровані на той час препарати вже не перевіряли повторно у дослідженнях за участю великих популяцій жінок. Наразі лише для декількох препаратів (як-от алосетрон, десмопресин і золпідем) розроблено рекомендації, які містять інформацію щодо відмінностей дозування для жінок. Сьогодні налічується понад

100 широко застосовуваних у медичній практиці препаратів із відмінностями фармакокінетики в організмі чоловіків і жінок (Zucker et al., 2020).

Отже, жінки, звертаючись по медичну допомогу і приймаючи призначувані препарати, через морфологічні та фізіологічні відмінності (особливості) мають високий ризик розвитку фармакотоксичних ускладнень у разі передозування або, навпаки, можуть не отримати очікуваного ефекту через недостатнє дозування ліків. У разі застосування психотропних препаратів відмінності фармакодинаміки, що пов'язані зі статтю, можуть зумовлювати різницю щодо ефективності та переносимості ліків. Процеси регуляції вивільнення дофаміну та синаптичної елімінації залежать від характеру секреції статевих гормонів і суттєво вирізняються у чоловіків і жінок (Zachry et al., 2020). Відмінності, пов'язані зі статтю, досліджено меншою мірою, зокрема описано особливості щодо обміну нейромедіаторів у серотонінергічній, ГАМК-ергічній (медіатор — γ -аміномасляна кислота) і глутаматергічній мережах (Krolick et al., 2018).

Підвищення або зниження активності ферментів CYP або gp-P, секреція соляної кислоти, спорожнення шлунка та товстої кишки, а також дофамінергічний і серотонінергічний обмін, є естроген-залежними (Madla et al., 2021; Krolick et al., 2018). Зміни у фармакокінетиці та фармакодинаміці відбуваються протягом фаз менструального циклу, що позначається на ефективності та переносимості застосування психотропних препаратів. Власне, значні зміни щодо ефективності та безпеки приймання ЛЗ пов'язані з різним гормональним фоном жіночого організму, наприклад під час вагітності та менопаузи. Так, за останньої вплив як на фармакокінетику, так і на фармакодинаміку механізми може обмежувати біодоступність ліків, спричиняти різке зниження їхньої дії.

Результати дослідження I.E. Sommer et al. (2023) продемонстрували збільшення частоти повторної госпіталізації жінок із розладами спектра шизофренії, яким призначали широко використовувані антипсихотики, після настання в них менопаузи. Автори вивчали фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості у жінок широко застосовуваних у психіатричній практиці ЛЗ. Приміром, оланзапін легше всмоктується у шлунково-кишковому тракті, тоді як його нирковий кліренс є нижчим. Оскільки цей атипичний антипсихотик метаболізується переважно CYP1A2, який інгібують естрогени, за приймання однакової дози його рівні в крові можуть бути майже вдвічі вищими у жінок за пременопаузи, ніж у чоловіків (Brand et al., 2021). Структури центральної нервової системи у пацієнок за пременопаузи є чутливішими, тому в них аналогічних показників щодо залученості рецепторів досягають при дозуванні на 50 % меншому, ніж у чоловіків (Madla et al., 2021).

Утім, після настання менопаузи показники кислотності та евакуаторної здатності шлунка у жінок стають подібними до таких у чоловіків, і активність CYP1A2 більше не пригнічується естрогенами, тому рівень ефективної сироваткової концентрації препарату знижується. Водночас зниження рівня естрогенів зумовлює зменшення чутливості структур головного мозку до оланзапіну, внаслідок чого відбувається значно нижча залученість рецепторів і, відповідно, менша ефективність препарату в жінок за постменопаузи (Madla et al., 2021).

Кветіапін переважно метаболізується CYP3A4, активність якого індукується естрогенами, його виведення в жінок є менш інтенсивним, ніж у чоловіків. У жінок за пременопаузи ці механізми діють

у протилежних напрямках, зумовлюючи досягнення майже зрівняних рівнів плазмових концентрацій препарату за однакового дозування у чоловіків і жінок (Brand et al., 2021). Як зазначають дослідники, після настання менопаузи метаболізм кветіапіну сповільнюється і рівень його у крові підвищується, що може спричинити швидкий розвиток неконтрольованих побічних ефектів (Brand et al., 2021).

Іміпрамін у жінок всмоктується краще, ніж у чоловіків. Його основний метаболізуючий фермент, CYP2C19, інгібується естрогенами, і за однакового дозування рівні препарату в крові у жінок можуть бути суттєво вищими. Однак, як зазначають I.E. Sommer et al., терапевтичний моніторинг плазмових концентрацій препарату є стандартом практики лікування іміпраміном, що дає змогу коригувати сироваткові рівні препарату та уникати його токсичності.

Після настання менопаузи інгібування естрогенами CYP2C19 припиняється, і за незмінної дози біодоступність іміпраміну значно знижується, підвищуючи ризик рецидиву депресії.

Флуоксетин є субстратом транспортера pg-P і метаболізується кількома ізоферментами CYP, передусім CYP2C19. У жінок до настання менопаузи через інгібувальний вплив естрогенів сироватковій концентрації згаданого засобу вищі, ніж у чоловіків, які отримують таку саму дозу. Оскільки терапевтичний моніторинг сироваткового рівня препарату не є стандартом медичної практики при застосуванні флуоксетину, ймовірність передозування у молодших пацієнок є доволі високою. За даними S. Yoon et al. (2021), терапевтична ефективність золпідему в жінок, особливо за постменопаузи, майже на 30% вища.

FDA, зважаючи на ризики ранкової сонливості, висунуло вимогу про надання рекомендацій щодо призначення дозування з урахуванням статі. Виробники препарату рекомендують призначати жінкам (без врахування менопаузального стану) половину дози, вказаної для осіб чоловічої статі. Однак застосування у жінок пів дози золпідему (як рекомендують виробники) є недостатнім, оскільки відмінності, пов'язані зі статтю, можуть бути гормонозалежними і зумовленими специфікою діючої речовини ЛЗ. Підбір дози, що відповідає функціональним особливостям та гормональному статусу жіночого організму, має базуватися на даних досліджень фармакокінетичних і фармакодинамічних механізмів, специфічних для статі та ендокринного фону. Є нагальна потреба в поглибленому вивченні та визначенні дозувань психотропних препаратів, зважаючи на гендерну специфіку. Це допоможе не лише запобігти ризикам надмірного дозування і розвитку токсичних ефектів, а й неефективності призначеної терапії (Zucker et al., 2020).

Висновки

Жіноча популяція є неоднорідною, особливо під час вагітності та менопаузи, тому за призначення лікування слід враховувати поточний гормональний статус пацієнок, оскільки багато ланцюгів, які зумовлюють певну терапевтичну відповідь, є естроген-залежними. Контроль гормонозалежних фармакокінетичних і фармакодинамічних механізмів при застосуванні психотропних препаратів досі лишається невирішеним питанням щодо персоналізованої фармакотерапії.

Як можливий інструмент автори рекомендують терапевтичний моніторинг призначених препаратів, особливо за вагітності та менопаузи. Для визначення адекватної дози ЛЗ важливими є такі чинники, як вік, індекс маси тіла, відсоток жирової тканини, генетичний поліморфізм ферментів CYP. Однак стаття і гормональний статус мають незаперечний вплив на ефективність і безпеку вибору багатьох психотропних засобів, що необхідно також брати до уваги.

Підготувала **Наталія Савельєва-Кулик**

Діабет та інсульт: взаємозв'язок, ризики та профілактика ускладнень

Інсульт є основною причиною смерті та тривалої втрати працездатності в усьому світі. Цукровий діабет (ЦД) пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних (СС) ускладнень, зокрема інсульту. Пацієнти із ЦД мають у 1,5-2 рази вищий ризик інсульту, що зростає пропорційно тривалості цієї ендокринної патології. Своєю чергою, належне лікування ЦД та інших судинних чинників ризику може сприяти зменшенню тяжкості наслідків інсульту та знижувати ризик повторного гострого порушення мозкового кровообігу. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті O. Mosenzon et al. «Diabetes and stroke: what are the connections?» видання J Stroke (2023 Jan; 25 (1): 26-38), присвяченої аналізу цієї проблеми.

Цукровий діабет як чинник ризику інсульту

Як зазначають дослідники, 2019 року інсульт став причиною 6,55 млн смертей і сьогодні лишається другою причиною смерті у світі (GBD, 2019; WHO, 2022). Окрім високої смертності, гостре порушення мозкового кровообігу пов'язане з високим рівнем захворюваності: 2019 року у світі зафіксовано 12,2 млн випадків інсульту, що свідчить про невинне зростання показників захворюваності на інсульт упродовж останніх 30 років. Профілактика інсульту потребує комплексного управління модифікованими чинниками ризику, що охоплюють артеріальну гіпертензію (АГ), гіперліпідемію, куріння, ожиріння, сидячий спосіб життя, а також ЦД (O'Donnell et al., 2019; Visseren et al., 2021). Дані епідеміологічних досліджень продемонстрували, що ЦД є незалежним чинником ризику інсульту (Peters et al., 2014; Liao et al., 2015; Liu et al., 2021; Lopez-de-Andres et al., 2021).

Близько 537 млн дорослих віком 20-79 років живуть із хронічною гіперглікемією. Кількість таких пацієнтів до 2030 року може зрости до 643 млн, а до 2045-го – до 783 млн. Понад 1,5 млн смертей щороку безпосередньо пов'язані з діабетом. Так, упродовж останніх кількох десятиліть як кількість випадків, так і поширеність ЦД демонструють тенденцію до зростання (WHO, 2022). Діабет може призвести до різних мікро- та макро-судинних ускладнень, зокрема до інсульту, а також може співіснувати з іншими кардіометаболічними чинниками ризику, які незалежно підвищують ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Відомо, що в осіб із ЦД ризик інсульту підвищується приблизно вдвічі порівняно з тими, хто не має діабету, із додаванням похибки на вік (Emerging Risk Factors Collaboration, 2010). Крім того, пацієнти з хронічною гіперглікемією мають гірші постінсультні результати та більший ризик рецидиву інсульту порівняно з особами без діабету (Sun et al., 2009; Eriksson et al., 2012; Zhang et al., 2021). Водночас ці ризики можуть різнитися залежно від статі, причому більший ризик спостерігається серед жінок, ніж чоловіків.

Поширеність ЦД серед пацієнтів з усіма типами гострого порушення мозкового кровообігу становить 28%, при цьому його частота є вищою в осіб з ішемічним інсультом (33%) порівняно з геморагічним (26%) (Lau et al., 2019). Серед пацієнтів з ішемічним інсультом пацієнти з ЦД за віком порівняно молодші та мають більше супутніх захворювань, ніж з інсультом без діабету (Echouffo-Tcheugui et al., 2018).

Встановлено, що тривалість діабету незалежно пов'язана з ризиком ішемічного інсульту. Як зазначають дослідники, ризик інсульту зростає на 3% щороку та потроюється в осіб, які страждають на діабет ≥ 10 років, порівняно з тими, хто не має ЦД (Vanejee et al., 2012).

Кілька механізмів можуть пояснити зв'язок між тривалістю діабету та інсультом, зокрема підвищений ризик атеросклеротичних уражень і серйознішу ендотеліальну дисфункцію зі збільшенням тривалості хронічної гіперглікемії. Ожиріння, що є поширеним супутнім захворюванням у пацієнтів із ЦД, також може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок впливу на метаболізм (порушення балансу між вазоконстрикторами і вазодилататорами, чинниками стимуляції та інгібування росту, проатерогенними й антиатерогенними чинниками, а також прокаогулянтними та антикоагулянтними) (Petrie et al., 2018). Артеріальна гіпертензія часто виникає в осіб із діабетом і супроводжується іншими чинниками, як-от мікросудинні захворювання, метаболічні порушення, фіброз судин і вегетативна дисфункція, що призводять до застої серцевої недостатності та збільшують ризик розвитку інсульту (Chen et al., 2016). Попри зв'язок між більшою тривалістю ЦД і підвищеним ризиком гострого порушення мозкового кровообігу, пов'язані з діабетом ускладнення (зокрема, інсульт) можуть бути наявними вже на момент встановлення діагнозу ЦД.

Патофізіологічний зв'язок між діабетом та інсультом

Як зображено на рисунку, ішемічний інсульт може бути наслідком трьох основних поширених причин – атеросклерозу великих артерій, захворювання дрібних судин головного мозку і серцевої емболії, а також низки менш поширених чинників (Kamel et al., 2017; Pasi, 2020).

Атеросклероз великих артерій

Відомо, що атеросклероз шийних і внутрішньочерепних артерій є однією з основних причин ішемічного інсульту і призводить до артеріальної емболії та порушення дистальної перфузії (Yaghi, 2019). ЦД як 1-го, так і 2-го типів вважається незалежним чинником ризику прискореного розвитку атеросклерозу. Дисліпідемія, гіперглікемія та резистентність до інсуліну зумовлюють низку фізіологічних змін, зокрема утворення атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), кінцевих продуктів глікації та активації прозапальних цитокінів, що чинять вплив на артеріальну стінку. Внаслідок чого відбувається атеросклеротичне ураження. Запалення також відіграє ключову роль у розвитку атеросклеротичної бляшки; посилення запальної відповіді часто спостерігається у пацієнтів із діабетом, про що свідчить підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ), чутливого маркера системного запалення (van Sloten et al., 2020).

Церебральна судинна дисфункція

Зокрема, церебральну мікросудинну дисфункцію фіксують як у пацієнтів із ЦД, так і в тих, хто має предіабет. Це свідчить про те, що процеси, які стоять за церебральною формою синдрому вегетативної дисфункції (СВД), відбуваються ще до виявлення початкових ознак діабету. Власне, порушення церебрального мікроциркуляторного русла можуть ставати підґрунтям розвитку лакунарного та геморагічного інсульту. За оцінками, церебральний СВД наявний близько у 25% пацієнтів з ішемічним інсультом (незалежно від діагностованого ЦД) (Pasi et al., 2020).

Вважається, що гіперглікемія, ожиріння, резистентність до інсуліну та артеріальна гіпертензія є основними чинниками церебральної мікросудинної дисфункції, пов'язаної з діабетом (van Sloten et al., 2020). Крім того, за підвищеної жорсткості артеріальної стінки, яка є поширеним явищем при ЦД, дрібні судини головного мозку зазнають аномальних пульсацій потоку, що також може погіршувати перебіг церебрального СВД. Жорсткість артерій при ЦД може бути наслідком патологічних змін у судинному руслі, як-от знижена біодоступність оксиду азоту, посилений окиснювальний стрес, хронічне низькорівневе запалення, підвищений тонус симпатичної системи і зміна типу або структури еластину та/або колагену в артеріальних стінках (Chen et al., 2016).

Посилений окиснювальний стрес і запалення тісно корелюють і призводять до мікросудинної ендотеліальної дисфункції, яка також, імовірно, є початковим «рушієм» розвитку СВД. O. Mosenzon et al. наголошують, що мікроальбумінурія є ускладненням ЦД та асоційована з маркерами дисфункції мікросудинного ендотелію, як-от чинник росту ендотелію судин, молекула внутрішньоклітинної адгезії 1-го типу і молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу (van Sloten et al., 2020).

Серцева емболія

Фібріляція передсердь (ФП) є підтвердженою причиною кардіоемболічного інсульту (Kamel et al., 2017). Сучасна модель механізмів інсульту при ФП має складну природу; вважається, що це комплексний процес ремоделювання передсердь (кардіоміопатія передсердь), ознакою якого є ФП, що призводить до підвищеного ризику кардіоемболічного інсульту (Goette et al., 2021).

Загалом пацієнти із ЦД 2-го типу мають на 35% вищий ризик ФП порівняно із загальною популяцією (Seyed Ahmadi et al., 2020). Точні механізми підвищення ризику

ФП за ЦД потребують подальшого дослідження. Дослідники зауважують, що підвищені рівні активних форм кисню та/або кінцевих продуктів глікації за діабету є тригерами електричних, структурних і вегетативних чинників ремоделювання у передсердях (Bohne et al., 2019).

Гіперглікемія як предиктор несприятливих результатів при інсульті

Підвищення рівня глюкози в крові є поширеним явищем на ранніх стадіях інсульту. Гіперглікемію, яку визначають як рівень глюкози в крові $> 6,0$ ммоль/л (108 мг/дл), виявляють у двох третин усіх підтипів ішемічного інсульту в госпіталізованих пацієнтів (Kruy et al., 2010).

Зв'язок між наслідками гострого порушення мозкового кровообігу та гіперглікемією є двояким: хоча високий рівень глюкози в крові може зумовлювати несприятливі наслідки вогнищевих або генералізованих порушень мозкової функції, тяжкий ішемічний інсульт також може бути причиною постінсультної гіперглікемії.

Тобто в основі виникнення гострої гіперглікемії після ішемічного інсульту можуть бути два основні механізми:

- генералізована стресова реакція, яка охоплює стимуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, спричиняючи підвищення рівня глюкостероїдів і активацію симпатичної вегетативної нервової системи;
- посилення відповіді імунної системи, внаслідок чого виникає резистентність до інсуліну після інсульту.

Це додатково підтверджується даними щодо збільшення тяжкості інсульту з підвищенням ступеня гіперглікемії (Maida et al., 2022). Є результати, які підтверджують, що гостра гіперглікемія при ішемічному інсульті може бути пов'язана з несприятливими наслідками (Capes et al., 2001). Такий зв'язок ще виразніший, якщо гіперглікемія зберігається впродовж перших кількох днів після початку гострого ішемічного інсульту. Попри це, жорсткий контроль рівня глюкози під час гострого ішемічного інсульту не сприяє поліпшенню клінічних результатів (Johnston et al., 2019).

Кореляція між гострою гіперглікемією після гострого порушення мозкового кровообігу та небажаними наслідками не залежить від інших предикторів несприятливого клінічного прогнозу, як-от вік, тяжкість інсульту або обсяг ураження внаслідок вогнищевих або генералізованих порушень мозкової функції (Fuentes et al., 2009).

Взаємозв'язок між гіперглікемією та гіршими наслідками після інсульту підтверджує більшим ушкодженням головного мозку внаслідок порушення реканалізації, зниження реперфузії, посилення реперфузійного ураження та, ймовірно, прямого пошкодження тканин.

Постінсультні наслідки у пацієнтів із діабетом

Більшість досліджень продемонструвала, що пацієнти з інсультом і ЦД мають гірші результати після гострого порушення мозкового кровообігу порівняно з тими, хто його переніс, але не страждав на діабет (Olaiya et al., 2021). Смертність після виписки зі стаціонару є вищою у пацієнтів з ішемічним інсультом і ЦД порівняно з особами без діабету (MacDougal et al., 2018). Середня виживаність є нижчою у пацієнтів із будь-яким типом інсульту (ішемічним або геморагічним) і діабетом порівняно з особами без ЦД. Але навіряд чи можна пояснити вищу смертність і нижчу виживаність у пацієнтів із ЦД лише тяжкістю інсульту. Загалом тривалість перебування у стаціонарі довша для осіб з інсультом, які страждають на ЦД, порівняно з тими, хто не має цієї ендокринної патології. Дані метааналізу продемонстрували значно вищий ризик рецидиву інсульту в осіб із попереднім ішемічним інсультом, які страждали на ЦД, порівняно з тими, хто не мав діабету (Zhang et al., 2021).

Проте O. Mosenzon et al. наголошують, що немає зв'язку між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) і ризиком рецидиву інсульту. Є докази того, що ЦД пов'язаний із погіршенням когнітивних функцій після інсульту. Постінсультні когнітивні порушення виникають часто; у 25-30% осіб, які пережили ішемічний інсульт, розвивається негайне чи відстрочене когнітивне порушення судинної природи або судинна деменція (Kalaria et al., 2016). До того ж пацієнти із ЦД 2-го типу мають нижчу когнітивну здатність через 3-6 міс. після ішемічного інсульту порівняно з особами без ЦД (Lo et al., 2020). Хоча механізм взаємодії інсульту й ЦД щодо погіршення когнітивних

Маленькі сердечка
для активних сердець

30
таблеток

КАРДІОМАГНІЛ

АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

Ацетилсаліцилова кислота
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. 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 розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Асіно Україна».

Представник в Україні ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 acino

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

