



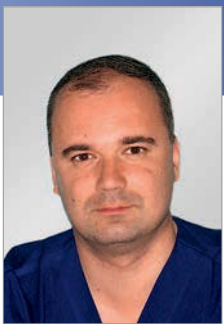
## Неврологія

## Психіатрія

## Психотерапія



Тематичний номер «Інсульт»  
№ 1, 2025 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 60695



Доктор медичних наук,  
доцент

**Сергій Стаднік**

**Актуальні питання  
реабілітації  
при церебральному  
інсульті**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,  
професор

**Михайло Орос**

**Вторинна  
профілактика  
інсульту: нюанси  
та перспективи**

Читайте на сторінці **16**



Кандидат медичних наук,  
доцент

**Євгеній Андрєєв**

**Запаморочення:  
коли потрібен  
невролог?**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,  
професор

**Владислав Міщенко**

**Постінсультні стани:  
фокус на порушення  
уваги**

Читайте на сторінці **42**



## ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline\*  
**Показання\***: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання\***: підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції\***: побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм**: у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 крапл./хв. **Особливості застосування для пероральних форм**: пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). **Виробники\***: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

\*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкціях для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 10.02.2025 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**





# 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.

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!



# Ішемічний інсульт на тлі фібриляції передсердь: коли починати антикоагулянтну терапію?

**Важливе питання щодо оптимального часу початку антикоагулянтної терапії (АКТ) у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (ГІ) та фібриляцією передсердь (ФП) залишається невизначеним у сучасній клінічній практиці. D.J. Werring et al. провели масштабне порівняльне дослідження, спрямоване на оцінку ефективності та безпеки раннього й відтермінованого призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) пацієнтам із ГІ та ФП. Пропонуємо до вашої уваги огляд отриманих результатів та висновків, розміщених у статті «Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial» (Lancet, 2025; 405 (10472): 32).**

Щонайменше 20% пацієнтів із ГІ мають ФП. Окрім того, вважається, що можливо саме ФП і є причиною виникнення ГІ (Seiffge et al., 2024). Результати масштабних рандомізованих клінічних досліджень (РКД), присвячених вивченню ефективності ПОАК, підтвердили, що тривале застосування цих препаратів зменшує ймовірність ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП приблизно на дві третини (Hart et al., 2007; Ruff et al., 2014). При цьому ризик внутрішньочерепного кроволиву (ВЧК) при використанні ПОАК залишається низьким. Проте оскільки з цих досліджень виключали пацієнтів із ГІ (який стався в період 7-30 днів до оцінки можливості брати участь), оптимальний час початку АКТ після ГІ залишається невизначеним.

Клініцистам слід збалансувати ризики рецидиву ішемічного інсульту та ВЧК, які найімовірніше трапляються протягом перших кількох днів після ГІ у пацієнтів із ФП. Ранній початок АКТ може запобігти повторному ішемічному інсульту, але водночас підвищує ризик ВЧК, зокрема внаслідок геморагічної трансформації гострого інфаркту. Остання найчастіше виникає за великих інфарктів, наприклад, уражень у басейнах середньої, задньої чи передньої мозкових артерій. Цей стан може бути асоційований із підвищеним ризиком інвалідизації або смерті, якщо супроводжується гострим погіршенням неврологічного стану (Seiffge et al., 2019).

Через відсутність якісних доказів рекомендації щодо часу початку АКТ залишаються суперечливими. Деякі клініцисти підтримують правило «1-3-6-12 днів», відповідно до якого пропонується розпочинати АКТ залежно від клінічної тяжкості інсульту: перший день для транзиторної ішемічної атаки (ТІА), три дні для легкого інсульту (оцінка за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я США [NIHSS] <8 балів), шість днів для помірного інсульту (8-15 балів за NIHSS) або 12 днів для важкого інсульту (≥16 балів за NIHSS) (Kirchhof et al., 2016). В інших настановах рекомендовано відтермінувати початок АКТ на два тижні у пацієнтів із важкими симптомами інсульту або великовогнищевими інфарктами (Kleindorfer et al., 2021).

Результати РКД і спостережних досліджень вказують, що ранній початок АКТ може знижувати ризик ішемічного інсульту без збільшення ймовірності ВЧК (Fischer et al., 2023; von Kummer et al., 2015). Однак ці дані не дали остаточної відповіді на питання про те, чи є рання АКТ ефективнішою чи безпечнішою за відтерміноване лікування. Крім того, доступні дані мають низку обмежень, серед яких і залучення невеликої кількості учасників із помірними або тяжкими інсультами, геморагічною трансформацією гострого інфаркту або тих, хто вже приймає ПОАК.

Метою дослідження OPTIMAS було визначення ефективності й безпеки ранньої АКТ із застосуванням ПОАК у широкій популяції пацієнтів із ГІ, асоційованим із ФП.

## Матеріали й методи дослідження

OPTIMAS — це багатоцентрове РКД 4-ї фази із паралельними групами, відкритим втручанням, осліпленою оцінкою кінцевих результатів та ієрархічним підходом визначення рівня значущості результатів (не меншої ефективності — переваги) методом множинних порівнянь. У дослідженні порівнювалася стратегія раннього початку терапії ПОАК (протягом 4 днів від появи симптомів інсульту) із відтермінованим стартом терапії (7-14 днів від появи симптомів) у пацієнтів із ФП та ГІ.

У дослідження були включені дорослі пацієнти із ФП та клінічним діагнозом ГІ. Учасників рандомізували у співвідношенні 1 : 1 на дві групи: з раннім (≤4 днів від появи симптомів) або відтермінованим (через 7-14 днів) початком терапії із застосуванням будь-якого ПОАК. Первинним кінцевим результатом був комбінований показник частоти рецидиву ішемічного інсульту, симптоматичного ВЧК, некласифікованого інсульту або системної емболії протягом 90 днів у модифікованій популяції тих, хто мав намір отримувати лікування (ІТТ). Дослідження OPTIMAS зареєстроване в базах ISRCTN (ISRCTN17896007) та ClinicalTrials.gov (NCT03759938) і наразі триває.

## Результати дослідження та обговорення

У дослідженні OPTIMAS за період із 2019 по 2024 рр. взяли участь 3648 пацієнтів із 96 клінік Великої Британії. Із них 1824 осіб були рандомізовані до групи раннього початку терапії ПОАК (≤4 днів від появи симптомів інсульту) та 1824 — до групи відтермінованого старту приймання ПОАК (через 7-14 днів). Середній час початку лікування ПОАК у групі раннього призначення становив 3,1 дня порівняно із 8,3 дня у групі відтермінованого призначення. Середній час від рандомізації до старту терапії ПОАК становив 1 день у групі раннього призначення та 6,2 дня у групі відтермінованого використання. Для АКТ застосовували апіксабан — у 62,1%, едоксабан — у 28,9%, ривароксабан — у 4,6%, дабігатран — у 1,9% пацієнтів обох досліджуваних груп.

До модифікованої популяції ІТТ було включено 1814 і 1807 осіб із груп раннього й відтермінованого початку терапії ПОАК відповідно. Основні характеристики усіх пацієнтів були добре збалансовані за всіма основними прогностичними факторами та чинниками, які потенційно утруднюють інтерпретацію результатів (як-то вік, стать, етнічна належність, супутня терапія, супутні стани та захворювання). На момент госпіталізації помірний або тяжкий інсульт (NIHSS >10) мали (24,6% пацієнтів, тоді як на момент рандомізації кількість становила 14,6%.

Спостереження було завершено в липні 2024 р. До закінчення 90-денного спостереження померли 8,8% пацієнтів, а 1,9% вибули із дослідження (серед останніх 29 осіб погодилися на подальший нагляд або збір даних через їхнього лікаря загальної практики чи медичні записи). На 90-й день 1471 із 1538 учасників у групі раннього початку терапії ПОАК та 1401 із 1483 осіб у групі відтермінованого старту терапії повідомили, що продовжують приймати призначені препарати.

Верхня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) для первинного кінцевого результату (рецидив ішемічного інсульту, симптоматичний ВЧК, некласифікований інсульт або системна емболія протягом 90 днів) становила 1,2 процентних пункти при  $p=0,0003$ , що менше за встановлений поріг у 2 процентних пункти для демонстрації не меншої ефективності. Виявилось, що ранній початок терапії ПОАК за ефективністю був не гіршим, ніж пізній ( $p=0,96$ ). Криві залежності часу до події первинного кінцевого результату від часу початку лікування наведено на рисунку.

Частка пацієнтів із симптоматичним ВЧК протягом 90 днів була дуже низькою (0,6%) і не залежала від часу початку АКТ. Це свідчить про безпеку раннього початку терапії ПОАК після ГІ, асоційованого із ФП, у хворих без відомих протипоказань (симптоматичного ВЧК). Не було виявлено гетерогенності впливу раннього початку приймання ПОАК залежно від тяжкості інсульту (оцінка за NIHSS 0-10 балів vs >10 балів). Частота рецидивів ішемічного інсульту, системної емболії, некласифікованого інсульту та смертність від усіх причин були подібними у двох групах.

Між групами лікування не було виявлено значущих відмінностей за вторинними кінцевими результатами на 90-й день (смертність + частота первинного кінцевого результату або смертність + частота великих позачерепних кровотеч, незначних позачерепних кровотеч або всіх великих кровотеч). Не було виявлено гетерогенності щодо жодної складової первинних/вторинних кінцевих результатів серед будь-яких підгруп, визначених заздалегідь за тяжкістю клінічних проявів інсульту, віком, статтю, застосуванням реперфузійної терапії або АКТ до розвитку інсульту.

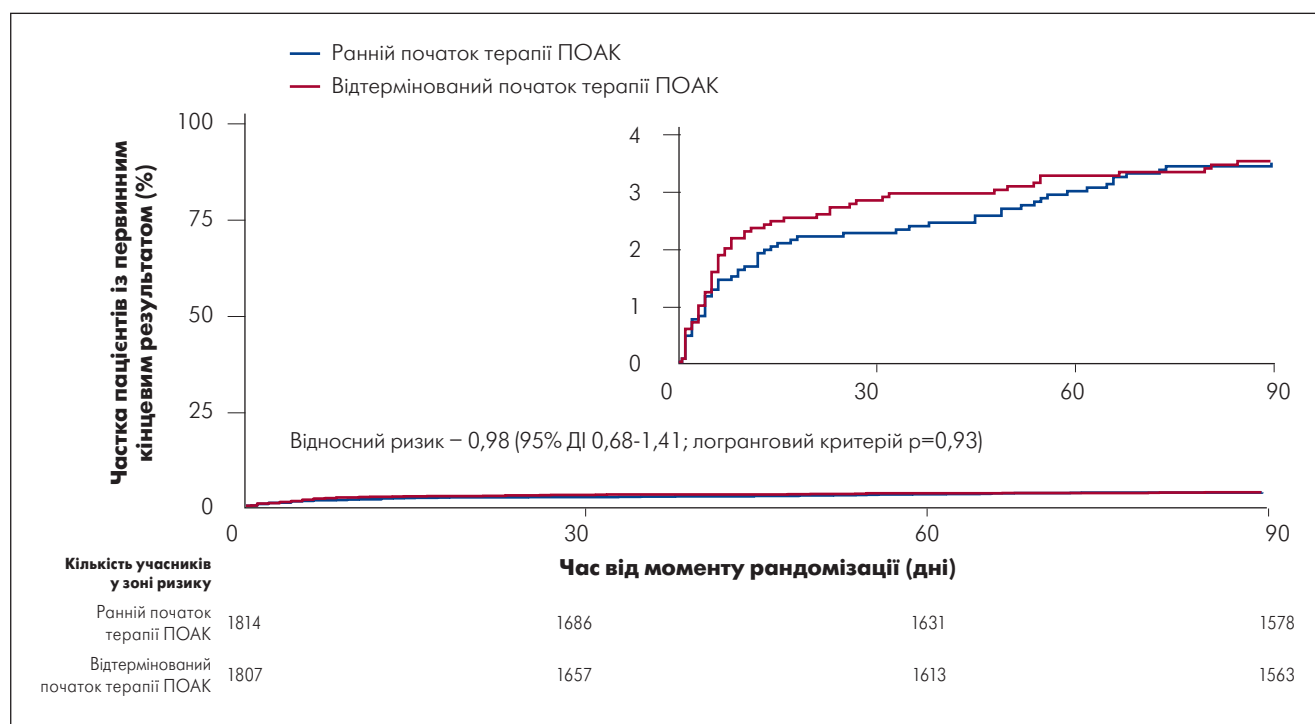


Рисунок. Криві залежності часу до події первинного кінцевого результату від часу початку терапії ПОАК

Адаптовано за D.J. Werring et al. (2025)

Закінчення на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

Отримані результати та висновки дослідження OPTIMAS узгоджуються із даними інших досліджень раннього початку терапії ПОАК, включно з TIMING, ELAN та START (Oldgren et al., 2022; Fischer et al., 2023; King et al., 2019). Вони підтверджують безпеку ранньої АКТ із застосуванням ПОАК і ставлять під сумнів поширену нині практику, рекомендовану окремими настановами, щодо відтермінування старту застосування ПОАК після ГП, асоційованого із ФП, до 14 днів після помірного або важкого гострого інсульту. Ранній початок лікування ПОАК також має потенційну практичну перевагу, оскільки сприяє збільшенню частки пацієнтів, які розпочинають вторинну профілактику ще до виписки із клініки. Проте цей висновок не був підтверджений у межах даного дослідження і потребує подальшого вивчення.

D.J. Werring et al. (2025) зазначають, що ризик смерті є потенційним конкурентним ризиком для первинного комбінованого кінцевого результату. Коли дослідники об'єднали смертність із частотою первинного кінцевого результату протягом 90 днів, верхня межа 95% ДІ становила 1,8 процентного пункту, що все ще нижче за порогове значення негіршої ефективності (2,0 процентних пункти), але дещо ближче до верхньої межі, ніж у первинному аналізі, через вищий рівень частоти подій і характер біноміального розподілу. Проте ці спостереження свідчать, що отримані висновки є стійкими стосовно впливу конкурентного ризику смерті.

Дослідження OPTIMAS надає дані про широку популяцію, яка репрезентує пацієнтів із гострим інсультом і ФП, включно з особами із тяжким інсультом. Медіана показника за NIHSS при госпіталізаціях у межах OPTIMAS становила 5 балів, що є вищим за відповідний показник для всіх пацієнтів з усіма видами інсульту згідно із даними національного дослідження інсультів у Великій Британії (4 бали) і масштабного багаточетового спостережного дослідження за участю осіб з ішемічним інсультом, асоційованим із ФП, які отримували терапію ПОАК (4 бали) (Seiffge et al., 2019). За даними OPTIMAS, частка пацієнтів із помірним або тяжким інсультом

(>10 балів за NIHSS) становила 24,6% при госпіталізації та 14,6% на момент рандомізації.

Не було виявлено доказів гетерогенності впливу часу початку АКТ у заздалегідь визначених підгрупах: пацієнтів із помірним або тяжким інсультом; тих, хто отримував реперфузійні методи лікування (внутрішньовенний тромболізис, механічну тромбектомію або обидва методи); тих, хто приймав АКТ до виникнення ГП. Дане дослідження включало більше осіб, які приймали АКТ на момент розвитку інсульту, ніж попередні випробування: 1166 із 3621 учасника отримували ПОАК, а 114 – антагоністи вітаміну К. Ці дані є важливими для підтвердження безпеки повторного початку терапії ПОАК протягом перших чотирьох днів у цій групі пацієнтів. Відсутність будь-якого взаємовпливу реперфузійної терапії та часу початку приймання ПОАК свідчить, що ПОАК можна безпечно призначати протягом перших чотирьох днів після цих втручань.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що раннє застосування ПОАК є безпечним щодо ризику ВЧК у широкій популяції хворих на ГП та ФП. Результати дослідження OPTIMAS не підтримують доцільності відтермінування повторного початку АКТ більш ніж на перші чотири дні (зазвичай із перехідною терапією ацетилсаліциловою кислотою) у пацієнтів, які приймали АКТ на момент розвитку інсульту (Mudd et al., 2010).

Відповідно до результатів дослідження ELAN, також не було виявлено гетерогенності впливу лікування, пов'язаного із тяжкістю інсульту (Fischer et al., 2023). Медіана показника за NIHSS на момент рандомізації в OPTIMAS становила 4 бали порівняно із медіаною 3 бали у дослідженні ELAN, що вказує на тяжчі види інсульту в популяції OPTIMAS. Однією з переваг OPTIMAS було те, що дослідження дозволяло включати учасників зі зливою паренхіматозною гематомою у межах ураженої інфарктом тканини мозку, що викликає клінічну стурбованість щодо ризику ВЧК. Результати нейровізуалізаційного дослідження ELAN продемонстрували, що 56 із 1933 залучених учасників мали паренхіматозну гематому типу 1 або типу 2, яка не вплинула на ефективність раннього початку терапії ПОАК (von Kummer et al., 2015; Rohner et al., 2024).

У майбутньому в межах дослідження OPTIMAS заплановано аналіз результатів візуалізації головного мозку, щоб вивчити, чи слід враховувати наявність геморагічної трансформації вогнища інфаркту за призначення терапії ПОАК після ішемічного інсульту. Також буде визначено вплив інших біомаркерів візуалізації, зокрема розміру вогнища інфаркту та наявності патології дрібних судин мозку.

Світові тенденції ведення пацієнтів із ГП (поліпшення схеми невідкладної терапії, вторинної профілактики протягом перших 90 днів) могли сприяти низькій частоті подій первинного кінцевого результату в дослідженні OPTIMAS, а також в ELAN та TIMING (Fischer et al., 2023; Oldgren et al., 2022). Очікується, що протестована стратегія раннього початку терапії ПОАК у дослідженні OPTIMAS матиме найбільший вплив на рецидив ішемічного інсульту протягом перших 30 днів завдяки додатковому захисту від ранньої кардіальної емболії, що відповідає результатам випробування ELAN та ранньої подвійної АКТ після ішемічного інсульту або ГІА (Pan et al., 2019). Ця гіпотеза буде вивчена у метааналізі індивідуальних даних учасників досліджень TIMING, ELAN, OPTIMAS і START (Oldgren et al., 2022; Fischer et al., 2023; King et al., 2019).

У дослідженні OPTIMAS не використовували критерії включення, оснований на даних візуалізації (Schulman et al., 2005). Хоча розмір вогнища інфаркту є фактором ризику геморагічної трансформації, наразі не показано взаємодії часу початку АКТ та розміру вогнища інфаркту щодо ризику клінічно значущої геморагічної трансформації та несприятливих клінічних результатів (Pasciaroni et al., 2008; Kirchhof et al., 2016). Проте великий розмір вогнища вважається фактором ризику рецидиву ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП (Pasciaroni et al., 2016). Візуальна класифікація розміру вогнища інфаркту здебільшого базується на анатомії судин та експертній думці. Точне вимірювання потребує

МРТ із дифузійним зважуванням (або відтермінованою КТ) та наявності кваліфікованих оцінювачів, що збільшує час і складність визначення критеріїв включення, а це є значущим для чутливих до часу досліджень (Pasciaroni et al., 2008). Проте субдослідження ELAN, у межах якого визначали розмір вогнища інфаркту за допомогою простої класифікації (легкий, помірний або тяжкий – на основі масштабу інфаркту, виявленого під час візуалізації мозку в гострий період за допомогою КТ або МРТ), не виявило доказів взаємозалежності розміру вогнища інфаркту та раннього призначення терапії ПОАК (Goeldlin et al., 2024).

## Переваги та обмеження дослідження OPTIMAS

Великий розмір дослідження OPTIMAS порівняно із попередніми випробуваннями дозволив отримати більш точні та надійні результати оцінювання впливу часу початку терапії ПОАК на рецидив ішемічного інсульту та ВЧК. Критерії включення були спрямовані на формування репрезентативної вибірки пацієнтів та отримання доказів, які легко застосувати у клінічній практиці.

Проте D.J. Werring et al. зазначають, що слід враховувати деякі обмеження. В OPTIMAS жоден учасник не був рандомізований для початку АКТ між 4-м і 7-м днями після появи симптомів інсульту, як це було визначено у протоколі дослідження. Це розділення між групами лікування було спрямоване на мінімізацію переходів між групами та забезпечення того, щоб обидві отримували різні часові межі призначення ПОАК. Окрім того, учасники, рандомізовані до групи раннього призначення ПОАК, могли розпочати лікування в будь-який момент протягом перших чотирьох днів, незалежно від тяжкості інсульту та на розсуд лікаря. Це ускладнює визначення оптимального часу початку терапії ПОАК у ранній період.

Запланований метааналіз індивідуальних даних пацієнтів забезпечить повне охоплення асоціацій між часом призначення ПОАК і клінічно важливими результатами протягом перших двох тижнів після розвитку інсульту CATALYST (National Institute for Health and Care Research, 2024). Це дозволить детальніше вивчити оптимальний час початку терапії ПОАК протягом цього періоду завдяки більшій статистичній потужності.

Хоча дослідження OPTIMAS не обмежувало включення пацієнтів залежно від клінічної тяжкості інсульту чи розміру інфаркту, до нього було залучено лише невелику кількість осіб із дуже тяжкими інсультами, а також не увійшли пацієнти із найтяжчою формою геморагічної трансформації (паренхіматозною гематомою типу 2). Це обмежує здатність надавати остаточні рекомендації для цієї рідкісної підгрупи хворих, які зазвичай вважаються найуразливішими щодо ризику ВЧК при ранньому призначенні ПОАК.

Щодо показника безпеки, симптоматичного ВЧК, у дослідженні було зафіксовано лише 23 події, що обмежує статистичну потужність. Нарешті, хоча не було виявлено різниці за частотою комбінованого первинного кінцевого результату залежно від часу призначення ПОАК, 95% ДІ включає максимальну скориговану різницю ризиків у 1,2 процентного пункту. Колаборативний метааналіз CATALYST забезпечить точніші оцінки впливу часу призначення ПОАК на частоту ВЧК і рецидив ішемічного інсульту, ніж представлені результати.

## Висновки

Дослідження OPTIMAS продемонструвало, що ранній початок терапії ПОАК після ішемічного інсульту, асоційованого із ФП, є безпечним і не менш ефективним порівняно з відтермінованим призначенням лікування. Результати не підтверджують доцільність відтермінування терапії через побоювання щодо ВЧК, навіть у пацієнтів із помірними та тяжкими інсультами (Munn et al., 2018). Дослідження OPTIMAS має потенціал змінити клінічну практику, заохочуючи лікарів до більш раннього початку вторинної профілактики із використанням ПОАК.

Підготувала Ірина Климась

## Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України доступний препарат едоксабану **Едоксакорд** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». **Едоксакорд** належить до фармако-терапевтичної групи антитромботичних засобів та є представником прямих оральних антикоагулянтів. Це прямий оборотний інгібітор фактора Ха, що ефективно знижує ризик утворення тромбів і виникнення інсульту.

Показанням до застосування препарату **Едоксакорд** є профілактика системної емболії та інсульту в пацієнтів, що мають неклапанну фібриляцію передсердь (ФП), а також один чи кілька факторів ризику, такі як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, вік від 75 років. Окрім того, цей лікарський засіб використовується при тромбозі глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії.

Едоксакорд забезпечує швидке настання фармакодинамічного ефекту – впродовж 1-2 год, що відповідає показнику максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі крові.

Для профілактики системної емболії та інсульту рекомендована доза препарату **Едоксакорд** становить 60 мг один раз на добу. В пацієнтів із неклапанною ФП терапія здійснюється впродовж тривалого часу.

За наявним даними, едоксакорд має порівнянню зі стандартними антикоагулянтами ефективність та асоційований зі значно нижчою частотою розвитку кровотеч при профілактиці інсульту в осіб із неклапанною ФП. Також є докази, що використання високих доз едоксакорду забезпечує зниження ризику розвитку інсульту / системної емболії та великих кровотеч порівняно із варфаринном як у жінок, так і в чоловіків. Водночас у жінок при застосуванні високих доз едоксакорду відзначене суттєвіше (ніж у чоловіків) зниження частоти геморагічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі та фатальних або загрозливих для життя кровотеч.



# Оновлені рекомендації щодо первинної профілактики інсульту

**Інсульт є провідною причиною інвалідизації та смерті в усьому світі. Близько 15 млн людей щороку переносять інсульт, з яких 5 млн залишаються із тривалою інвалідністю та потребують сторонньої допомоги принаймні щодо однієї з повсякденних активностей. У 2024 р. Американська асоціація серця (AHA) та Американська асоціація інсульту (ASA) розробили настанову щодо первинної профілактики інсульту, яка є оновленою версією рекомендацій AHA/ASA 2014 р. Новітній документ базується на сучасних доказах щодо стратегій профілактики інсульту протягом усього життя. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень настанови.**

Рекомендації AHA/ASA 2024 р. сформульовані на первинній профілактиці інсульту з урахуванням спільності факторів ризику, профілактичних стратегій, відмінностей у клінічній практиці, проявів інсульту в представників різних груп пацієнтів та побічних ефектів, які можуть відрізнятися при лікуванні геморагічного й ішемічного інсультів. Основною метою цієї настанови є надання клініцистам доказових рекомендацій для запобігання розвитку першого інсульту. Для кожної рекомендації в настанові визначено клас, який відповідає величині та вірогідності користі (пропорційно до ризику), та рівень доказовості, що вказує на якість наукових доказів, котрі підтверджують доцільність втручання на основі типу, кількості та узгодженості даних клінічних досліджень та інших джерел (табл. 1).

## Оцінка факторів ризику інсульту

Профілактика інсульту в амбулаторних умовах починається з бесіди із пацієнтом для визначення поведінкових і медичних факторів, що підвищують ризик виникнення інсульту. Профілактику слід ініціювати в ранньому віці, оскільки невиявлені та неконтрольовані фактори ризику можуть вражати судини, мозок та серце за багато років до появи перших проявів захворювання. Найпоширеніші модифіковані поведінкові та медичні фактори ризику включають «8 основних показників здоров'я» за АНА, як-то: збалансоване харчування, фізична активність, відмова від куріння, здоровий сон, контроль ваги, вмісту холестерину й цукру в крові, а також рівня артеріального тиску (АТ) (Lloyd-Jones et al., 2022). До показників здоров'я також належать наявність фібриляції передсердь (ФП) та розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин (ПАР) (Wolf et al., 1991). У пацієнтів із ФП будь-якої тривалості слід визначити показник за  $CHA_2DS_2-VASc$  для оцінки ризику на тлі застосування антикоагулянтів. Особам із річним ризиком інсульту  $\geq 2\%$  (показник  $\geq 2$  бали за  $CHA_2DS_2-VASc$  у чоловіків або  $\geq 3$  бали у жінок) рекомендовано терапію оральними антикоагулянтами (January et al., 2019; Joglar et al., 2024).

Фізичні показники, які мають стати підставою для призначення лікування, включають надлишкову вагу та високий АТ (Whelton et al., 2018). Лабораторні дослідження можуть виявити дисліпідемію та гіперглікемію. Оцінка 10-річного ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ) може допомогти в ухваленні спільного із пацієнтом рішення щодо профілактики й терапії (Lloyd-Jones et al., 2019). Скринінг і зниження ризику зазвичай проводяться в межах регулярного огляду лікарем первинної медичної допомоги. Акушер-гінеколог також може бути

джерелом такої допомоги для представниць жіночої статі. Акушерські ускладнення (пreeклампсія) часто пов'язані з інсультом під час вагітності та ризиком гіпертензії в подальшому житті.

Розмова із пацієнтом допомагає виявити поведінкові фактори, такі як куріння, недостатня фізична активність, проблеми зі сном і неякісне харчування. Шляхом модифікації цих чинників можна знизити ризик інсульту (Henderson et al., 2022; Harshfield et al., 2021). Економічні, екологічні й соціальні фактори також впливають на ризик АССЗ та інсульту. Ці чинники, відомі як соціальні детермінанти здоров'я (СДЗ), включають досвід проявів расизму, дохід та матеріальну забезпеченість, рівень освіти, доступність транспорту, медичної допомоги, здорової їжі й безпечного середовища для проживання та прогулянок. Хоча в жодних випробуваннях не перевіряли вплив СДЗ на частоту інсульту, рекомендовано проводити скринінг для виявлення факторів, які можуть бути скориговані, як-от наявність житла, доступність транспорту, здорової їжі, страхування, освіти, медичних послуг (табл. 2).

## Корекція способу життя та модифікованих факторів у межах первинної профілактики інсульту

### Якість харчування

Оцінка якості харчування пацієнта варіює від визначення достатнього споживання окремих поживних речовин до аналізу ширших моделей харчування, які сприяють загальному здоров'ю людини. Середземноморська дієта та заміна натрію калієм шляхом використання заміни куконної солі, який містить 75% хлориду натрію та 25% хлориду калію (замість 100% хлориду натрію), сприяє зниженню ризику інсульту (Karam et al., 2023; Neal et al., 2021).

Деякі переваги асоційовані з фолієвою кислотою та вітамінами В-комплексу. Згідно з систематичним оглядом даних метааналізів і окремих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), вітаміни В-комплексу сприяли зниженню ризику інсульту в межах 9 із 12 досліджень (Jenkins et al., 2021; Khan et al., 2019). Не було виявлено жодних доказів користі додавання до дієти певних харчових добавок: довголанцюгових жирних кислот, вітамінів С і Е, селену, антиоксидантів,

кальцію із/без вітаміну D<sub>3</sub>, полівітамінів. Обмеження включали відсутність стратифікованого аналізу за групами первинної та вторинної профілактики АССЗ (Abdelhamid et al., 2020). Хоча було показано, що дієта DASH (режим харчування, розроблений спеціально для зниження високого АТ) сприяє зниженню АТ, не було знайдено РКД, у межах якого досліджували б вплив такого підходу на розвиток інсульту (Appel et al., 1997).

### Фізична активність

Спостережні дослідження демонструють зв'язок між більшою фізичною активністю й нижчим ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту та смерті від усіх причин (Jerome et al., 2023; Stens et al., 2023). Залежність не є лінійною, і переваги стають очевидними навіть за невеликої тривалості фізичної активності (Garcia et al., 2023; Hooker et al., 2022). Як приклад, нещодавній метааналіз даних з оцінки фізичної активності пацієнтів показав, що збільшення її користі з точки зору впливу на загальну частоту АССЗ, включно з інсультом, є значнішим, коли тривалість активності становить 150 хв на тиждень, аніж коли перевищує 150 хв на тиждень (Garcia et al., 2023). Ці дані підтверджують думку про те, що будь-яка фізична активність є кращою, ніж її відсутність (Tremblay et al., 2017).

Механізм впливу аеробної та ізометричної фізичної активності на ризик АССЗ включає поліпшення показників АТ, ліпідогамію, маркерів запалення, резистентності до інсуліну, функції ендотелію та маси тіла (Garcia et al., 2023; Hayes et al., 2020). Оскільки фізична активність пов'язана зі зниженим ризиком інсульту, ІХС, цукрового діабету (ЦД) та інших захворювань, дорослим рекомендовано фізичні навантаження принаймні 150 хв на тиждень середньої інтенсивності (наприклад, швидка ходьба), щонайменше 75 хв на тиждень високої інтенсивності (як-то біг, зокрема підтюпцем) або еквівалентної комбінації обох типів (Piercy et al., 2018; Bull et al., 2020).

### Надмірна вага та ожиріння

Важливість проблеми ожиріння для охорони здоров'я є незаперечною. Поширеність ожиріння зросла із 30,5% у 1999-2000 рр. до >42% населення США у 2017-2018 рр. (Hales et al., 2020). За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2030 р. майже кожен другий дорослий житель (48,9%) у США матиме ожиріння. При визначенні за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) ожиріння може бути як пере-, так і недооціненим, оскільки цей показник не дозволяє відрізнити частки жирової та м'язової маси у загальній вазі. Показники окружності талії (ОТ), співвідношення об'єму талії та стегон (ОТС) і співвідношення об'єму талії та зросту були асоційовані з ризиком виникнення інсульту незалежно від ІМТ (Cho et al., 2019; Cong et al., 2022).

Таблиця 1. Класи рекомендацій та рівні доказовості

| Клас рекомендації / рівень доказовості    | Визначення   |
|---|--|
| Клас 1 (сильна)                           | <b>Користь &gt;&gt;&gt; ризик</b><br>Пропоновані формулювання:<br>• рекомендовано<br>• показано/ефективно/корисно<br>• слід виконувати/призначити  |
| Клас 2a (помірна)                         | <b>Користь &gt;&gt; ризик</b><br>Пропоновані формулювання:<br>• рекомендовано<br>• може бути корисним/ефективним   |
| Клас 2b (слабка)                          | <b>Користь &gt; ризик</b><br>Пропоновані формулювання:<br>• може бути доцільно<br>• може бути розглянуто<br>• користь, ефективність невідома/незрозуміла/невизначена або недостатньо встановлена |
| Клас 3 (переваги відсутні, помірна)       | <b>Користь = ризик</b><br>Пропоновані формулювання:<br>• не рекомендовано<br>• не показано / не корисно / не ефективно<br>• не слід виконувати/призначити  |
| Рівень А                                  | Високоякісні докази із більш ніж одного РКД<br>Метааналізи даних високоякісних РКД<br>Одне або більше РКД, підтверджені високоякісними реєстраційними дослідженнями                              |
| Рівень B-R (рандомізовані дослідження)    | Докази середньої якості з одного або більше РКД<br>Метааналізи даних РКД середньої якості  |
| Рівень B-NR (нерандомізовані дослідження) | Докази середньої якості з одного або більше добре спланованих нерандомізованих досліджень, обсерваційних або реєстраційних досліджень<br>Метааналізи даних таких досліджень                      |
| Рівень C-LD (обмежені дані)               | Рандомізовані або нерандомізовані спостережні/реєстраційні дослідження з обмеженнями у дизайні або виконанні<br>Метааналізи даних таких досліджень   |
| Рівень C-EO (експертна думка)             | Консенсус експертної думки, оснований на клінічному досвіді  |

Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

Адаптовано за C. Bushnell et al. (2024)

Продовження на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

Тому АНА рекомендує щорічне вимірювання ОТ на додаток до ІМТ, щоб покращити оцінку серцево-судинного (СС) ризику (Rao et al., 2015).

Наслідки ожиріння (артеріальна гіпертензія [АГ], запалення, дисліпідемія, гіперглікемія) головним чином опосередковують зв'язок між такими захворюваннями, як (Horn et al., 2023):

- ожиріння;
- ССЗ;
- інсульт.

У низці метааналізів надано переконливі докази того, що фармакологічне лікування ЦД, яке сприяє зниженню рівня глюкози у крові та зменшенню маси тіла (тобто застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 [арГПП-1]), а також процедури бариатричної хірургії у пацієнтів з ожирінням II або III ст. як із ЦД, так і без нього, асоційоване зі зниженням СС-ризиком, включно із ризиком інсульту (van Veldhuisen et al., 2022; Banerjee et al., 2023).

### Якість сну

Понад 30% чоловіків та 15% жінок середнього віку в країнах Північної Америки страждають на синдром обструктивного апное уві сні (ОАС). Поширеність ОАС значно зросла внаслідок епідемії ожиріння (Ferrard et al., 2013). Для ОАС характерні повторювані епізоди обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну, що призводять до зупинки дихання (апное) або поверхневого дихання (гіпноное) (Yeghiazarians et al., 2021).

Діагностику ОАС проводять за допомогою індексу апное-гіпноное, який є показником кількості обструктивних респіраторних подій (апное, гіпноное або активації електроенцефалографічних показників внаслідок респіраторного зусилля) за годину сну (Epstein et al., 2009). Індекс апное-гіпноное  $\geq 5$  подій на годину свідчить про діагноз ОАС, а його зростання до 15 подій на годину сну вказує на помірний або тяжкий синдром ОАС (Epstein et al., 2009). ОАС є незалежним фактором ризику інсульту, а також підвищує цей показник через свій непрямий вплив на АГ (Khot et al., 2019; Ferrard et al., 2000).

Підтримання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) ефективно зменшує денну сонливість і покращує якість життя осіб із помірним та тяжким синдромом ОАС (Giles et al., 2006). Дані нерандомізованих обсерваційних досліджень свідчать, що застосування CPAP може знизити ризик інсульту в пацієнтів з ОАС. Метааналіз даних чотирьох когортних випробувань, які загалом включали 2681 учасника з інсультом або без нього, показав, що застосування CPAP при ОАС було пов'язане із нижчим ризиком інсульту (Lin et al., 2020). За використання CPAP протягом короткого періоду також знижується рівень АТ (Giles et al., 2006). Однак натепер окремі та зведені результати РКД не показали, що скринінг на ОАС і застосування CPAP при синдромі ОАС зменшують імовірність інсульту.

### Глікемія

Понад 37 млн дорослих осіб різного віку мають ЦД (11,3% населення США), з яких у 8,5 млн (23%) ЦД

Таблиця 2. Основні фактори ризику інсульту та методи їх скринінгу

| Фактор ризику                   | Метод скринінгу        | Коментар  |
|---------------------------------|------------------------|---|
| АТ                              | Офісне вимірювання     | Підвищені показники при офісному вимірюванні мають бути підтверджені домашнім або амбулаторним моніторингом відповідно до вказівок АНА щодо класифікації АТ   |
| Куріння                         | Опитування             | Опитування допомагає класифікувати пацієнтів як тих, хто ніколи не курив, курив у минулому чи зараз курить. Це допоможе визначити, чи готовий хворий кинути курити, що стане підказкою для клініциста при виборі варіантів лікування  |
| Цукровий діабет                 | Аналіз крові           | Найбільш зручні тести включають рівень глюкози крові натще та рівень глікованого гемоглобіну  |
| Харчування                      | Опитування             | Опитування пацієнта може допомогти встановити, чи відповідає його поточна модель харчування принципам здорового харчування та визначити частоту вживання менш здорової їжі. Опитування включає перевірку дотримання правил середземноморської дієти   |
| Дисліпідемія                    | Аналіз крові           | Сучасні рекомендації допускають проведення дослідження ненатще, що зручніше для пацієнтів. Валідність такого аналізу є подібною до тестування натще для ключових фракцій ліпідів  |
| Надмірна маса тіла              | Офісне вимірювання     | Індекс маси тіла є найпоширенішим показником оцінки маси тіла, але додаткові показники центрального ожиріння, як-от окружність талії, допомагають уточнити ризик  |
| Недостатня фізична активність   | Опитування             | За допомогою опитування пацієнта можна визначити, чи дотримується він рекомендацій щодо фізичної активності. Формальні анкети не є точними для клінічного використання  |
| Соціальні детермінанти здоров'я | Опитування/анкетування | СДЗ – це немедичні фактори, які включають освіту, економічну стабільність, доступ до медичної допомоги, житло та район проживання, доступ до транспорту, Інтернету, досвід проявів расизму та інші аспекти, що визначають відмінності у стані здоров'я та отриманні медичної допомоги. Доступні скринінгові інструменти |
| Розлади сну                     | Опитування/анкетування | Клініцисти можуть запитати пацієнтів про тривалість та якість сну. Опитувальники включають епworthську шкалу оцінювання сонливості (ESI), берлінський опитувальник (BQ) і пітсбурзький опитувальник для оцінювання якості сну (PSQI)  |
| Вживання ПАР                    | Опитування/анкетування | Опитування або використання валідованих інструментів допоможе ідентифікувати осіб із розладами, пов'язаними зі зловживанням ПАР, асоційованими з ризиком інсульту (як-от алкоголь, кокаїн, ін'єкційні наркотики)  |

Адаптовано за C. Bushnell et al. (2024)

Таблиця 3. Методи діагностування ЦД та відповідні показники

| Результат  | Рівень HbA <sub>1c</sub> , % | Рівень глюкози у плазмі натще, мг/дл (ммоль/л) | Рівень глюкози у плазмі через 2 год після навантаження*, мг/дл (ммоль/л) |
|------------|------------------------------|--|--|
| Нормальний | <5,7                         | <100 (<5,5)                                    | <140 (<7,8)  |
| Предіабет  | 5,7-6,4                      | 100-125 (5,5-6,9)                              | 140-199 (7,8-11,0)   |
| ЦД         | $\geq 6,5$                   | $\geq 126 (\geq 7,0)$                          | $\geq 200 (\geq 11,1)$   |

Примітка: \* Пероральний тест на толерантність до глюкози.

Адаптовано за C. Bushnell et al. (2024)

не діагностовано. Ще 96 млн дорослих віком  $\geq 18$  років мають предіабет (38% дорослого населення США). Хоча ЦД зазвичай розвивається в осіб віком  $\geq 45$  років, унаслідок епідемії ожиріння він все частіше зустрічається в молодих осіб (18-44 роки) (Lascar et al., 2018). Діагностують ЦД, використовуючи показники рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), глюкози у плазмі натще чи при випадковому вимірюванні ( $\geq 126$  мг/дл [ $\geq 7,0$  ммоль/л] або  $\geq 200$  мг/дл [ $\geq 11,1$  ммоль/л] відповідно), а також результат перорального тесту на толерантність до глюкози (табл. 3) у пацієнтів із симптомами ЦД (ElSayed et al., 2023).

ЦД та предіабет є незалежними факторами ризику інсульту (Sundquist et al., 2006). У дорослих із ЦД вищі кумулятивні рівні гіперглікемії пов'язані з більшою імовірністю інсульту, причому зростання концентрації HbA<sub>1c</sub> на 1% відповідає підвищенню на 12% ризику інсульту (Stratton et al., 2000). Втручання щодо зміни способу життя для пацієнтів з ожирінням або надлишковою масою тіла та предіабетом пов'язані зі зниженням захворюваності на ЦД (Jonas et al., 2021). Окремі та зведені дані РКД продемонстрували,

що агоністи рецепторів ГПП-1 знижують ризик інсульту (Gerstein et al., 2020; Banerjee et al., 2023). У більшості досліджень брали участь пацієнти з рівнем HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  і ССЗ або високим СС-ризиком. Вагомі докази свідчать, що застосування метформіну сприяє зменшенню захворюваності на ЦД. Тіазолідиніони та  $\alpha$ -глюкозидаза також знижують ризик ЦД, але переносяться гірше (Jonas et al., 2021).

У пацієнтів із ЦД інтенсивний глікемічний контроль (орієнтований на рівень HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$ ) не є корисним для профілактики інсульту. РКД не продемонстрували, що інтенсивний контроль глікемії (націлений на рівень HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$ ) знижує ризик інсульту суттєвіше, ніж помірніший контроль глікемії (націлений на рівень HbA<sub>1c</sub> 7-8%) у пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу (Hayward et al., 2015; Reaven et al., 2019). Огляд доказів стосовно інтенсивних цільових показників глікемії в осіб із ЦД 1-го типу (12 досліджень, 2230 пацієнтів) виявив дані низької якості щодо інсульту із невеликою кількістю результатів (Fullerton et al., 2014). Огляд доказів щодо інтенсивних порівняно зі звичайними глікемічними цілей у пацієнтів із ЦД 1-го типу (12 досліджень,

2230 пацієнтів) виявив низьку якість даних щодо інсульту із невеликою кількістю результатів.

Крім того, суворий контроль глікемії збільшує тягар лікування, витрати та ймовірність побічних ефектів і може завдати шкоди пацієнтові, наприклад у вигляді тяжкої гіпоглікемії (Fullerton et al., 2014; Gerstein et al., 2008). Для осіб із ЦД при прийнятті рішення слід враховувати як потенційну користь інтенсивнішого контролю (рівень HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$ ) для профілактики мікросудинних захворювань, так і потенційний ризик гіпоглікемії.

### Артеріальний тиск

РКД та дослідження зв'язку демонструють сильний, безперервний і прогресувальний зв'язок між АТ, особливо систолічним (САТ), та ризиком ішемічного й геморагічного інсульту (Lewington et al., 2002; Rapsomaniki et al., 2014). За будь-якого рівня АТ ризик ССЗ може зростати у  $>30$  разів (Muntner et al., 2017). Абсолютний ризик, пов'язаний з АТ, зазвичай вищий у старшому віці, коли високий АТ часто супроводжується іншими факторами ризику ССЗ (Lewington et al., 2002).

Окрім інсульту, високий АТ пов'язаний з іншими СС-ускладненнями, як-то (Fuchs et al., 2020):

- захворювання нирок;
- когнітивні порушення;
- деменція.

Артеріальну гіпертензію (АГ) прийнято позначати як підвищений рівень АТ, за якого рекомендовано застосувати антигіпертензивну терапію на додаток до втручань зі зміни способу життя для зниження АТ. Рекомендації щодо АТ Американської колегії кардіологів (ACC) / АНА визначають АГ 1-ї ст. як САТ 130-139 мм рт. ст. або діастолічний АТ (ДАТ) 80-89 мм рт. ст., АГ 2-ї ст. – як САТ  $\geq 140$  мм рт. ст. або ДАТ  $\geq 90$  мм рт. ст. (Volpp et al., 2023). Крім того, АГ діагностують, коли повідомляється про використання антигіпертензивної терапії.

Численні високоякісні РКД і систематичні огляди й метааналізи підтверджують рекомендацію щодо первинної та вторинної профілактики інсульту (He et al., 2023; Yang et al., 2023). Результати метааналізу із приводу лікування АГ показали, що діуретики,  $\beta$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) були ефективнішими, ніж плацебо, для профілактики інсульту (Thomopoulos et al., 2015).

У наступних метааналізах було показано, що перша стадія антигіпертензивної терапії  $\beta$ -блокаторами є гіршою, ніж діуретиками, БКК, іАПФ або БРА, а лікування БКК було найефективнішим для профілактики інсульту (Ettahad et al., 2016; Thomopoulos et al., 2015). РКД та опитування підтверджують потребу в  $\geq 2$  препаратах у майже 60% пацієнтів із АГ, яким необхідне призначення антигіпертензивної терапії (Derington et al., 2020).

### Ліпідний обмін

Зв'язок між показниками ліпідного обміну і ризиком виникнення першого інсульту є складним, частково через те, що інсульт може розвинути за кількома механізмами, на додаток до атеросклеротичних змін судин.



Вичерпні, основані на доказах рекомендації, що визначають підхід до лікування осіб із дисліпідемією з метою профілактики АССЗ, включно з інсультом, були опубліковані й доповнені документом, узгодженим експертами (Mangione et al., 2022; Lloyd-Jones et al., 2022). Рекомендації, пов'язані з контролем рівня ліпідів у настанові АСС/АНА 2019 р. щодо первинної профілактики ССЗ, також застосовуються для профілактики першого інсульту, а їх дієвість підтверджено кількома метааналізами (Arnett et al., 2019; Zhai et al., 2020).

Занепокоєння стосовно того, що низький рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) призводить до підвищеного ризику геморагічного інсульту, не підтвердилося, оскільки дані клінічних випробувань та їх метааналіз не надали доказів того, що приймання статинів збільшує імовірність геморагічного інсульту в популяції хворих, які проходять первинну профілактику (Amarengo et al., 2009). За даними двох метааналізів, статинотерапія знижує ризик першого інсульту в дорослих пацієнтів, які потребують гіполіпемічного лікування і мають високий СС-ризик (Taylor et al., 2013).

Ефективність інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинного типу 9 (iPCSK9) для первинної профілактики інсульту наразі залишається невизначеною, оскільки не проводилося відповідних метааналізів (Schmidt et al., 2020). Результати дослідження CLEAR Outcomes не дозволили виявити незалежного впливу на розвиток інсульту бемпедоевої кислоти у пацієнтів із непереносимістю статинів (Nissen et al., 2023). Натепер немає жодних доказів того, що вживання добавок довголанцюгових жирних кислот  $\omega$ -3 зменшує ймовірність першого інсульту в дорослих (Abdelhamid et al., 2020).

### Куріння

Куріння є основним модифікованим фактором ризику інсульту в усьому світі. Куріння сигарет пов'язане з інсультом незалежно від віку, статі, расової належності та інтенсивності куріння (Liang et al., 2023; Luo et al., 2021). Поширеність куріння різниться в усьому світі, причому в деяких регіонах поточна частка курців сягає 50%. Використання інших видів тютюнових та супутніх виробів, таких як електронні сигарети, також стає все поширенішим (Rose et al., 2023).

Згідно з оцінками дослідження глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease), вживання тютюну є причиною 18% смертей від інсульту та інвалідації у світі. Велика кількість епідеміологічних даних демонструє стійкий зв'язок між курінням сигарет і впливом диму в навколишньому середовищі з ризиком інсульту, а нові дані виявляють подібні ризики для інших тютюнових і супутніх виробів (Zhao et al., 2022; Liang et al., 2023).

Більшість курців зацікавлені у припиненні куріння, і близько 50% курців у США повідомляли, що намагалися кинути цю згубну звичку протягом останнього року. Однак, за свідченнями близько 40% курців, вони не отримували відповідної консультації, а препарати, які допомагають припинити куріння, використовуються недостатньо (Babb et al., 2017). Епідеміологічний аналіз показав, що колишні курці

мають нижчий ризик інсульту порівняно з активними курцями. Припинення куріння асоційоване зі зменшенням ймовірності інсульту (Duncan et al., 2019; Liang et al., 2023). Таким чином, рекомендації щодо профілактики інсульту зосереджені на скринінгу, лікуванні та запобіганні вживанню тютюну та пов'язаних із ним продуктів (Jarlstrup et al., 2023; Wu et al., 2022).

### Атеросклеротичні та неатеросклеротичні фактори ризику Безсимптомний стеноз сонної артерії

Атеросклеротичний стеноз екстракраніального відділу сонної артерії та його зв'язок із підвищеним ризиком інсульту досить докладно описані. Численні масштабні клінічні випробування підтвердили, що каротидна ревазуляризація у належним чином відібраних пацієнтів із безсимптомним каротидним стенозом сприяє зниженню частоти інсульту порівняно з медикаментозним лікуванням. Проте сучасна фармакотерапія значно вдосконалилася, і подальші випробування здійснювалися з метою дати відповідь: чи можуть бути еквівалентними оптимальне медикаментозне та хірургічне лікування за безсимптомного атеросклеротичного стенозу артерії (Halliday et al., 2010; Reiff et al., 2019).

Згідно із сучасними даними, настійно рекомендовано не проводити рутинний скринінг на стеноз сонних артерій в осіб без відповідних симптомів (Jonas et al., 2014; Krist et al., 2021). Дана рекомендація впливає з багатьох факторів: наслідків хибнопозитивних результатів, недостатності прямих доказів того, що скринінг на стеноз сонних артерій приводить до зниження частоти інсульту або смерті, а також ймовірності його незначної чи помірної шкоди для лікування стенозу сонних артерій (Pickett et al., 2010). Однак для пацієнтів із відомим атеросклеротичним стенозом сонної артерії дуплексне ультразвукове дослідження є методом вибору для обстеження з найнижчим співвідношенням вартість/ризик (Kakkos et al., 2014).

Систематичний огляд і метааналіз зі стратифікацією за ступенем стенозу показали, що ризик інсульту зростає відповідно до прогресування стенозу. При цьому незалежними предикторами прогресування стенозу є (Kakkos et al., 2014):

- чоловіча стать;
- високий рівень креатиніну;
- відсутність гіполіпемічної терапії;
- менш тяжкий низький ступінь стенозу;
- збільшення площі бляшок.

Після того, як у пацієнтів діагностовано каротидний стеноз >50%, можуть бути доцільними щорічне дуплексне ультразвукове дослідження та спостереження за стенозом сонних артерій з метою визначення прогресування стенозу й подальшого ризику інсульту.

У визначенні оптимального курсу лікування безсимптомного каротидного стенозу ключову роль відіграє прийняття рішень мультидисциплінарною командою. З урахуванням розвитку медичної допомоги та постійного розширення спектра варіантів хірургічних втручань, команда лікарів має ретельно зважувати ризики та переваги, пов'язані з кожним підходом, щоб ефективно знижувати ризик інсульту в пацієнта. До процесу прийняття рішень щодо

лікування важливо залучати хворих. Це надає їм можливість впливати на стан свого здоров'я та брати активну участь у виборі терапії, який узгоджується з їхніми індивідуальними обставинами. Такі спільні зусилля забезпечують всебічну оцінку стану здоров'я та призначення лікування, орієнтоване на пацієнта.

Застосування високоінтенсивної терапії статинами є доцільним для осіб зі стенозом сонних артерій, незалежно від ревазуляризації. Усі пацієнти з атеросклерозом сонної артерії мають отримувати оптимальне медикаментозне лікування та проводити корекцію факторів ризику (AbuRahma et al., 2022).

Низка повідомлень свідчать про переваги каротидного втручання у безсимптомних пацієнтів для зниження ризику інсульту, особливо категорії високого ризику. До групи високого ризику входять хворі з такими характеристиками: скорочена тривалість життя (від 3 до 5 років), супутні ССЗ, якто клінічно значуща ІХС, нещодавно перенесений інфаркт міокарда (ІМ), застійна серцева недостатність (СН), фракція викиду <30%, аномальний стрес-тест або потреба в аортокоронарному шунтуванні, а також тяжкі легеневі захворювання та періопераційний інсульт / смертність >3% (Mozes et al., 2004; Gurm et al., 2008).

У цій популяції високого ризику трирічні результати дослідження SAPHIRE показали, що серед пацієнтів, яким проводили стентування сонної артерії, спостерігався значно вищий рівень смертності (20%), ніж частота інсультів (10,1%). Це викликає питання про ефективність зниження ризику інсульту в даній когорті хворих високого ризику. Із пацієнтами цієї вразливої групи необхідно ретельно обговорювати стратегії лікування в міждисциплінарному середовищі, а також застосовувати підхід спільного прийняття рішень.

### Безсимптомне захворювання дрібних судин мозку

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) є однією із найчастіших патологій у неврології. ХДСГМ визначається рентгенологічно за наявності гіперінтенсивності білої речовини, нещодавнього малого підкіркового інфаркту, лакуни ймовірного судинного походження, церебральних мікрокровотеч, збільшених периваскулярних просторів і церебральної атрофії (Wardlaw et al., 2013; Duering et al., 2023). Існує кілька підтипів ХДСГМ, включно із найпоширенішою формою, пов'язаною з артеріосклерозом або гіпертонічною артеріопатією (Cannistraro et al., 2019; Pantoni et al., 2010). Інші форми ХДСГМ включають церебральну амлоїдну ангіопатію, генетичні синдроми, такі як церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL), а також імунно- та інфекційно-опосередковані підтипи (Cannistraro et al., 2019; Pantoni et al., 2010).

ХДСГМ може залишатися безсимптомною протягом багатьох років, перш ніж стануть очевидними клінічні прояви ішемічного та геморагічного інсульту, когнітивний дефіцит, порушення ходи або психічні розлади (Duering et al., 2023; Clancy et al., 2021). Результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), отримані за іншими клінічними

показаннями, можуть випадково виявити рентгенографічні ознаки ХДСГМ.

### Мігрень

Мігрень – це рецидивний головний біль, який характеризується помірним або сильним болем, що триває від кількох годин до кількох днів. Головний біль на тлі мігрени супроводжується типовими симптомами, такими як (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018):

- однобічність;
- посилення болю на тлі фізичної активності;
- світлобоязнь;
- фонофобія;
- нудота.

Мігрень вражає 14,4% людей у світі та є однією із провідних причин інвалідності. Мігрень непропорційно часто вражає жінок віком 15-49 років, причому її поширеність становить 20-30% (GBD, 2016; Headache Collaborators, 2018).

Зв'язок між мігренню, особливо мігренню з ауурою, та ризиком інсульту постійно виявляється в обсерваційних дослідженнях (Zhang et al., 2022; Ng et al., 2022). Ця кореляція є сильнішою для ішемічного інсульту, ніж для геморагічного, і більш помітна у молодих жінок (Sacco et al., 2013). Судинні фактори ризику часто зустрічаються у пацієнтів із мігренню та сприяють підвищеному ризику інсульту (Cheon et al., 2022; Kuubu et al., 2020).

Використання комбінованої гормональної контрацепції у пацієток із мігренню з ауурою асоційоване з підвищеним ризиком ішемічного інсульту (Champaloux et al., 2017). Механізм зв'язку між мігренню та інсультом залишається недостатньо вивченим. Дефіцит високоякісних доказів щодо профілактики інсульту в осіб із мігренню ускладнює розробку ефективних рекомендацій, і багато питань залишаються нерозв'язаними (Kurth et al., 2011).

### Окремі групи пацієнтів Серповидноклітинна анемія

Серповидноклітинна анемія (СКА), яка зустрічається в одного із 365 афроамериканців, викликана наявністю аномального  $\beta$ -ланцюга гемоглобіну, що успадковується автосомно-рецесивним шляхом (Mangla et al., 2023). Клінічно СКА проявляється такими станами, як хронічна анемія або гострий вазооклюзійний криз, який найчастіше супроводжується епізодами болю. Ускладнення включають біль у грудній клітці, легенеvu гіпертензію, бактеріальні інфекції, інфаркти та інсульти органів. Крім того, СКА може ускладнюватися розвитком синдрому мойя-мойя, внутрішньочерепною ангіопатією та когнітивним дефіцитом (Armstrong et al., 1996; Embury et al., 1994).

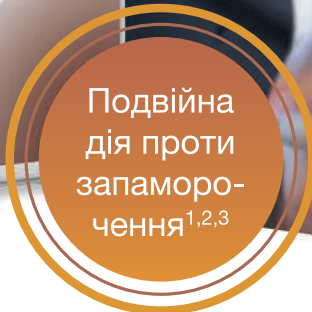
Близько 11% осіб із гомозиготною формою СКА переносять інсульт до досягнення 20-річного віку, а значна кількість пацієнтів має тихі церебральні інфаркти, підтверджені за допомогою МРТ головного мозку (Ohene-Frempong et al., 1998; Mangla et al., 2023). Транскраніальне доплерівське ультразвукове дослідження (ТКД УЗД) є важливим інструментом для виявлення осіб із високим ризиком інсульту та визначення оптимальної первинної профілактики інсульту (Adams et al., 1997).

Продовження на стор. 30



# Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування<sup>1,2</sup>
- одним препаратом



**АРЛЕВЕРТ®** продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням.<sup>1,2</sup>

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Арлеверт® РП №UA/14331/01/01

**Склад.** 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на компоненти препарату, тяжкі порушення функції нирок та печінки, закритокутова глаукома, судоми, підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск, алкоголізм, затримка сечовипускання; період вагітності та годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Тривалість застосування – до 4 тижнів. Більш тривале лікування на розсуд лікаря. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі та інші.

**Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмБХ & Ко КГ, Німеччина.

**Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ».**  
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

1. Scholtz AW, Hahn A, Steffl ova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clin Drug Investig. 2019;39(11):1045-1056. doi:10.1007/s40261-019-00858-6

2. Hahn A et al. Comparison of cinnarizine/dimenhydrinate fixed combination with the respective monotherapies for vertigo of various origins: a randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2011;31(6):371-383. doi:10.2165/11588920-000000000-00000

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт® РП №UA/14331/01/01  
UA\_ARL-06-2024\_V1\_press останнє оновлення 04.11.2024.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



## З М І С Т

|  |       |
|--|-------|
| Ішемічний інсульт на тлі фібриляції передсердь: коли починати антикоагулянтну терапію? .....                       | 3     |
| Оновлені рекомендації щодо первинної профілактики інсульту .....   | 5, 30 |
| Можливості антидепресивної терапії у пацієнтів із постінсультною депресією .....                                   | 11    |
| Актуальні питання реабілітації при церебральному інсульті<br>С.М. Стаднік .....                                    | 14    |
| Вторинна профілактика інсульту: нюанси та перспективи .....  | 16    |
| Ішемічний інсульт: особливості перебігу, діагностування й терапії .....  | 19    |
| Підтримка психічного здоров'я на первинній ланці надання медичної допомоги .....                                   | 23    |
| Запаморочення: коли потрібен невролог? .....   | 24    |
| Постінсультний емоціоналізм: патофізіологія, оцінка й лікування .....  | 25    |
| Роль цитиколіну в нейропротекції та нейрорепарації у пацієнтів з ішемічним інсультом .....                         | 28    |
| Клінічні підходи до ведення пацієнтів із постінсультними епілептичними нападами .....                              | 34    |
| Оцінка ефективності й безпеки есциталопраму та сертраліну в осіб із постінсультною депресією .....                 | 36    |
| Фібриляція передсердь та інсульт: сучасний стан проблеми та майбутні напрями її розв'язання .....                  | 38    |
| Постінсультні стани: фокус на порушення уваги .....  | 42    |
| Ефективність амантадину в пацієнтів після інсульту в умовах інтенсивної терапії та стаціонарної реабілітації ..... | 43    |
| Постінсультні нейропсихіатричні ускладнення: типи, патогенез і терапевтичні втручання .....                        | 44    |

## КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»



ЗАМОВИТИ КНИГУ  
HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK



реклама

Галицький Експозитив®

# Львівський медичний форум

20-22 ТРАВНЯ  
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

29

## МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

**В РАМКАХ ВИСТАВКИ:**

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

**В РАМКАХ ФОРУМУ:**

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних

ЗА ПІДТРИМКИ:

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

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:

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

[www.galexpo.com.ua/galmed/](http://www.galexpo.com.ua/galmed/)  
[facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)  
[www.instagram.com/galmed.lviv](https://www.instagram.com/galmed.lviv/)

реклама

# 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!

Видавничий дім «Здоров'я України»

реклама



# СТИМУЛОТОН®

Європейський сертралін



## Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості<sup>1</sup>
- Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років<sup>2</sup>
- Зручний режим дозування — один раз на добу<sup>2</sup>
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології<sup>3</sup>
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Володар Премії за Інновацію 2004 року

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. 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





# Можливості антидепресивної терапії у пацієнтів із постінсультною депресією

**Інсульт є однією із найпоширеніших причин тривалої втрати працездатності та смерті у світі. Пацієнти, які перенесли інсульт, можуть мати не лише довгострокові порушення моторних і когнітивних функцій, але й психологічні проблеми, зокрема постінсультну депресію (ПІД). Вона нерідко призводить до множинних і тяжких наслідків, ускладнюючи лікування та реабілітацію хворих після інсульту. Для терапії та профілактики ПІД успішно застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), яким притаманні нейропротекторні та нейровідновлювальні властивості. Переконали докази свідчать на користь використання сертраліну – СІЗЗС зі стабільною фармакокінетикою, який сприяє функціональному відновленню пацієнтів після інсульту та зменшенню проявів ПІД.**

Останніми десятиліттями в усьому світі стрімко зростає захворюваність на серцево-судинні (ССЗ) та цереброваскулярні захворювання (ССЗ), які становлять значну загрозу для здоров'я, передусім осіб середнього та літнього віку, і залишаються основною причиною смертності населення (Tong et al., 2019; Zhao et al., 2019). Однією із найтяжчих патологій є інсульт, який призводить до тяжких ускладнень і смерті, включно із ПІД (Li et al., 2022). ПІД може суттєво погіршити відновлення неврологічної та когнітивної функцій, що спричиняє значне зниження якості життя хворих (Starkstein, Nayhow, 2019; Yan, Hu, 2024).

Дослідження показують, що приблизно у 30% пацієнтів, які перенесли інсульт, протягом одного року розвивається ПІД, причому рівень смертності серед них значно вищий порівняно із тими, хто не має ПІД, протягом 10 місяців після інсульту. Також встановлено, що частота ПІД залишається високою через два роки після інсульту, коливаючись від 11 до 41% (Frank et al., 2022; Guo et al., 2022).

Виявлено двоспрямований зв'язок між депресією та інсультом. Інсульт підвищує ризик ПІД, тоді як депресія є фактором ризику інсульту. Незважаючи на визнаний негативний вплив на соціальне функціональне відновлення та прогноз захворювання, ПІД досі часто ігнорується у клінічній практиці. Показано, що ранній початок терапії антидепресантами (АД) у пацієнтів з інсультом без симптомів депресії знижує ризик розвитку ПІД (Sangam, 2018). Пошук безпечних та ефективних підходів для зменшення тягаря, спричинюваного ПІД, триває.

## Підходи до лікування ПІД

Основними наслідками ПІД вважаються (EBRSR, 2018; Towfighi et al., 2017):

- когнітивні порушення (зниження концентрації та уваги, інертність виконавчих функцій, погіршення здатності навчатися);
- погіршення функціонального стану (нижча здатність виконувати певні види діяльності, значна потреба у сторонній допомозі, збільшення навантаження на доглядальників);
- зниження якості життя пацієнта та його родини;
- збільшення ймовірності нових захворювань і смерті.

Нелікована ПІД може призводити до погіршення поширених після інсульту станів, як-от порушення харчування, нетримання сечі, біль, втомлюваність та проблеми зі сном (Shi et al., 2017).

Методи нефармакологічної терапії, як-от постійний індивідуальний контакт та підтримка за допомогою різних моделей надання медичної допомоги, асоційовані з меншим погіршенням настрою та/або стану психічного здоров'я після інсульту (Teasell et al., 2003). Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) позитивно впливає на симптоми ПІД, є менш затратною та досить ефективною в соціальному аспекті й щодо поліпшення якості життя (Zergiaa et al., 2017; Wang et al., 2018).

Масивна черепна електроакупунктурна стимуляція (DCEAS) може бути ефективною для зменшення симптомів депресії у пацієнтів з інсультом (Man et al., 2014). Неінвазивна черепна електроакупунктура (n-CEA),

ймовірно, є корисною для поліпшення рухової активності осіб із ПІД. Поєднання DCEAS та голковколівання можна розглядати як варіант лікування нервово-психічних наслідків інсульту, а використання повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції сприяє редукції симптомів депресії (Duan et al., 2018). Психосоціальні втручання в комбінації із застосуванням АД можуть бути ефективними при лікуванні ПІД (Teasell et al., 2003).

Іншими перспективними немедикаментозними методами є музична терапія, фізична активність, медитація, арт-терапія (Eskes et al., 2015; Towfighi et al., 2017).

Доведено, що ранній початок застосування медикаментозної терапії АД у пацієнтів після інсульту, що не супроводжується депресією, сприяє зниженню ризику її розвитку та ефективній профілактиці ПІД (Zergiaa et al., 2017). У сучасній клінічній практиці АД, зокрема СІЗЗС, часто є препаратами вибору для лікування ПІД, якщо симптоми депресії очевидні (Xu et al., 2016).

## Ефективність антидепресивної терапії СІЗЗС

Фармакотерапію зазвичай застосовують після встановлення діагнозу ПІД, коли захворювання є стійким і чинить вплив на повсякденну життєдіяльність пацієнта, заважає реабілітації чи прогресує. СІЗЗС є загальновищаними препаратами першої лінії для лікування осіб із ПІД (Stuckart et al., 2021). У разі досягнення задовільного ефекту курс терапії СІЗЗС має тривати щонайменше 6-12 місяців (Eskes et al., 2015; Sun et al., 2017).

Доведено, що своєчасне призначення СІЗЗС не тільки суттєво знижує частоту виникнення ПІД, але й дозволяє всебічно поліпшити рухову й неврологічну функції та досягти відновлення соціальних функцій після інсульту (Cao et al., 2020). Масштабний систематичний огляд із метааналізом даних 44 публікацій, присвячених результатам досліджень, у яких СІЗЗС застосовували при депресії, показав, що вони є ефективними для профілактики та лікування ПІД, сприяють відновленню пацієнтів, зменшують тривожність, поліпшують їхні рухову та когнітивну функції (Kalbouneh et al., 2022). Канадські настанови із первових практик при інсульті (2019) визначають сертралін, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін і пароксетин як СІЗЗС, найчастіше рекомендовані для лікування ПІД. Згідно із даними доказової медицини, за ефективністю й безпекою лікування сертралін і есциталопрам перевершують інші СІЗЗС, причому сертралін є кращим вибором для пацієнтів із ПІД через меншу кількість протипоказань (Towfighi et al., 2017).

## Сертралін як препарат вибору для пацієнтів із ПІД

Метою метааналізу R. Feng et al. (2018) було оцінити ефективність сертраліну в лікуванні ПІД на основі результатів рандомізованих контрольованих досліджень. Оцінивши 11 публікацій, що містили дані загалом 1258 учасників із ПІД, вчені дійшли висновку, що терапія сертраліном була ефективною: показник зваженої різниці середніх (ЗРС) бальних оцінок депресії за валідованими шкалами (із 95% довірчим інтервалом [ДІ]) становив -6,38 (95% ДІ від -8,63 до -4,14;  $p < 0,001$ ) для груп сертраліну порівняно із контролем.

У групах лікування сертраліном були отримані такі результати:

1. Частота ПІД була значно нижчою (відносний ризик – 0,48; 95% ДІ 0,35-0,67;  $p < 0,0001$ ).
2. Спостерігалось очевидне поліпшення повсякденної активності пацієнтів (ЗРС 11,48; 95% ДІ 4,18-18,78;  $p = 0,002$ ).
3. Кількість неврологічних порушень зменшилася (ЗРС -3,44; 95% ДІ від -6,66 до -0,21;  $p = 0,04$ ).

Не було істотної різниці між учасниками на терапії сертраліном і контрольними групами щодо частоти побічних ефектів (відношення шансів [ВШ] 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06;  $p = 0,33$ ). Отже, результати метааналізу підтвердили, що сертралін є безпечним та ефективним засобом для лікування пацієнтів із ПІД.

Відомо, що СІЗЗС чинять як нейропротекторний, так і нейровідновлювальний ефекти, сприяючи функціональному відновленню після інсульту через модуляцію асоційованого з ішемією гіперзбудження, постінсультного запалення та нейрогенезу гіпокампа (Siermann et al., 2015). Крім того, СІЗЗС можуть посилювати церебральний кровотік і протидіяти розвитку ядра інфаркту (Siermann et al., 2015; Guirado et al., 2016).

Метою дослідження I. Stuckart et al. (2021) було визначити вплив сертраліну на функціональне відновлення і розвиток ПІД в осіб із гострим ішемічним інсультом (ГІ). Критеріями включення були: вік  $\geq 18$  років; підтверджений методом візуалізації діагноз ГІ із відповідним руховим дефіцитом ( $\geq 2$  бали за пунктами щодо моторних функцій шкали оцінювання тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США [NIHSS]); призначення сертраліну після ГІ. До контрольної групи увійшли пацієнти, які не приймали сертралін.

На початку дослідження пацієнти групи сертраліну мали серйозніші неврологічні порушення, ніж учасники контрольної групи (показник за NIHSS – 8 балів, міжквартильний інтервал [IQR] – 5-11 vs 5 балів, IQR – 4-7 балів;  $p = 0,002$ ). Моторні порушення були виразнішими у групі сертраліну, ніж у контрольній (4 бали [IQR – 2-7 балів] vs 2 бали [IQR – 2-4 бали] відповідно,  $p = 0,001$ ). Після коригування за віком та вихідним показником згідно із NIHSS багатопараметричний регресійний аналіз виявив сприятливий вплив сертраліну на функціональні результати через три місяці (ВШ – 3,10; 95% ДІ 1,02-9,41;  $p = 0,045$ ).

Середня тривалість приймання сертраліну становила 82 дні. Середні значення за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) були зрівняними в обох групах (3 бали, IQR – 2-4 бали). Проте у групі лікування сертраліном порівняно із контрольною у більшій частці пацієнтів функціональний стан поліпшився до сприятливого (показник за mRS  $\leq 2$  балів) під час подальшого спостереження після виписки (19/72 [26,4%] vs 5/42 [11,9%];  $p < 0,001$ ). Зокрема, після поправки на вік і початковий рівень показника за NIHSS дані багатопараметричного регресійного аналізу засвідчили зв'язок між прийманням сертраліну та сприятливим впливом на функціонування через три місяці (ВШ – 3,10; 95% ДІ 1,02-9,41;  $p = 0,045$ ) (таблиця).

Через три місяці між групами не було різниці щодо частоти депресії (49,1 vs 50%;  $p = 0,643$ ). Однак у пацієнтів на терапії сертраліном не спостерігалось випадків вперше діагностованої ПІД, тоді як у контрольній групі їх було 5, що відповідає зростанню частоти на 17,9% ( $p = 0,004$ ). I. Stuckart et al. (2021) дійшли висновку, що ранній початок приймання сертраліну був пов'язаний із тенденцією до поліпшення функціонального відновлення хворих після гострого ішемічного інсульту та запобігання розвитку в них ПІД.

Метою дослідження N. Yan і S. Hu (2024) була оцінка безпеки та ефективності СІЗЗС в осіб із ПІД віком 40-89 років. Для оцінки стану пацієнтів до, під час і після лікування застосовували, зокрема, шкалу оцінки депресії Гамільтона із 24 пунктів (HAMD-24) і шкалу оцінки тривожності Гамільтона із 14 пунктів (HAM-A-14). Учасники отримували сертралін у дозах 50-200 мг/добу протягом восьми тижнів. За результатами, на тлі терапії спостерігалось значне зниження показників за обома шкалами (рисунок). Також при застосуванні сертраліну мало місце поліпшення когнітивних функцій і відновлення здатності до повсякденної активності. Частота побічних ефектів була незначною.

Таблиця. Результати багатопараметричного регресійного аналізу ВШ щодо досягнення функціонального відновлення та розвитку ПІД через 3 місяці

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

Примітки: Сприятливий результат щодо функціонування (показник за mRS  $\leq 2$  балів) є залежною змінною; змінні, введені в модель, включали вік, показник за NIHSS на початку дослідження і призначення препаратів.

Адаптовано за I. Stuckart et al. (2021)

Закінчення на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

Окрім того, ефективність і безпеку терапії сертраліном порівняно із плацебо було продемонстровано у дослідженні С.М. O'Connog et al. (2010) за участю пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і діагностованою депресією. Первинними кінцевими точками були зміна тяжкості депресії (загального показника за шкалою оцінки депресії Гамільтона [НАМ-D]) і сумарного показника серцево-судинного статусу. Середні зміни загального показника за НАМ-D від початкового рівня до 12 тижнів становили  $-7,1 \pm 0,5$  (група сертраліну) і  $-6,8 \pm 0,5$  (група плацебо) ( $p < 0,001$  для змін від вихідного рівня,  $p = 0,89$  для відмінностей між групами, середня зміна між групами  $-0,4$ ; 95% ДІ від  $-1,7$  до  $0,92$ ). Частки пацієнтів, у яких сумарний показник серцево-судинного статусу погіршився, поліпшився або не змінився, становили 29,9; 40,6 і 29,5% відповідно у групі сертраліну та 31,1; 43,8 і 25,1% відповідно – плацебо. Отже, приймання сертраліну не чинило негативного впливу на серцево-судинну систему в цій популяції і може бути відповідною терапевтичною стратегією для осіб із депресією.

Симптоми, пов'язані з депресією, такі як порушення виконавчої та когнітивної функцій, розлади сну, недостатність харчування та порушення ходи, підвищують ризик падінь і пов'язаних із ними травм, зокрема переломів і розтягнень (Kvelde et al., 2015). Це призводить до значного тягаря для громадського здоров'я. Так, у США щороку на 1 тис. дорослих віком від 65 років реєструється в середньому 714 падінь і 170 пов'язаних із ними травм, що спричиняє понад 32 тис. смертей, 3 млн відвідувань відділень невідкладної допомоги та 300 тис. госпіталізацій (CDCR, 2023).

Американська колегія терапевтів (АСР) рекомендує КППТ або монотерапію АД другого покоління як початкове ефективне лікування депресії (Qaseem et al., 2023). Натомість у настанові Американського геріатричного товариства

(AGS, 2019) зазначено, що не варто призначати АД літнім особам із падіннями або переломами в анамнезі, оскільки їх побічні ефекти можуть впливати на пильність, рівновагу та регуляцію артеріального тиску, потенційно підвищуючи ризик падінь і травмування (Evans, 2003; Seppala et al., 2018).

Проте, на думку G. H. Wang et al. (2024), ця рекомендація може бути клінічно невиправданою, якщо врахувати переваги АД у лікуванні хворих на депресію, а застосування АД, асоційованих із нижчим ризиком падінь і травмування, підвищує безпеку терапії. Здійснене ними дослідження за участю 101 953 пацієнтів віком від 65 років із депресією було присвячене оцінюванню значеного ризику при застосуванні КППТ та АД першої лінії.

Отримані результати показали, що:

- у пацієнтів, які проходили курс КППТ, не було виявлено підвищення або зниження ризику падінь і пов'язаних із ними травм порівняно із тими, хто не отримував лікування;
- приймання АД сприяло значному зниженню ризику падінь порівняно із відсутністю лікування;
- терапія сертраліном сприяла значному зниженню ризику падінь – на 19% (ВР – 0,81).

Згідно із даними деяких попередніх досліджень, на тлі терапії АД міг підвищуватися ризик падінь і пов'язаних з ними травм через антихолінергічні побічні ефекти, як-от ортостатична гіпотензія, седативна дія і синкопе. На думку G. H. Wang et al. (2024), у цих роботах, імовірно, не враховували того, що падіння могли бути наслідком самої депресії, а не терапії АД. Здійснений ними вторинний аналіз даних учасників, які починали отримувати лікування АД не пізніше ніж через 30 днів після встановлення діагнозу депресії, показав, що ранній початок терапії сприяв ще значнішому зниженню ризику падінь і травм. Отримані результати підтверджують потенційну цінність раннього початку лікування АД, зокрема сертраліном, для запобігання падінням і травмуванню пацієнтів літнього віку з депресією.

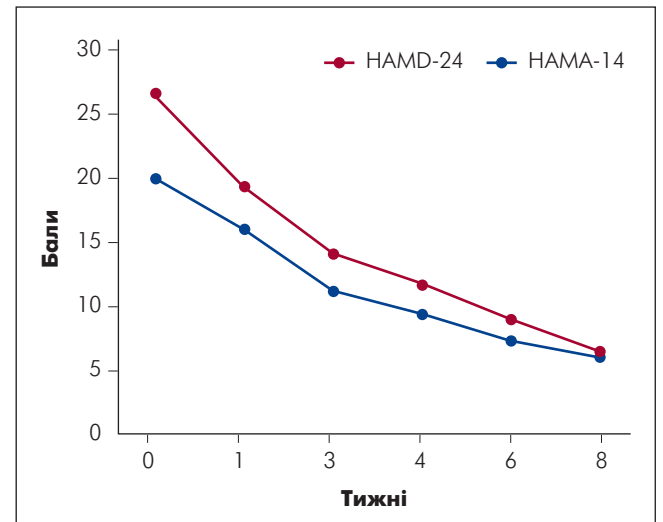


Рисунок. Ефективність терапії сертраліном для пацієнтів із ПІД за змінами показників HAMD-24 і HAMA-14

Адаптовано за N. Yan і S. Hu (2024)

## Висновки

Депресія після інсульту є суттєвою проблемою, особливо для пацієнтів літнього віку. На сьогодні накопичено значну доказову базу щодо ефективності терапії ПІД препаратами групи СІЗЗС. Представник цієї групи – сертралін – є дієвим та безпечним АД, чинить нейропротекторний і нейровідновлювальний ефекти, сприяючи функціональному відновленню після інсульту. Він не впливає негативно на серцево-судинну систему, знижує ризик падінь і травм, а отже, є вдалим вибором для лікування пацієнтів із ПІД.

Підготувала **Наталія Купко**



## Інформація

## Новини МОЗ

## У МОЗ обговорили запровадження механізму реферування цін на ліки та створення Національного каталогу цін

Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко провів нараду щодо впровадження реферування оптових цін на всі лікарські засоби та створення Національного каталогу цін. У нараді взяли участь представники Всесвітньої організації охорони здоров'я, ДП «Медичні закупівлі України», Національної служби здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками та Державного експертного центру.

«Маємо чіткий покроковий план зниження цін на ліки, що затверджений рішенням РНБО. Конкретні заходи, які принесуть коректні результати. Водночас нещодавно проголосований у Верховній Раді законопроект № 11493, який направлений на підпис Президенту України, передбачає запровадження обов'язкового реферування цін на всі лікарські засоби та створення Національного каталогу цін. Механізм реферування цін допоможе уникнути невиправдано високої вартості ліків, орієнтуючись на ціни в інших країнах. Це сприятиме прозорості ціноутворення. Таким чином, регулювання фармацевтичного бізнесу стане ефективнішим, а необхідні медикаменти – доступнішими для людей», – зауважив Віктор Ляшко.

Верховна Рада України прийняла у другому читанні проект Закону про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо особливостей державної реєстрації лікарських засобів, які можуть закупуватися особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я. Серед затверджених змін – запровадження обов'язкового реферування цін на всі лікарські засоби та створення Національного каталогу цін.

Учасники наради обговорили зазначені законодавчі зміни, підходи до реалізації Національного каталогу цін, оптимальних механізмів реферування цін, формування робочої групи для подальшого впровадження змін у законодавство та розробки практичного плану дій.

Встановлення референтного ціноутворення для всіх лікарських засобів, що реалізуються в Україні, буде діяти за аналогією з механізмами, які вже застосовуються для препаратів програми «Доступні ліки» та лікарських засобів із Національного переліку основних лікарських засобів.

Виробники й імпортери лікарських засобів, після набрання чинності законопроекту, будуть зобов'язані декларувати ціни в Національному каталозі цін, який буде оприлюднено на сайті МОЗ. Також буде встановлено граничну референтну ціну, яку виробники й імпортери не повинні будуть перевищувати при декларуванні власних цін на препарати.

Аптеки будуть зобов'язані мати в наявності та пропонувати споживачам препарати за трьома найнижчими цінами, які внесені до Національного каталогу.

Реферування цін впроваджуватиметься поетапно. Спочатку воно стосуватиметься цін на препарати, включені до Національного переліку основних лікарських засобів, далі – цін на рецептурні препарати, крім тих, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів, в останню чергу – цін на безрецептурні препарати, крім тих, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів.

Для автоматизації збору та аналізу цін планується залучити сучасні цифрові рішення, включено із програмними продуктами міжнародних організацій, таких як ВООЗ.

Нещодавно Уряд врегулював націнки на лікарські засоби та заборонив практику маркетингових платежів. Із 1 березня 2025 р. граничні постачальницько-збутові надбавки, що нараховуються дистриб'юторами лікарських засобів до оптово-відпускних цін на всі лікарські засоби, не можуть перевищувати 8% (крім окремих виключень). Також додатково встановлюються регресивні граничні торговельні (роздрібні) надбавки до закупівельних цін на рецептурні лікарські засоби – від 10 до 25% залежно від вартості препарату. Граничні торговельні (роздрібні) надбавки на безрецептурні лікарські засоби, які закуповуються коштом джерел,

не заборонених законодавством України, крім коштів державного та/або місцевого бюджетів, не мають бути вище 35% до закупівельних цін.

## Права лікарів у новій системі оцінювання повсякденного функціонування

Із 1 січня 2025 р. в Україні почала діяти нова система оцінювання повсякденного функціонування людини. Зміни спрямовані на покращення якості медичної допомоги, забезпечення гідного ставлення до пацієнтів та створення умов для ефективної взаємодії між лікарем і пацієнтом.

Лікар – це не лише фахівець, який допомагає подолати хворобу, але й людина, що бере на себе відповідальність за здоров'я інших. Повага до його праці є запорукою успішної роботи всієї медичної системи.

Впровадження змін передбачає не лише турботу про права пацієнтів, але й безпеку та захист прав лікарів. Адже медичні працівники повинні мати змогу якісно виконувати свої обов'язки. Зокрема:

## 1. Правове забезпечення та законодавча база

Робота лікарів у новій системі оцінювання повсякденного функціонування регулюється нормативно-правовим підґрунтям. Лікарі виконують свої обов'язки виключно в межах чинного законодавства. У разі незгоди із рішенням експертної команди, передбачено механізм оскарження. Важливо розуміти, що оскарження не є судовим процесом, а є процедурою, спрямованою на додатковий розгляд ситуації в рамках закону.

## 2. Захист від неправомірних дій та психологічного тиску

Лікарі, які входять до складу експертних команд, працюють в умовах професійного захисту. У разі агресивної чи некоректної поведінки із боку пацієнта або його представників, лікарі мають право надавати пояснення лише в межах своїх професійних повноважень.

Агресія, хамство чи спроби тиску є неприпустимими, і в таких випадках лікар може звертатися до адміністрації закладу чи правоохоронних органів для захисту своїх прав.

## 3. Матеріально-технічне забезпечення

Законодавством встановлено чіткі вимоги до закладів охорони здоров'я, де організовано проведення оцінювання для пацієнтів. Як пацієнти, так і лікарі мають право звертатися до адміністрації закладу чи місцевої ради, яка є його власником, із вимогою про їх дотримання та забезпечення належних умов.

## 4. Прозорість оплати та боротьба із корупцією

Оплата послуг здійснюється в межах Програми медичних гарантій, що гарантує прозорість фінансових відносин. Окрім того, реформа передбачає антикорупційні заходи.

## 5. Навчання та підтримка лікарів

Усі лікарі, залучені до оцінювання, проходять регулярне навчання. Це дозволяє бути в курсі останніх змін. Впровадження електронного документообігу зменшує кількість паперових справ та забезпечує прозорість процесів. Кожен документ в електронній системі підписується кваліфікованим електронним підписом лікаря, що дозволяє завжди знати, хто прийняв рішення.

## 6. Повага до лікарів – ключ до якісного оцінювання

Ефективна робота системи можлива лише за умов взаємної поваги між лікарями та пацієнтами. Лікарі відіграють ключову роль у реформі та часто працюють понаднормово, аби зміни були ефективними, професійними та людськими. Важливо, щоб усі сторони розуміли: лікарі діють у межах своїх повноважень та клінічної компетенції.

Водночас у разі незгоди із рішенням чи неетичною поведінкою будь-якої сторони діють організаційно-правові механізми для оскарження дій.

За матеріалами [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)



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

### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, керівник відділення захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.мед.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., професор
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко  
Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
**Медична газета «Здоров'я України»**  
Тематичний номер «Інсульти»

Ідентифікатор медіа  
R30-03344

Передплатний індекс  
60695

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

Поштова адреса  
04123, м. Київ,  
вул. Світлицького, 35, офіс 23г

Телефон  
+380 (95) 117-34-36

Редакція ..... [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com)  
Відділ передплати ... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Газету надруковано у типографії  
ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»  
03040, м.Київ, вул. Ломоносова, буд. 8



Підписано до друку:  
лютий 2025 р.

Замовлення № 2700225

Загальний наклад – 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою  містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою  призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2025 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](mailto:podpiska@health-ua)
- 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 – 532 грн
- на 1 рік – 1044 грн

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку; при оплаті у призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки у зручній для вас спосіб:  
- поштою «Видавничий дім «Здоров'я України»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35  
- електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



|              |   |               |      |                        |
|--------------|---|---------------|------|------------------------|
| ПОВІДОМЛЕННЯ | Отримувач платежу: <b>ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</b>      | Період        | Сума | Дата «___» ___ 20__ р. |
|              | Код ЄДРПОУ <b>41393830</b> Пр <b>UA 253510050000026007628853200</b> | ..... місяців |      |                        |
| Касир        | Банк отримувача: <b>АТ «УкрСиббанк»</b> МФО: 351005                 | Період        | Сума | Дата «___» ___ 20__ р. |
|              | Платник: _____ П.І.Б. _____   | ..... місяців |      |                        |
| КВІТАНЦІЯ    | Отримувач платежу: <b>ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</b>      | Період        | Сума | Дата «___» ___ 20__ р. |
|              | Код ЄДРПОУ <b>41393830</b> Пр <b>UA 253510050000026007628853200</b> | ..... місяців |      |                        |
| Касир        | Банк отримувача: <b>АТ «УкрСиббанк»</b> МФО: 351005                 | Період        | Сума | Дата «___» ___ 20__ р. |
|              | Платник: _____ П.І.Б. _____   | ..... місяців |      |                        |



# Актуальні питання реабілітації при церебральному інсульті

Знання і могутність людини співпадають, бо незнання причини ускладнює діяння  
Френсіс Бекон



С.М. Стаднік

Судинні захворювання головного мозку протягом останніх десятиліть залишаються найважливішою проблемою клінічної неврології в Україні. Тому церебральний інсульт (ЦІ) продовжує активно вивчатися як міжнародними, так і вітчизняними дослідниками. Це пояснюється значною поширеністю, високою смертністю та інвалідизацією пацієнтів внаслідок гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). При цьому відзначається зростання даних показників протягом останніх років у багатьох країнах світу, зокрема і в Україні.

Згідно із даними ВООЗ, реєструється 1-3 випадки інсультів на 1 тис. населення за рік. У різних країнах показник захворюваності на інсульт відрізняється. Так, у країнах Західної Європи він коливається від 1,46 до 3,08, у різних регіонах США – від 1,35 до 2,12 та в Україні – від 2,22 до 2,76 на 1 тис. жителів на рік [5, 32].

Частота виникнення інсульту зростає з віком: у віці 50-59 років цей показник становить 7,4, а в 60-69 років – 20,0 на 1 тис. населення. Проте відзначається збільшення поширеності ЦІ серед осіб працездатного віку [15]. Частота інсультів серед осіб, не старших за 40-45 років, становить в середньому 25 на 100 тис. населення за рік та достовірно не відрізняється у чоловіків і жінок. Окрім того, на тлі явного «помолодшання» інсульту звертають на себе увагу темпи зростання смертності у віці від 30 до 50 років.

Створення останніми роками нових реабілітаційних центрів і відділень для ангіоневрологічних хворих, діяльність мультидисциплінарних бригад (МДБ) під час надання допомоги особам з інсультами, цілеспрямоване використання реабілітаційних заходів на етапах надання допомоги цим пацієнтам дають змогу досягати поліпшення показників реабілітації, зменшення обмежень життєдіяльності, повернення частини хворих до суспільно-корисної праці.

В Україні інтерес до реабілітації загалом та до нейрореабілітації зокрема у науковому суспільстві зростає, особливо за останні десятиліття. Це пов'язано не тільки із прагненням зупинити зростання інвалідизації населення, але й із появою нових технологій, що дають змогу більш цілеспрямовано та ефективно проводити реабілітаційні заходи. Успіхи сучасної медичної науки у розвинених країнах світу суттєво знизили летальність при багатьох захворюваннях. Впровадження ефективних методів профілактики та лікування інсульту в країнах Західної Європи, США, Японії, Австралії за 15 років привело до зниження смертності від інсульту більш ніж на 50% [8]. Це, своєю чергою, стало необхідністю для розроблення механізмів проведення

відновлювальних заходів дедалі більшої кількості пацієнтів, які вижили, але набули внаслідок хвороби різних функціональних порушень.

Лікування пацієнтів у перші 24 год від початку захворювання має проводитися у блоці інтенсивної терапії та реабілітації, де визначають патогенетичний варіант ГПМК, тактику ведення і вторинної профілактики. Провідним фахівцем є невролог, який проводить моніторинг неврологічного статусу не рідше ніж один раз на 4 год. Проте вже на цьому етапі має реалізовуватися мультидисциплінарний підхід до ведення хворих із залученням таких фахівців, як:

- кардіолог;
- логопед;
- методист із лікувальної фізкультури (ЛФК);
- фізіотерапевт;
- психотерапевт.

У разі стабілізації стану, ясної свідомості, відсутності тяжких когнітивних розладів, тяжкої соматичної патології пацієнтів переводять у палату ранньої реабілітації ангіоневрологічного відділення, де реалізується основний принцип реабілітації – ранній початок реабілітаційних заходів. Для цього необхідна чітка координація дій різних фахівців, що діють як одна команда, яка має спільні реабілітаційні цілі. Комплекс заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій нервової системи, проводиться бригадою спеціалістів, до якої входять лікарі та інструктори із ЛФК, відновлювальної терапії, фізіотерапії, логопед, медичний психолог, соціальний працівник та, за наявності медичних показань, інші фахівці [24].

Відповідно до стандарту медичної допомоги хворим на інсульт (при наданні спеціалізованої допомоги), стаціонарний етап лікування триває від 7 до 30 днів залежно від типу інсульту, тяжкості стану та порушених функцій. Подальші тактика ведення і реабілітація пацієнта із ГПМК визначаються консиліумом у складі завідувача відділенням, особистого лікаря, бригади фахівців, які брали участь у відновленні порушених функцій, та залежать від соматичного і фізичного стану хворого.

Осіб із мінімальним руховим або когнітивним дефіцитом і збереженими психічними функціями скеровують на долікування та реабілітацію у поліклініку за місцем проживання. Пацієнтів, здатних до активного підтримання вертикального положення і самостійного пересування, самообслуговування із позитивним прогнозом відновлення, які пересуваються з додатковими засобами опори або активно на кріслі колісному, скеровують до санаторіїв або центрів, зокрема науково-практичних (патології мовлення та нейрореабілітації, реабілітації, ЛФК і спортивної медицини, відновлювальної медицини та реабілітації,

медичної та соціальної реабілітації). Санаторний етап реабілітації дає найкращий результат у хворих із розпочатим процесом відновлення і необхідний для закріплення позитивних змін.

Пацієнтів із виразними порушеннями рухових та/або когнітивних, психічних функцій, які пересуваються тільки на кріслі колісному і потребують допомоги під час самообслуговування, рекомендовано скеровувати до відділень реабілітації лікарняних закладів різного рівня, а також спеціалізованих лікарень відновлювального лікування, курортних лікарень. Четверта група – найтяжчі пацієнти, які самостійно не пересуваються та потребують постійного догляду і скерування до спеціалізованих лікарняних (геріатричних) закладів, будинків сестринського догляду, хоспісів або випускаються додому під нагляд медичного працівника за місцем проживання.

Таким чином, третій етап показаний не всім хворим, які перенесли ЦІ. Після третього етапу хворі скеровуються на відновлювальну терапію у спеціалізовані кабінети поліклінічної мережі. Завершальною ланкою поетапної реабілітації є диспансеризація. Вона здійснюється на базі поліклінік і медико-санітарних частин, а в сільській місцевості – на базі центральних районних лікарень.

Європейська організація з інсульту (ESO) визначила п'ять найважливіших вимог до організації реабілітації при інсульті [8]:

1. Для всіх осіб з інсультом рекомендоване скерування в інсультне відділення для отримання координованої мультидисциплінарної реабілітації.

2. Рекомендований ранній початок реабілітації.

3. Можлива рання виписка пацієнта з інсультного відділення за стабільності медичних показників, у разі інсульту легкого або середнього ступеня тяжкості, за умови подальшого продовження реабілітації МДБ в амбулаторних умовах.

4. Рекомендовано продовжувати реабілітацію протягом першого року після виписки з лікарні.

5. Рекомендовано збільшувати тривалість та інтенсивність реабілітації.

Доведено, що саме невролог має вести пацієнта після інсульту, і його переваги перед іншими фахівцями є очевидними [5, 26]. Також підтверджено високу ефективність раннього початку реабілітаційних заходів, ранньої госпіталізації до стаціонару і лікування постінсультних пацієнтів у спеціалізованих інсультних відділеннях [1, 3, 4, 6, 10, 12, 14, 29-31, 33].

Нині обговорюється питання: що розуміти під «ранньою реабілітацією»? Відомо, що прогноз відновлення порушених функцій поліпшується, якщо активний вплив на захворювання

розпочато в межах 20-30 днів після ГПМК [23]. Доведеним фактом є необхідність ведення пацієнта мобільною МДБ, до якої входять: невролог, сестринський медичний штат, фізіотерапевт, логопед, фахівець із ЛФК, ерготерапевт, соціальний працівник [5].

Багато авторів вивчали потреби щодо тривалості перебування у стаціонарі осіб із ЦІ [30, 33]. Є відомості, що навіть за ранньої виписки пацієнта зі стаціонару діяльність інсультної МДБ, що включає щонайменше сестринську допомогу, ЛФК та ерготерапію, може значно зменшити необхідну кількість ліжко-днів для окремих хворих із легкими або помірними постінсультними функціональними порушеннями [18]. Проте якщо такий пацієнт залишається під звичайним амбулаторним наглядом, то смертність значно збільшується при ранній виписці [28].

Важливим моментом є продовження реабілітації у відновлювальному періоді [9]. Доведено, що продовження реабілітації протягом одного року після інсульту знижує ризик функціональних погіршень і покращує активність у повсякденному житті [19]. Серед методів реабілітації, які довели свою ефективність, багато фахівців наголошують на ЛФК та ерготерапії [20-22, 25].

Дотримання наведених вимог сприяє зниженню летальності та рівня інвалідності, покращує функціональні наслідки захворювання, що є показниками ефективності реабілітації.

З урахуванням важливості кожного розробленого аспекту лікування та реабілітації постінсультних пацієнтів, відповідно до загальноєвропейських рекомендацій ВООЗ (м. Гельсінборг, Швеція; 1995, 2006 рр.) було вставлено мету, яку не виконали в жодній країні світу. Так, до 2015 р. необхідно було створити систему реабілітації, за якої до кінця місяця після розвитку інсульту мали виживати більш як 85% пацієнтів, а за три місяці після розвитку інсульту 70% осіб, які вижили, мали бути незалежними у повсякденному житті [16].

Ця мета зумовлює складність і багатокomпонентність структури реабілітації, потребує включення у процес реабілітації не тільки медичного, але й психологічного, педагогічного, соціального та організаційного аспектів. Це дає змогу в межах нейрореабілітаційного процесу досягти максимально можливого відновлення порушених і компенсації втрачених функцій організму та активного соціального функціонування пацієнтів із наслідками ЦІ [2, 7].

До основних принципів нейрореабілітації належать [11]:



1. Ранній початок реабілітаційних заходів, що сприяє повнішому та швидшому відновленню порушених функцій і дає змогу запобігти деяким ускладненням гострого періоду.

2. Систематичність і оптимальна тривалість на основі поетапної побудови реабілітаційного процесу.

3. Комплексність застосування реабілітаційних заходів з урахуванням медичного, психологічного й соціального аспектів.

4. Мультидисциплінарність – участь у реабілітаційному процесі фахівців різного профілю із певним порядком надання допомоги.

5. Індивідуалізація програми реабілітації – адекватність використання тих методів і методик, які необхідні конкретному пацієнтові на певному етапі захворювання.

6. Соціальна спрямованість – розв'язання соціально-психологічних, соціально-побутових та професійних проблем.

7. Активна участь у реабілітаційному процесі самого пацієнта і членів його сім'ї.

8. Використання методів контролю адекватності навантажень і ефективності реабілітації.

Можливість реалізувати зазначені принципи реабілітації дає система етапної допомоги, яка включає: догоспітальний етап, етапи інтенсивної терапії та відновлювального лікування і диспансерний етап. Вони мають здійснюватися на базах лікувальних і реабілітаційних установ відповідно до схеми: стаціонар – реабілітаційне відділення – санаторій – поліклініка. Численні роботи свідчать про те, що організація етапної допомоги сприяє зниженню летальності та поліпшенню якості життя пацієнтів після перенесеного ЦІ [6, 27].

Під час організації реабілітаційних заходів необхідно враховувати основні часові періоди ЦІ:

- *гострий період* (до 3-4 тижнів);
- *ранній відновлювальний період* (від 3 тижнів до 6 місяців), який поділяється на два підперіоди: у першому (до 3 місяців) здебільшого відбувається відновлення сили та обсягу рухів в уражених кінцівках, у другому (від 3 до 6 місяців) – відновлення складних рухових навичок;

- *пізній відновлювальний період* (від 6 місяців до 1 року) – може тривати відновлення мовлення, статодинамічних і професійних навичок;

- *резидуальний період* (після 1 року з моменту розвитку інсульту) – етап стійких наслідків інсульту; у пацієнтів із легкими та помірними порушеннями також може тривати відновлення порушених функцій за умови застосування інтенсивної та цілеспрямованої реабілітації.

Реабілітаційний процес проходить три стадії [14]: I стадія (клінічна) – включає відновлювальне лікування; II стадія (ресоціалізація) – відновлення звичайних видів життєдіяльності та соціальних навичок; III стадія (власне реабілітація) – повернення пацієнта до звичайних умов життя.

На клінічній стадії реабілітації необхідно провести межі між лікуванням і реабілітацією. З одного боку, лікувальні та реабілітаційні заходи проводяться одночасно, а з іншого – переслідують дещо різні цілі. Терапія спрямована на усунення проявів захворювання або (за неможливості

повної ліквідації) зведення їх до мінімуму. Точкою прикладання реабілітації є досягнення фізичної, професійної та соціальної адаптації людини. Реабілітація доповнює лікування. При цьому частка реабілітаційних заходів у гострому періоді суттєво нижча за таку лікувальних заходів. Із плином часу, за настання наступних етапів ЦІ, частка реабілітаційних заходів збільшується і в кінцевому підсумку стає переважаючою.

Другий етап – санаторний. Реабілітаційні заходи спрямовані на нормалізацію функцій уражених органів і систем, а також ліквідацію наслідків ЦІ або інших захворювань. При цьому активна увага приділяється відновленню і розширенню фізичної активності пацієнта.

Третій етап реабілітації – адаптаційний. Для осіб працездатного віку його можна позначити як професійний. У цей період досягаються повне одужання пацієнта із нормалізацією морфологічних і функціональних характеристик, що забезпечують повну стійку компенсацію втрачених під час хвороби функцій, та повна адаптація до умов існування, що забезпечує фізичну, психічну, соціальну повноцінність хворих, відновлення професійних навичок і звичайної працездатності. Завершенням третього етапу реабілітації є відновлення всіх параметрів здоров'я, що являють собою сукупність морфофункціональних ознак, які забезпечують нормальне функціонування всіх органів і систем.

У разі захворювань, що призводять до інвалідності, завдання реабілітації полягають не тільки у досягненні стану компенсації функції органа, але й у підтримці цієї компенсації, а також у зменшенні наявних обмежень життєдіяльності. У цих пацієнтів третій етап реабілітації зтягується на невизначений термін, із періодичним поверненням до першого і другого етапів.

Порушення функцій на тлі перенесеного ЦІ призводять до тяжких соціальних наслідків, оскільки найбільшою мірою впливають на основні категорії життєдіяльності [13]. При цьому не тільки порушується соматоневрологічний статус постраждалих, але й найчастіше настає тривала і тяжка інвалідизація за наявності соціальної дезадаптації.

Слід підкреслити, що мультидисциплінарного принципу організації допомоги слід дотримуватися на всіх етапах реабілітаційного процесу. Проведення реабілітації має здійснюватися за задалегідь складеним планом з урахуванням стану пацієнта і реабілітаційного діагнозу та прогнозу.

На амбулаторному етапі зусилля фахівців із реабілітації значною мірою спрямовані на:

- навчання пацієнта досягненню самостійності та максимально можливої незалежності у повсякденному житті;
- з'ясування потреби у допоміжних технічних засобах реабілітації та пристосуваннях;
- допомогу в розв'язанні соціальних проблем.

Велике значення на цьому етапі мають соціально-побутова реадaptaція, трудотерапія (ерготерапія) та допомога соціальних служб.

Важливим аспектом є відновлення і корекція психологічного статусу,

тому що у 40-60% випадків у пацієнтів розвиваються порушення психічних функцій у вигляді постінсультної депресії, тривожності, емоційної лабільності, що погіршує якість життя і уповільнює відновлення порушених, особливо рухових, функцій реабілітанта [17]. Сімейна психотерапія сприяє залученню родичів до процесу реабілітації, оскільки їхня участь у процесі та співпраця із фахівцями мають найважливіше значення. На жаль, непоодинокими є випадки, коли відсутня чітка організація етапної допомоги, і пацієнти, особливо із виразними порушеннями функцій, після виписки з неврологічного стаціонару або спеціалізованого відновлювального відділення проходять лікування вдома, що суттєво знижує можливості відновлення. В цих випадках особливу роль у реабілітаційному процесі відіграють родичі пацієнта, завданнями яких є створення здорового психологічного клімату в сім'ї, догляд за хворим, відновлення навичок пересування, самообслуговування, мовлення тощо.

Отже, ЦІ є мультидисциплінарною проблемою і потребує комплексного медико-соціального підходу до реабілітації. Не підлягає сумніву, що реабілітація, розпочата у гострому періоді інсульту, сприяє швидшому відновленню порушених функцій, перешкоджає виникненню ускладнень, дає змогу поліпшити психологічний статус і якість життя не тільки пацієнтів, але й їхніх родичів.

Завжди слід пам'ятати про фактори, що можуть погіршувати реабілітаційний прогноз і вести до несприятливого результату після інсульту: похилий вік, жіноча стать, низький рівень освіти, наявність попереднього інсульту, ішемічний тип інсульту, велике вогнище ураження, стовбурова локалізація, зниження рівня свідомості, мовні та когнітивні порушення. Тому комплексна оцінка стану пацієнта і включення до програми ранньої реабілітації заходів щодо запобігання ускладненням інсульту дає змогу досягти її максимальної ефективності.

## Література

1. АНА. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. – Stroke. – 2007. – Vol. 38. – 1655 p.
2. Brainin M. Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation / M. Brainin, T.S. Olsen, A. Chamorro et al. // Cerebrovascular Diseases. – 2004. – Vol. 17 (Suppl. 2). – P. 1-14.
3. Candelise L.A. Stroke-unit care for acute stroke patients: An observational follow-up study / L. Candelise, V. Gattinoni, A. Bersano et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 299-305.
4. Dajpratham P. Walking function at 1-year after stroke rehabilitation: a multicenter study / P. Dajpratham // J of the Medical Association of Thailand. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 107-112.
5. Dey P. Early assessment by a mobile stroke team: a randomized controller trial / P. Dey, M. Woodman, A. Gibbs et al. // Age Ageing. – 2005. – Vol. 34. – P. 331-338.
6. Di Pino G. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation / G. Di Pino, G. Pellegrino, G. Assenza et al. // Nature Reviews Neurology. – 2014. – Vol. 10. – P. 597-608.
7. Dobkin B.N. Rehabilitation after Stroke / B.N. Dobkin // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 1677-1684.
8. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe / Introductions, Executive Summary and Methodology // Eur J Phys Rehabil Med. – 2018. – Vol. 54 (2). – 322 p.
9. Francisco G.E. Rehabilitation Access, Utilization, and Satisfaction of Poststroke Survivors / G.E. Francisco // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 88, Issue 9. – P. 104.

10. Gatterllary M. Stroke Unit Care in a Real-Life Setting. Can Results From Randomized Controlled Trials Be Translated Into Every-Day Clinical Practice? An Observational Study of Hospital Data in a Large Australian Population / M. Gatterllary, J. Worthington, B. Jalaludin, M. Moshin // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 10-17.
11. Hara Y. Brain plasticity and stroke rehabilitation / Y. Hara // J Nippon Med School. – 2015. – Vol. 82, № 1. – P. 4-13.
12. Horn S.D. Stroke Rehabilitation Patients, practice, and outcomes (is earlier and more aggressive therapy better?) / S.D. Horn, G. Dejong, R.J. Smouted et al. // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2005. – Vol. 86. – P. 101-114.
13. Houlden H. Use of the Barthel Index and the Functional Independence Measure during early inpatient rehabilitation after single incident brain injury / H. Houlden, M. Edwards, J. McNeil, R. Greenwood // Clin Rehabil. – 2006. – Vol. 20 (2). – P. 153-159.
14. Jette A.M. The Post-Stroke Rehabilitation Outcomes Project / A.M. Jette // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2005. – Vol. 86, Issue 12. – P. 124-125.
15. Kissela B.M. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / B.M. Kissela, J.C. Khoury, K. Alwell et al. // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 17. – P. 1781-1787.
16. Kjellstrom T. Helsingborg declaration 2006 on European Stroke strategies / T. Kjellstrom, B. Norving, A. Shatchkute // Cerebrovascular Diseases. – 2007. – Vol. 23. – P. 229-241.
17. Kong K.H. Mood, Functional Status, and Quality of Life Among Chronic Stroke Survivors Attending a Rehabilitation Clinic / K.N. Kong, S. Yang // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2006. – Vol. 87. – Issue 11. – P. e51.
18. Langhorne P. Early supported discharge services for stroke patients: A meta-analysis of inpatient patients' data. / P. Langhorne, G. Taylor, G. Murray et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 501-506.
19. Legg L. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: Systematic review of randomised trials / L. Legg, P. Langhorne // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 352-356.
20. Legg L.A. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke / L.A. Legg, A.E. Drummond, P. Langhorne // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – CD003585.
21. Lee J.H. Exercise therapy for arm function in stroke patients: A systematic review of randomized controlled trials / J.H. Lee, I.A. Snels, H. Beckerman et al. // Clin Rehabil. – 2001. – Vol. 15. – P. 20-31.
22. Mehrholz J. Electromechanical-assisted training for walking after stroke / J. Mehrholz, C. Werner, J. Kugler, M. Pohl // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – CD006185.
23. Paolucci S. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in Italy / S. Paolucci, G. Antonucci, M.G. Grasso et al. // Arch Phys Med Rehabil. – 2000. – Vol. 81. – P. 695-700.
24. Peppen R.P. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: What's the evidence? / R.P. Peppen, G. Kwakkel, S. Wood-Dauphinee et al. // Clin Rehabil. – 2004. – Vol. 18. – P. 833-862.
25. Pollock A. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: A systematic review. / A. Pollock, G. Baer, P. Langhorne, V. Pomeroy // Clin Rehabil. – 2007. – Vol. 21. – P. 395-410.
26. Putman K. Discharge Disposition After Inpatient Stroke Rehabilitation: An International Comparison / K. Putman, R. Smout, S. Horn et al. // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 88, Issue 10. – P. e18.
27. Res M.A. Stroke Outcome in Clinical Trial Patients Deriving From Different Countries / M.A. Res, S. Atula, P.M.W. Bath et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 35-40.
28. Ronning O.M. Outcome of subacute stroke rehabilitation: A randomized controlled trial / O.M. Ronning, B. Guldvog // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 779-784.
29. Seenan P. Stroke Units in their natural habitat: Systematic review of observational studies / P. Seenan, M. Long, P. Langhorne // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 1886-1892.
30. Terent A. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105043 patients in Risk-Stroke, the Swedish Stroke Register / A. Terent, K. Asplund, B. Farahmand et al. // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. – 2009. – Vol. 80. – P. 881-887.
31. Wang H. Effect of Time to Rehabilitation Admission on Stroke Rehabilitation Outcomes / H. Wang, M. Camicia, M.E. Sandel // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 88, Issue 10. – 12 p.
32. Winstein C.J. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association // C.J. Winstein, J. Stein, R. Arena et al. // Stroke. – 2017. – Vol. 47. – P. 98-169.
33. Zhu H.F. Impact of a Stroke Unit on Length of Hospital Stay and In-Hospital Case Fatality / H.F. Zhu, N.N. Newcommon, M.E. Cooper et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 18-23.



# Вторинна профілактика інсульту: нюанси та перспективи

Розумна людина розв'язує проблему, а мудра людина її уникає  
Альберт Ейнштейн

У січні 2025 р. на платформі School of Innovative Medicine відбулася науково-практична конференція «Інсульт: сучасні методи та оптимальні стратегії лікування». Дана наукова подія викликала значну зацікавленість серед лікарів різних спеціальностей, які у своїй професійній діяльності стикаються з пацієнтами, що перенесли інсульт та потребують вторинної профілактики. У межах заходу д.мед.н., професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Михайло Михайлович Орос розглянув актуальні аспекти вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП).

Пан Орос розпочав свою доповідь з описання клінічного випадку. В пацієнта Х., 66 років, встановлено діагноз «ішемічний інсульт». Чоловік має такі супутні патології, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), наявність конкрементів у нирках, що є показанням до літотрипсії, та доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Рівень артеріального тиску (АТ) коливається в межах 150/86-90/55 мм рт. ст. Індекс маси тіла – 26 кг/м<sup>2</sup>.

Таблиця 1. Шкала CHADS<sub>2</sub> – простий інструмент для оцінювання ризику інсульту

| Фактор ризику  | Бали |
|--|------|
| С – серцева недостатність (Congestive heart failure)                             | 1    |
| H – артеріальна гіпертензія (Hypertension)                                       | 1    |
| A – вік ≥75 років (Age ≥75 years)  | 1    |
| D – цукровий діабет (Diabetes mellitus)  | 1    |
| S <sub>2</sub> – перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (Stroke/TIA) | 2    |

Інтерпретація ризику виникнення інсульту за CHADS<sub>2</sub>: 0 балів – низький ризик інсульту; 1 бал – помірний ризик; ≥2 балів – високий ризик (показана антикоагулянтна терапія)

Адаповано за D.K. Song et al. (2020)

Таблиця 2. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – удосконалена версія шкали CHADS<sub>2</sub>

| Фактор ризику  | Бали |
|--|------|
| С – серцева недостатність (Congestive heart failure)                             | 1    |
| H – артеріальна гіпертензія (Hypertension)                                       | 1    |
| A – вік ≥75 років (Age ≥75 years)  | 2    |
| D – цукровий діабет (Diabetes mellitus)  | 1    |
| S <sub>2</sub> – перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (Stroke/TIA) | 2    |
| V – судинні захворювання (Vascular disease)                                      | 1    |
| A – вік 65-74 роки (Age)   | 1    |
| Sc – статеву належність (Sex category)   | 1    |

Інтерпретація ризику виникнення інсульту за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: 0 балів (чоловіки) / 1 бал (жінки) – низький ризик: антикоагуляція не потрібна; 1 бал (чоловіки) / 2 бали (жінки) – помірний ризик: розглянути призначення антикоагулянтів; ≥2 балів (чоловіки) / ≥3 балів (жінки) – високий ризик: рекомендована антикоагулянтна терапія

Адаповано за D.K. Song et al. (2020)

Таблиця 3. HAS-BLED – шкала для визначення ризику великої кровотечі у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію

| Фактор ризику  | Бали                           |
|--|--------------------------------|
| H – артеріальна гіпертензія (Hypertension)   | 1                              |
| A – порушення функції печінки/нирок (Abnormal liver/renal function)                                | 1 або 2 (1 бал за кожен орган) |
| S – перенесений інсульт (Stroke)   | 1                              |
| B – схильність до кровотеч (Bleeding history or predisposition)                                    | 1                              |
| L – лабільне МНВ (Labile INR)  | 1                              |
| E – вік >65 років (Elderly)  | 1                              |
| D – одночасне приймання препаратів, що підвищують ризик кровотечі, або алкоголю (Drugs or alcohol) | 1 або 2 (по 1 балу за кожне)   |

Інтерпретація результатів за шкалою HAS-BLED: 0-1 бал – низький ризик кровотечі; 2 бали – помірний ризик; ≥3 балів – високий ризик кровотечі

Адаповано за R. Pisters et al. (2010)

Пацієнт отримує таку терапію: 10 мг/добу амлодипіну (таб.), 25 мг/добу хлорталідону (таб.), 50 мг/добу гідралазину (таб.), 30 мг/добу ізосорбїду динітрату (таб.), 50 мг/добу метопрололу (таб.), 0,4 мг/добу тамсулозину (таб.).

У зв'язку із погіршенням стану пацієнта, виникла підозра на ймовірний внутрішньочерепний кроволив. У хворого спостерігалися перехідний епізод сплутаності та відсутність мовлення. Найчастішим застереженням у клініцистів, які здійснюють лікування осіб з ішемічним інсультом, є ймовірність виникнення крововиливу як негативного наслідку вторинної профілактики відповідними лікарськими засобами.

Пацієнтові Х. було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) в режимах FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) та SWI (Susceptibility-Weighted Imaging). Доповідач наголосив, що дуже важливо проводити МРТ-обстеження саме в даних режимах із різними послідовностями електромагнітних імпульсів, оскільки вони дозволяють досягти різних цілей для виявлення патологічних змін мозку. МРТ у режимі FLAIR дозволяє виявити патологічні зміни в білій речовині мозку, як-от процеси демієлінізації (наприклад, за розсіяного склерозу), ішемічні ураження, набряки, інфекції. МРТ у режимі SWI виявляє дрібні крововиливи, мікрогеморагії, вогнища накопичення заліза, кальцифікатів, венозні мальформації, тромбози венозних синусів. Результати проведених обстежень допоможуть лікареві визначити, яку тактику вторинної профілактики інсульту необхідно застосувати.

Пацієнтові Х. було рекомендовано стаціонарне лікування та додаткове обстеження. Передусім важливим є проведення безперервного дистанційного спостереження за електричною активністю серця з метою виявлення або контролю ФП. У хворого при проведенні електрокардіографічного дослідження було підтверджено наявність ФП. Згідно з настановою Американської асоціації серця / Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA/ASA, 2014) щодо вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, рекомендоване призначення антикоагулянтів (Kernan et al., 2015). Ризик виникнення інсульту в осіб із ФП можна оцінити за допомогою перевірених інструментів прогнозування, наприклад скринінгових шкал CHADS<sub>2</sub> або CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Song et al., 2020), які допомагають приймати рішення щодо призначення антикоагулянтної терапії (табл. 1 і 2).

У пацієнта Х. було проведено оцінку ризику інсульту за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та отримано результат 4 бали. Це відповідає середньо-високому ризику та необхідності застосування постійної антикоагуляційної терапії, зокрема антагоністами вітаміну К.

Згідно з даними доказової медицини, антикоагулянтна терапія проводиться такими препаратами: варфарином (клас рекомендації I, рівень доказовості A); апіксабаном (клас рекомендації I, рівень доказовості A); дабігатраном (клас рекомендації I, рівень доказовості B). Всі вони призначені для профілактики повторного інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП, нападopodobною або постійною. До того ж в осіб із ФП за наявності штучного клапана перевага надається застосуванню варфарину (AHA/ASA, 2014; Song et al., 2020). Підбір антитромботичного засобу має бути індивідуальним, на основі факторів ризику, вартості, переносимості, уподобань пацієнта, потенціалу медикаментозних взаємодій та інших клінічних характеристик, зокрема функції нирок, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та терапевтичного діапазону, якщо хворий раніше отримував терапію варфарином.



М.М. Орос

У пацієнта Х., за даними МРТ в режимі SWI, було виявлено множинні дрібні крововиливи, які раніше виникали на тлі терапії, яку він приймав. У такому випадку необхідно оцінити ризики крововиливу за шкалою для визначення ризику великої кровотечі у хворих, які отримують антикоагулянтну терапію – HAS-BLED (табл. 3) (Pisters et al., 2010).

У пацієнта Х. оцінка ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED становить 3 бали, що відповідає 5,8% ризику та показнику 3,72 кровотечі на 100 пацієнтороків згідно із даними валідаційного дослідження (Pisters et al., 2010). Оскільки хворий має високий ризик серйозних кровотеч, для нього важливо враховувати варіанти альтернатив антикоагуляційної терапії з метою вторинної профілактики інсульту. За рекомендаціями щодо вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою та ФП, які не можуть приймати пероральні антикоагулянти, рекомендовано застосовувати лише ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Додавання клопїдогрелю до терапії АСК, порівняно з монотерапією АСК, може бути розумним варіантом (клас рекомендації IIb, рівень доказовості B). Доцільно також розглянути застосування інших антитромбоцитарних препаратів (AHA/ASA, 2014; Kernan et al., 2015).

Нині на фармацевтичному ринку України доступний препарат антиагрегантної дії з високою ефективністю Дісгрєн (трифлузал). Механізм антиагрегантної дії препарату проявляється в тому, що він:

- блокує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1);
- знижує інтенсивність синтезу тромбоксану-A<sub>2</sub>;
- блокує фосфодіестеразу-3 (як результат, знижується кальцій-залежна агрегація тромбоцитів);
- сприяє біосинтезу простагліну (є природним антиагрегантом і вазопротектором).

Дісгрєн (трифлузал) чинить протизапальну дію за рахунок експресії РНК генів різних цитокінів: інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α (ФНП-α). Показано, що при використанні препарату відбувається поліпшення мозкового кровообігу та функціонального стану судин за рахунок збільшення концентрації цАМФ, що сприяє вазодилатації. Дані досліджень застосування Дісгрєну (трифлузалу) в пацієнтів свідчать про підвищення рівня синтезу NO ендотелієм, що зумовлює ендотеліопротекторний ефект (Shin et al., 2015).

Дослідження з порівняння ефективності трифлузалу та АСК для профілактики серйозних судинних подій у пацієнтів із високим ризиком показало, що трифлузал асоційований із меншою ймовірністю загальних геморагічних ускладнень порівняно з АСК, що робить його потенційно безпечнішим варіантом для осіб із підвищеним ризиком кровотеч (Costa et al., 2005).

Крім того, Дісгрєн (трифлузал) сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції (що є тригером атеротромбозу), підвищенню рівнів цАМФ і цГМФ, стимулює підвищення рівня NO-синтази та пригнічення активації ядерного фактора каппа В (NFκB). Результати порівняльного дослідження ефективності Дісгрєну (трифлузалу) й плацебо показали, що рівень NO при застосуванні препарату значно вищий (25,3±0,4), ніж у групі плацебо (11,4±0,6) (Murdoch et al., 2006).



J.A. Gonzalez-Cogrea et al. (2005) провели експериментальне дослідження, метою якого було порівняння нейропротекторних ефектів основного метаболіту трифлузалу (2-гідрокси-4-трифторметилбензойної кислоти, ГТБ) і метаболіту АСК на моделі аноксії мозку. Вчені вимірювали параметри оксидативного стресу, як-то перекисне окиснення ліпідів, функціонування глутатіонової системи та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) – біохімічного маркера загибелі клітин. Отримані результати показали, що трифлузал у дозах 10, 100 і 1000 мкмоль/л зменшував активність ЛДГ після аноксії/реоксигенації на 24, 35 і 49% відповідно. Цей ефект був пропорційно більшим, ніж для АСК (0, 13 і 32% відповідно). Антиоксидантні ефекти ГТБ були більш вираженими, ніж у АСК, що пов'язано зі зниженням перекисного окиснення ліпідів та підвищенням рівня глутатіону. Трифлузал і ГТБ сприяли значнішому підвищенню рівня NO-синтази, ніж АСК.

За даними іншого експериментального випробування, трифлузал забезпечував надійну нейропротекцію і знижував активацію та експресію NF-κB-регульованих прозапальних агентів, таких як ІЛ-1β, ФНП-α або ЦОГ-2, у моделях церебральної ішемії та ексайтотоксичності. Трифлузал сприяв суттєвому зниженню рівнів ІЛ-1β і ФНП-α на 70% (p<0,001), що допомогло зменшити основне хронічне запалення, яке супроводжує нейродегенеративні процеси, а також фагоцитозу фібрилярного білка β-амілоїду, що поліпшило функціональну здатність мікрогліальних клітин та їх взаємодію з іншими клітинами головного мозку. Лікування трифлузалом посилює експресію генів c-fos і BDNF, які регулюють експресію білка, що зв'язується із цАМФ-чутливим елементом як частину каскаду передачі сигналу, що лежить в основі молекулярних механізмів пластичності нейронів (Coma et al., 2010).

M. Montero Domínguez et al. (2009) в експериментальному дослідженні довели, що вплив трифлузалу під час ішемієподібної нейродегенерації, спричиненої дефіцитом кисню та глюкози, зменшував нейродегенерацію незалежно від відсутності мікроглії. Трифлузал суттєво гальмував збільшення кількості реактивної мікроглії та проліферативних клітин у пірамідальних шарах клітин CA1, що підтверджує його потенційні протизапальні та нейропротекторні властивості. Науковці дійшли висновку, що імунотоксичне виснаження мікроглії значно підвищує сприйнятливості пірамідних клітин CA1 до нейродегенерації, проте трифлузал все ще чинить нейропротекторний ефект після виснаження мікроглії.

Результати дослідження ефективності застосування трифлузалу (300 мг двічі на добу) або АСК (150 мг двічі на добу) протягом шести тижнів за участю 88 осіб, що страждали на серцево-судинні захворювання та первинну судинну дизрегуляцію, показали, що трифлузал забезпечував сприятливіший ефект у цій категорії пацієнтів, ніж АСК. Застосування Дісгрена (трифлузалу) сприяло достовірному (p<0,001) зниженню рівня ендотеліну-1, потужного судинозвужувального засобу та проагреганта, а також достовірно ефективнішому, ніж при терапії АСК, поліпшенню перфузії тканин (Shin et al., 2015).

У рандомізованому дослідженні ефективності застосування трифлузалу (900 мг/добу) або плацебо протягом 18 місяців у пацієнтів з амнестичними легкими когнітивними порушеннями основним результатом була зміна показника за субшкалою оцінки когнітивної функції шкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS), а конверсія в деменцію була вторинним наслідком. Було показано, що терапія трифлузалом корелювала зі значно нижчим рівнем конверсії в деменцію, що є клінічно значущим результатом. У групі трифлузалу порівняно із групою плацебо спостерігалось суттєве зниження ризику прогресування деменції типу Альцгеймера (Gomez-Isla et al., 2008).

Спираючись на вищенаведені дані доказової медицини, професор М.М. Орос запропонував застосувати в схемі лікування пацієнта Х. альтернативні сучасні антиагреганти; препарат Дісгрен (трифлузал) був препаратом вибору.

Крім того, доповідач підкреслив важливість емоційного стану пацієнта. Відомо, що стан нервової системи може призвести до активації прозапальних цитокінів. Тому лікар має заспокоїти хворого, щоб той міг адекватно оцінювати свій стан і вчасно застосовувати відповідну терапію для вторинної профілактики інсульту.

Методами, які можуть обрати лікарі, є психотерапевтичні підходи, освіта пацієнта та додавання препаратів, які не викликають медикаментозної залежності, проте зменшують тривожний стан хворого. Професор порекомендував розглянути застосування препарату Гамалате В<sub>6</sub>, кожна таблетка якого містить 75 мг магнію глутамату гідро броміду, 75 мг γ-аміно-масляної кислоти, 37 мг γ-аміно-β-оксимасляної кислоти та 37 мг піридоксину гідрохлориду (вітаміну В<sub>6</sub>). Препарат є своєрідним стрес-лімітувальним нейромодулятором.

Ефективність Гамалате В<sub>6</sub> для зменшення загальних симптомів тривоги була оцінена в дослідженні за участю 100 пацієнтів віком 17-70 років з інтенсивною тривожністю (незважаючи на те, що 48 із них приймали бензодіазепіни понад один місяць). Основна мета науковців полягала в тому, щоб оцінити ефективність Гамалате В<sub>6</sub> стосовно симптомів тривоги та визначити ефективність препарату в пацієнтів, які отримували й не отримували лікування бензодіазепінами. Вторинна мета полягала у визначенні того, чи призведе заміна бензодіазепінів на Гамалате В<sub>6</sub> до позитивних чи небажаних ефектів. Результати на основі показників шкали Гамільтона для оцінки тривожності (HAM-A) показали, що терапія Гамалате В<sub>6</sub> була ефективною у 79% пацієнтів, сприяючи редукації психічних та психосоматичних симптомів тривоги. Заміна бензодіазепінів на Гамалате В<sub>6</sub>

не викликала тривожних або будь-яких інших розладів і не супроводжувалася побічними реакціями, що свідчило про відмінну переносимість препарату без необхідності коригування дози (Secades, 2017).

#### Висновки

Вторинна профілактика інсульту є ключовим етапом у веденні осіб із перенесеним інсультом. Пацієнти із високим ризиком кровотеч потребують запровадження особливого підходу. У випадках, коли призначення антикоагулянтів є протипоказаним, доцільним є використання антиагрегантів, таких як Дісгрен (трифлузал), із підтверженою ефективністю щодо зниження ризику судинних подій і частоти геморагічних ускладнень порівняно з АСК.

Емоційний стан пацієнта також має значення для профілактики інсульту. Зменшення проявів тривожних розладів, зокрема завдяки застосуванню таких препаратів, як Гамалате В<sub>6</sub>, може позитивно впливати на прихильність до лікування та загальний прогноз.

Таким чином, підхід до ведення пацієнтів із перенесеним інсультом має бути мультидисциплінарним та включати не лише фармакологічне лікування, а й модифікацію факторів ризику, психологічну підтримку та регулярний моніторинг стану.

Підготувала Ірина Климась

1

3

ESO  
EUROPEAN STROKE  
ORGANISATION

RECOMMENDED (Class I, Level A)<sup>1</sup>

Дісгрен  
Трифлузал



## КОМПЛЕКСНА ДІЯ, БЕЗПЕКА ТА НАДІЙНІСТЬ!

- ❖ ПОТРІЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ДІЯ<sup>1</sup>
- ❖ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЯ СУДИН<sup>2</sup>
- ❖ ЗМЕНШЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ<sup>3</sup>
- ❖ ПОЛІПШЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ТА ПЕРФУЗІЇ ТКАНИН<sup>4</sup>
- ❖ МІНІМІЗАЦІЯ ГЕМОРАГІЧНИХ РИЗИКІВ<sup>5</sup>



Grupo Uriach

1. Drugs. 1998 Jun; 55(6): 823-33

2. "Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 1. – С. 52–59

3. J Immunol November 1, 2004, 173 (9) 5721-5729;

4. Yonsei Med J. 2015 Sep; 56(5): 1227-34. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1227.

5. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD 004296

РП № UA/9509/01/01

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C18. Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим пацієнтам внутрішньо. Рекомендована доза – 600 мг (2 капсули) на добу одноразово або за два прийоми або 900 мг (3 капсули) на добу за три прийоми. Препарат рекомендується застосовувати під час прийому їжі. Показання. Профілактика повторних судинних порушень ішемічного характеру, таких як інфаркт міокарда; стабільна і нестабільна стенокардія; цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу. Профілактика оклюзії шунтів після операції аортокоронарного шунтування. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна пептична виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1



# СТРАТЕГІЯ ЗНИЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ  
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

РЕЄСТРАЦІЙНІ ПОСВІДЧЕННЯ МОЗ УКРАЇНИ: ЛІВОСТОП - №УА/6452/01/03 ТА №УА/6452/01/03 З 17.01.2017; МАГНІКОР - № УА/11211/01/01 ТА № УА/11211/01/02 З 09.04.2020



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*



# Ішемічний інсульт: особливості перебігу, діагностування й терапії

**Гострий інсульт, або гостре порушення мозкового кровообігу, являє собою критичний стан, що спричиняє пошкодження тканин мозку і розлади його функцій. Інсульт характеризується раптовою появою вогнищевої неврологічної симптоматики, зумовленої виключно судинними причинами. Як найпоширеніший тип судинної катастрофи, ішемічний інсульт, асоційований зі значною захворюваністю та смертністю в усьому світі, є важким тягарем для системи охорони здоров'я і пацієнтів. Розуміння основних механізмів, факторів ризику та стратегій лікування має вирішальне значення для зменшення наслідків цього небезпечного неврологічного стану для хворих. Пропонуємо до вашої уваги огляд онлайн-публікації C. Hui et al. «Ischemic Stroke» (StatPearls, 2024; Bookshelf ID: NBK499997), в якій розглянуто етіологію, епідеміологію, патофізіологію ішемічного інсульту, а також ключові стратегії діагностики й терапії, спрямовані на оптимізацію клінічних результатів для пацієнтів і мінімізацію довгострокових наслідків.**

За характером перебігу інсульти поділяють на геморагічні та ішемічні. Геморагічні інсульти також класифікуються як внутрішньомозкові та субарахноїдальні крововиливи. Для поділу ішемічного інсульту на категорії використовується класифікація TOAST, яка включає п'ять патогенетичних підтипів (Adams et al., 1993):

- кардіоемболічний;
- лакунарний;
- атеротромботичний (атеросклеротичний);
- інсульт невстановленої етіології;
- інсульт іншої встановленої етіології.

Важливим аспектом є здатність лікаря визначити діагноз як «імовірно точний» або «можливий», залежно від підтипу інсульту й рівня впевненості. Діагноз вважається «імовірно точним», якщо клінічні дані, результати нейровізуалізації та діагностичних досліджень відповідають певному підтипу інсульту, а інші потенційні причини виключені. Діагноз визначається як «можливий», якщо клінічні дані та результати нейровізуалізації вказують на певний підтип інсульту, але додаткові обстеження не проводилися.

## Етіологія

Ішемічний інсульт являє собою тромботичну або емболічну подію, яка викликає закупорювання кровоносної судини, що постачає кров до мозку. Сповільнення кровотоку в кровоносній судині на тлі тромбозу може спричинити утворення тромбу, зазвичай як наслідок атеросклерозу, артеріальної дисекції, фіброзно-м'язової дисплазії або запальних станів. У разі емболії кровоносні судини блокуються тромбом, який утворився в іншій частині тіла (переважно у серці або великих артеріях верхньої частини грудної клітки і ший) та рухається з током крові до мозку. Джерелом емболів можуть бути пристінкові тромби, атеросклеротичні бляшки на стінках аорти і магістральних судин голови, тромботичні нашарування на клапанах серця в осіб із фібриляцією передсердь (ФП) тощо. Етіологія інсульту впливає як на прогноз, так і на результати у пацієнтів (Ntaios, 2020; Pierik et al., 2020).

## Кардіоемболічний інсульт

За цього підтипу ішемічного інсульту розвивається закупорювання артерій, спровоковане тромбом, що утворився в серці або аорті та з током крові досяг мозку. Необхідно ідентифікувати принаймні одне джерело кардіоемболії, щоб визначити ймовірно точний або можливий діагноз. Клінічні та нейровізуалізаційні дані є зіставними із такими для атеросклерозу великих артерій. Докази наявності раніше перенесеної транзиторної ішемічної атаки (ТІА), інсульту в більш ніж одному судинному басейні або системних емболій підтверджують клінічний діагноз кардіогенного інсульту. Слід виключати можливі атеросклеротичні джерела тромбозу або емболії великих артерій (Spence et al., 2018).

## Атеротромботичний інсульт

У таких пацієнтів на тлі інсульту вражаються великі судини мозку. Клінічні та нейровізуалізаційні дані вказують на значне (>50%) звуження або повне закупорювання магістральної артерії голови чи її кортикальної гілки, ймовірно, на тлі атеросклерозу. Клінічні прояви можуть включати симптоми порушення вищих мозкових функцій (наприклад, афазію, обмеження моторних функцій), дисфункцію стовбура мозку чи мозочка.

Допомогти підтвердити клінічний діагноз може наявність в анамнезі таких факторів, як:

- переміжна кульгавість;
- ТІА у тій самій судинній зоні;
- шум над сонною артерією;
- ослаблення пульсу.

Ураження в корі, мозочку, стовбурі мозку або вогнища інфаркту в підкірковій ділянці півкуль >1,5 см у діаметрі, виявлені методом комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), вказують на атеросклеротичні ураження як потенційну причину інсульту. Необхідні додаткові докази, отримані за допомогою дуплексної візуалізації або артеріографії, на підтвердження стенозування відповідної інтра- чи екстракраніальної артерії на >50%. Слід виключити потенційну кардіогенну емболію шляхом проведення діагностичної оцінки. Діагноз атеросклеротичного інсульту не може бути встановлений, якщо результати дуплексного або артеріографічного дослідження свідчать про нормальний стан або лише мінімальні зміни (Cole, 2017).

## Лакунарний інсульт

Цей підтип ішемічного інсульту діагностують у пацієнтів з ураженням дрібних судин без дисфункції кори головного мозку. В анамнезі хворих із лакунарним інсультом часто відзначаються артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД). Зокрема, у пацієнтів зазвичай спостерігаються нормальні результати КТ або МРТ або ж відповідне ураження стовбура мозку чи підкіркової ділянки півкуль діаметром <1,5 см. Окрім того, прогнозується відсутність кардіоемболії, а за оцінювання великих екстракраніальних артерій не має бути виявлено стенозування на >50% артерії з боку ураження (Li et al., 2018).

## Інсульт невстановленої етіології

Нерідко визначити причину інсульту буває важко навіть після ретельного обстеження пацієнта. Також є випадки, коли лікар виявляє ≥2 можливі причини інсульту, що ускладнює встановлення остаточного діагнозу. Наприклад, до підгрупи інсульту невизначеної етіології буде віднесений епізод із кардіоемболією середнього ризику та іншою потенційною причиною інсульту або інсульт на тлі ФП з іпсилатеральним стенозуванням сонної артерії на 50% (Kamel et al., 2019).

## Інсульт іншої встановленої етіології

Ця підгрупа включає осіб із нетиповими причинами інсульту, як-то неатеросклеротичні васкулопатії, стани гіперкоагуляції або гематологічні розлади. У хворих можуть спостерігатися клінічні симптоми, а дані КТ чи МРТ – вказувати на гострий ішемічний інсульт, незалежно від розміру або локалізації ураження. Діагностичні дослідження, такі як аналізи крові або артеріографія, мають виявити одну із нетипових причин інсульту. Для виключення кардіоемболії та атеросклерозу великих артерій необхідно провести інші обстеження (Kim et al., 2022).

## Епідеміологія

Станом на 2021 р. інсульт був причиною 1 із 6 летальних випадків унаслідок серцево-судинних захворювань. За наявними даними, у США інсульт стається щодня 40 с і призводить до смерті щодня 3 хв 14 с. Щорічно в понад 795 тис. американців трапляється інсульт, причому приблизно 610 тис. випадків є первинними (Tsao et al., 2023). Майже чверть цих інсультів трапляються в осіб із перенесеним епізодом в анамнезі. Ішемічні інсульти, що блокують тік крові до мозку, становлять близько 87% усіх судинних катастроф. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність інсульту на сьогодні знизилася, але обстежена

когорта пацієнтів складалася переважно із представників європеїдної раси (Benjamin et al., 2017).

За період 2018-2019 рр. фінансовий тягар інсульту в США становив майже 56,5 млрд доларів, покриваючи витрати на охорону здоров'я, ліки та втрату продуктивності через відсутність на роботі. Інсульт є основною причиною тяжкої довгострокової інвалідності, що чинить особливий негативний вплив на обмеження рухливості у понад половини осіб віком ≥65 років, які перенесли інсульт (Jackson, Chari, 2019).

Різниця в частоті та наслідках інсульту залежить від расового та етнічного походження. Так, дорослі темношкірі представники неіспаномовного населення стикаються із майже вдвічі вищим ризиком першого інсульту порівняно із дорослими представниками європеїдної раси. Своєю чергою серед темношкірих представників неіспаномовного населення та мешканців тихоокеанських островів відзначається найбільша кількість летальних випадків, пов'язаних з інсультом. Зокрема, рівень смертності від інсульту зріс із 38,8 у 2020 р. до 41,1 у 2021 р. на 100 тис. осіб (Jaiswal et al., 2023).

## Патофізіологія

При тромбозі обструктивний процес перешкоджає припливу крові до ділянок мозку. Найпоширенішим фактором ризику тромбозу є атеросклероз великих судин. Інші чинники ризику включають васкуліти та артеріальну дисекцію. Емболія розвивається, коли тромб виникає в іншій частині тіла, наприклад у клапані або камерах серця – в передсердях під час ФП, та рухається кровоносним руслом. Також зустрічаються венозні, септичні, повітряні або жирові емболії.

Лакунарні інфаркти зазвичай спостерігаються у підкіркових мозкових структурах, де кровопостачання здійснюється дрібними перфорантними артеріями, зазвичай без колатералей. Основною патологією цих артерій є артеріолосклероз дрібних судин, спричинений АГ, старінням, курінням, ЦД та іншими традиційними судинними факторами ризику (Markus, de Leeuw, 2023).

## Церебральна авторегуляція

У фізіологічних умовах мозковий кровотік головним чином регулюється опором усередині кровоносних судин, що прямо корелює з їх діаметром. Вазодилатація призводить до збільшення об'єму крові та посилення кровотоку в мозку, тоді як вазоконстрикція викликає протилежний ефект. Також на мозковий кровотік впливають коливання церебрального перфузійного тиску (Markus, 2004).

Церебральна авторегуляція означає здатність підтримувати відносно стабільний кровотік у мозку, незважаючи на помірні зміни перфузійного тиску (Atkins et al., 2010). Точні механізми, що лежать в основі авторегуляції, залишаються не до кінця вивченими та, ймовірно, включають кілька шляхів. Докази свідчать, що непосмуговані м'язи судин мозку безпосередньо реагують на зміни перфузійного тиску: скорочуються при підвищенні та розслабляються при зниженні. До того ж зниження інтенсивності мозкового кровотоку може спровокувати розширення кровоносних судин за рахунок вивільнення вазоактивних речовин. Оксид азоту, що виділяється ендотеліальними клітинами, також, очевидно, сприяє авторегуляції.

Зазвичай регуляція мозкового кровотоку шляхом авторегуляції здійснюється в діапазоні середнього артеріального тиску (АТ) від 60 до 150 мм рт. ст. За його межами здатність мозку компенсувати зміни перфузійного тиску зменшується, внаслідок чого інтенсивність кровотоку в мозку пасивно підвищується або знижується у відповідь на його коливання. Це спричиняє ризик ішемії за низького показника та набряку – за високого.

За певних патологічних станів, наприклад ішемічного інсульту, церебральна авторегуляція порушується. В міру зниження перфузійного тиску в мозку кровоносні судини розширюються, щоб посилити мозковий кровотік (Aries et al., 2010). Однак, якщо зниження перфузійного тиску перевищує компенсаторну здатність мозку, інтенсивність кровотоку зменшується.

Продовження на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

Синтез білка пригнічується за швидкості мозкового кровотоку <50 мл/100 г/хв і повністю припиняється за 35 мл/100 г/хв, при цьому спостерігається тимчасове підвищення утилізації глюкози. Коли швидкість кровотоку в мозку падає до 25 мл/100 г/хв, утилізація глюкози значно знижується, і починається анаеробний гліколіз, що призводить до розвитку тканинного ацидозу через накопичення молочної кислоти. Порушення електричної активності нейронів виникає за швидкості мозкового кровотоку 16–18 мл/100 г/хв, а за її зниження до 10–12 мл/100 г/хв відбувається порушення іонного гомеостазу. Цей поріг зазвичай вказує на розвиток інфаркту мозку (Agiés et al., 2010).

В осіб із АГ церебральна авторегуляція адаптується до функціонування за вищого АТ. Зниження АТ до нормального рівня у таких пацієнтів може посилити дисфункцію авторегуляції під час інсульту, що призведе до подальше зниження інтенсивності церебрального кровотоку.

## Концепція ішемічної півтіні

Під час гострого ішемічного інсульту мозкова тканина, кровопостачання якої здійснюється за допомогою однієї артерії, стає ядром інфаркту (Chalet et al., 2022). Навколо нього знаходиться ішемічна півтінь – ділянка мозкової тканини, яка підтримує певне кровопостачання через колатеральний кровообіг. Однак у міру збільшення набряку півтінь зменшується, а ядро інфаркту розширюється.

За нормальних умов церебральна перфузія становить приблизно 50 мл/100 г/хв. Клітини мозку починають гинути, коли інтенсивність перфузії падає нижче 30%, що еквівалентно <15 мл/100 г/хв. Таким чином, коли швидкість кровотоку знижується, але залишається на рівні >30% від нормальної, відбувається ішемізація (а не інфаркт) тканини мозку. В цьому контексті критично важливим є принцип «час – це мозок», що підкреслює необхідність своєчасної ревазуляризації при гострому ішемічному інсульті з урахуванням відповідних часових терапевтичних вікон для втручання (Desowska, Turner, 2019; Liu et al., 2010).

## Ішемічні інсульти різної локалізації

Ішемічні інсульти також класифікуються залежно від локалізації (зниження інтенсивності кровотоку в певних ділянках мозку).

## Синдром середньої мозкової артерії

Поширеною зоною виникнення інсульту є басейн середньої мозкової артерії (СМА) (рис. 1, 2). СМА розділена на чотири сегменти (M1, M2, M3 і M4) і постачає кров до великої частини бічної поверхні мозку, частини базальних гангліїв і внутрішньої капсули (Nogles, Galuska, 2023).

Синдром СМА найчастіше проявляється такими симптомами, як:

- контралатеральний геміпарез;
- парез обличчя;
- втрата чутливості обличчя та верхніх кінцівок.

Можуть бути залучені також нижні кінцівки, особливо коли уражаються глибокі структури мозку.

Додаткові симптоми синдрому СМА включають такі, як:

1. Дизартрія – характеризується розладом артикуляції та утрудненою вимовою звуків внаслідок фізичної слабкості м'язів обличчя. Найтяжчою її формою є анартрія, що призводить до майже повної відсутності звукових і голосових реакцій. Дизартрія часто неправильно трактується як афазія.

2. Синдром неглекту (ігнорування) – супроводжується втратою здатності реагувати на зовнішні впливи. Симптоми представлені ігноруванням зорових, слухових, тактильних подразників із боку, протилежного ураженій півкулі мозку (частіше лівої). Іноді синдром ігнорування включає втрату здатності сприймати та контролювати половину тіла, що проявляється руховими розладами.

3. Порушення зору – характеризується частковою чи повною втратою зору на одне око або двоїнням. Ступінь зорових порушень після інсульту залежить від серйозності ураження мозкових тканин. Ішемічний інсульт, що вражає тім'яну частку мозку, може спричинити контралатеральну нижню квадрантанопсію (втрату зору в ідентичному квадранті поля зору), а інфаркт скроневої частки мозку – контралатеральну верхню квадрантанопсію.

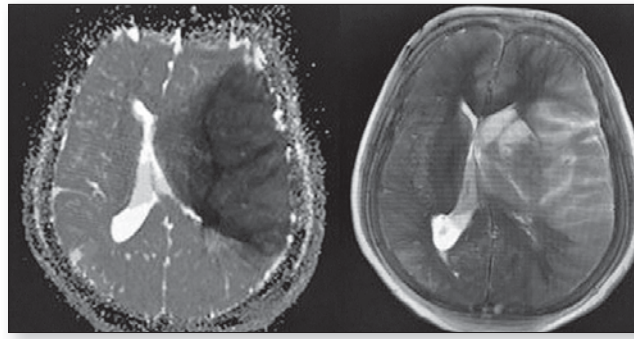


Рис. 1. Інсульт в басейні лівої СМА (дані МРТ)

Адаптовано за С. Hui et al. (2024)

4. Афазія – виникає внаслідок ушкодження ділянок домінуючої півкулі головного мозку, де розташований мовленнєвий центр. Афазія може вплинути на здатність говорити, писати й розуміти мову.

## Інфаркт у зоні кровопостачання передньої мозкової артерії

Ця артерія постачає кров до медіальних ділянок фронтальної, префронтальної, первинної моторної, первинної сенсорної та додаткової моторної кори великих півкуль мозку. Клінічна картина інфаркту в зоні кровопостачання передньої мозкової артерії включає контралатеральний сенсорний і моторний дефіцит у нижній кінцівці. При цьому верхня кінцівка та обличчя не уражаються (Matos Casano et al., 2023).

## Інфаркт у зоні кровопостачання задньої мозкової артерії

Найпоширенішою причиною такого інфаркту є атеротромботичне ураження хребетної артерії (Kuubu et al., 2023). Ішемічні інсульти у басейні задньої мозкової артерії (ЗМА) можна розділити на глибокі та поверхневі залежно від ділянки кровопостачання у мозку. Якщо залучені глибокі сегменти ЗМА, симптоми переважно пов'язані з ураженням таламуса та включають гіперсомнію, когнітивні, зорові порушення, гіпестезію, атаксію.

У тяжких випадках можуть спостерігатися геміанестезія та геміпарез. Поверхневі інфаркти проявляються здебільшого контралатеральною гомонімною геміанопією, часто зі збереженням макулярного зору. У рідкісних випадках двобічні інфаркти в басейні ЗМА супроводжуються амнезією та корковою сліпотю (Brandt et al., 2000; Cereda, Capera, 2012). У багатьох пацієнтів з ішемічним інсультом у басейні ЗМА симптоматика є ледь помітною, тож для встановлення діагнозу необхідні ретельні візуалізаційні дослідження (рис. 3) (Nouh et al., 2014).

## Порушення мозкового кровообігу у вертебробазиллярній системі

Вертебробазиллярний басейн формується хребетними артеріями, які сполучаються та утворюють основну артерію, що розгалужується у задньомозкові артерії. Основна артерія також дає початок передній нижній та верхній мозочковим артеріям, що постачають кров до мозочка і стовбура мозку (Carvalho, Cruz, 2020).

До клінічних проявів ураження артерій вертебробазиллярного басейну належать:

- атаксія;
- запаморочення;
- головний біль;
- блювання;
- орофарингеальна дисфункція;
- порушення зору та аномальні оптичні ефекти.

Клінічні прояви різняться залежно від локалізації та характеру інфаркту емболічної чи атеросклеротичної природи (Jensen, St Louis, 2005; Aldrich et al., 1987).

## Інфаркт мозочка

У пацієнтів з інфарктом мозочка можуть спостерігатися атаксія, нудота, блювання, головний біль, дизартрія та запаморочення. Серед можливих ускладнень відзначаються набряк і швидке клінічне погіршення (Jensen, St Louis, 2005).

## Лакунарний інфаркт

Інфаркти подібного типу виникають унаслідок оклюзії дрібних перфорантних або пенетрувальних артерій, їх вогнища мають діаметр <1 см. Лакунарний інфаркт може супроводжуватися лише моторними або сенсорними порушеннями, сенсомоторним дефіцитом чи атаксичним геміпарезом (Regenhardt et al., 2018; Wardlaw, 2005).

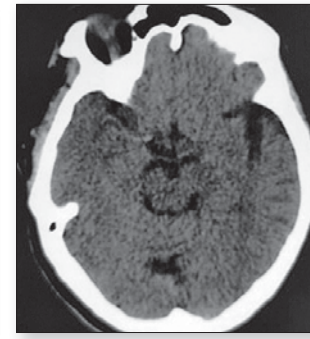


Рис. 2. Правобічний симптом «шнура» («Cord Sign») як ознака гострого інсульту в басейні СМА (дані МРТ)

Адаптовано за С. Hui et al. (2024)



Рис. 3. Ішемічний інсульт у басейні лівої ЗМА та відсутність крововиливу (дані МРТ)

Адаптовано за С. Hui et al. (2024)

## Клінічна оцінка та діагностичні дослідження

Ішемічні інсульти проявляються раптово, тому дуже важливо визначити час появи перших симптомів. Якщо такої можливості немає, клініцисти використовують час останнього огляду пацієнта (за відсутності нових неврологічних симптомів) як точку відліку. Цей часовий проміжок має вирішальне значення для прийняття рішення щодо доцільності введення внутрішньовенних (в/в) тромболітиків.

Ще один важливий аспект клінічної оцінки включає вивчення потенційних причин, що призводять до інсульту, для прогнозування механізму розвитку ішемії. Чинники, які слід враховувати, включають загальні судинні фактори ризику, такі як АГ, інсульт або ТІА в анамнезі, куріння та ЦД. Окрім того, лікар має проаналізувати, чи є в анамнезі пацієнта патології серця, зокрема ФП, нещодавно перенесений інфаркт міокарда та кардіоміопатії. Такі чинники, як травма шиї в анамнезі, нещодавня мануальна терапія та ознаки гіперкоагулопатії також відіграють важливу роль в оцінці стану хворого (Goldstein, Simel, 2005).

Неврологічний огляд має вирішальне значення для всіх пацієнтів із підозрою на інсульт. Необхідно провести моніторинг життєво важливих показників і серцевого ритму, а також вислуховування шумів на судинах шиї, що може свідчити про судинні аномалії. Шкала тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) є стандартним інструментом, що включає 11 критеріїв оцінки і дозволяє визначити бальний показник (від 0 до 42 балів) (таблиця) (Powers et al., 2019; Kothari et al., 1997). Оцінка за шкалою NIHSS має базуватися на показниках пацієнта під час обстеження, а не на його прогнозованих здібностях.

Для прискорення оцінки стану хворого настійно рекомендовано дотримуватися клінічного протоколу надання медичної допомоги при інсульті. Для осіб із гострим ішемічним інсультом, яким показана тромболітична терапія, час «від дверей до голки» має становити 60 хв (Powers et al., 2019).

До терапевтичних цілей на початковому етапі належать:

1. Стабілізація стану хворого з особливою увагою до дихальних шляхів, дихання та кровообігу.
2. Швидке усунення будь-яких клінічних умов, що перешкоджають стабілізації стану пацієнта.
3. Визначення того, чи показані хворому в/в введення тромболітиків або ендovasкулярна тромбектомія.
4. Прагнення визначити патофізіологічну основу неврологічних симптомів пацієнта.

Первинне обстеження будь-якого пацієнта включає оцінку стану дихальних шляхів, дихання, кровообігу й життєво важливих показників. У хворих можуть спостерігатися порушення дихання через підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), а також ризик аспірації та асфіксії. Для забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції може знадобитися ендотрахеальна інтубація. Перевірка рівня глюкози у крові дозволить виключити гіпоглікемію як причину неврологічних відхилень.

Окрім того, пацієнтам рекомендовано виконати КТ голови протягом 20 хв після госпіталізації, щоб виключити крововилив. В інсультних центрах або клініках із наявністю відділення невідкладної допомоги слід розглянути доцільність проведення візуалізації судин перед можливим ендovasкулярним втручанням. Однак призначення ендovasкулярної операції не має відстрочувати застосування тромболітиків (Powers et al., 2019).



| Таблиця. Шкала NIHSS для оцінки тяжкості інсульту       |  |                      |
|---|--|----------------------|
| Критерії оцінки   | Роз'яснення відповідно до показників   | Кількість балів      |
| 1а. Рівень свідомості (інструкції щодо визначення)      | 0: пацієнт притомний, активно реагує<br>1: загальмований, але притомний<br>2: напівпритомний, реагує повільно або потребує незначної стимуляції, щоб викликати реакцію<br>3: не реагує або потребує повторної стимуляції                   |                      |
| 1б. Рівень свідомості (запитання для визначення)        | 0: пацієнт дає правильну відповідь на обидва запитання<br>1: дає правильну відповідь на одне запитання<br>2: дає неправильну відповідь на обидва запитання   |                      |
| 1с. Рівень свідомості (команди для визначення)          | 0: пацієнт правильно виконав обидві команди<br>1: правильно виконав одну команду<br>2: жодну із команд не виконав належним чином   |                      |
| 2. Рухи очей  | 0: норма<br>1: частковий парез погляду<br>2: тонічне відведення очей   |                      |
| 3. Поля зору  | 0: поля зору збережені<br>1: часткова геміанопія<br>2: повна геміанопія<br>3: двобічна геміанопія (сліпота, включно із корковою)   |                      |
| 4. Слабкість м'язів обличчя                             | 0: нормальна симетрична міміка<br>1: легкий парез<br>2: частковий парез<br>3: повний одно- чи двобічний парез  |                      |
| 5. Слабкість рук (лівої та правої)                      | 0: опускання руки немає<br>1: рука утримується у початковому положенні, але потім починає рухатися донизу<br>2: певні спроби подолати силу тяжіння<br>3: немає спроб подолати силу тяжіння, рука одразу падає<br>4: відсутні будь-які рухи |                      |
| 6. Слабкість ніг (лівої та правої)                      | 0: опускання ноги немає<br>1: нога починає опускатися<br>2: певні спроби подолати силу тяжіння<br>3: немає спроб подолати силу тяжіння, нога одразу падає<br>4: відсутні будь-які рухи   |                      |
| 7. Атаксія у кінцівках                                  | 0: немає<br>1: розлад координації рухів однієї кінцівки<br>2: розлад координації рухів двох кінцівок   |                      |
| 8. Чутливість   | 0: норма<br>1: легка або помірна втрата чутливості<br>2: тяжка або повна втрата чутливості   |                      |
| 9. Мовлення   | 0: норма<br>1: афазія легкого чи помірного ступеня<br>2: тяжка афазія<br>3: німота, повна афазія   |                      |
| 10. Дизартрія   | 0: норма<br>1: дизартрія легкого чи помірного ступеня<br>2: тяжка дизартрія або анартрія   |                      |
| 11. Зниження реагування на подразники та їх ігнорування | 0: порушень немає<br>1: ігнорування зорових, дотикових, слухових, просторових чи тілесних подразників<br>2: тяжке однобічне просторове ігнорування або нерозпізнання подразників більш ніж однієї модальності                              |                      |
|   |  | <b>Загалом балів</b> |

Адаптовано за С. Hui et al. (2024)

Дифузійно-зважена МРТ (DWI) — це високоінформативна методика візуалізації, що відображає вільний рух молекул води у тканинах. DWI особливо чутлива для виявлення вогнищ гострих ішемічних інсультів завдяки здатності візуалізувати цитотоксичний набряк — характерну ознаку гострого інфаркту — протягом кількох хвилин після початку епізоду. Своєю чергою використання режиму із відновленням інверсії та пригніченням сигналу від вільної води (FLAIR), що також є інструментом МРТ-діагностики, може виявляти ознаки інфаркту мозку приблизно через 4,5 год після події. Якщо DWI показує ознаки інсульту, а послідовність FLAIR — ні, це означає, що ішемічний інсульт стався менш ніж 4,5 год тому. Даний час має вирішальне значення, оскільки пацієнтам з інсульту, що стався <4,5 год тому, може бути показаний ранній в/в тромболізіс, що потенційно здатний усунути неврологічний дефіцит (Thomalla et al., 2018).

Інші діагностичні дослідження включають такі, як:

- електрокардіографія;
- загальний аналіз крові;
- визначення рівня тропоніну, електролітів, азоту сечовини у крові, креатиніну й факторів згортання крові.

Електрокардіографія і тест на тропонін є дуже важливими, оскільки інсульт часто асоційований з ішемічною хворобою серця, а загальний аналіз крові може виявити анемію або вказати на можливу інфекцію. Необхідна корекція дефіциту електролітів у плазмі в разі її наявності, адже він може вплинути на психічний стан хворого та ускладнити діагностування ішемічного інсульту. На додаток, у пацієнта варто контролювати вміст азоту сечовини в крові та креатиніну, оскільки використання контрасту при візуалізації може спричинити погіршення функції нирок. Моніторинг факторів згортання крові також є важливим, адже підвищений рівень може вказувати на причину розвитку геморагічного інсульту (Powers et al., 2019).

#### Захворювання та стани, які слід враховувати під час диференційної діагностики ішемічного інсульту

- Ускладнена мігрень
- Медикаментозна інтоксикація
- Внутрішньочерепний абсцес
- Внутрішньочерепний крововилив
- Внутрішньочерепна пухлина
- Гіперглікемія
- Гіпоглікемія
- Гіпертонічна енцефалопатія
- Метаболічні порушення
- Моторні розлади
- Розсіяний склероз
- Епілептичні напади
- Сепсис
- Синкопе
- Енцефалопатія Верніке

#### Лікування: ключова мета та ефективні втручання

Метою терапії при гострому ішемічному інсульті є збереження життєздатності тканин у тих ділянках мозку, де інтенсивність перфузії знижена, але достатня для уникнення інфаркту. Це можливо за рахунок відновлення кровотоку в уражених зонах і поліпшення колатерального кровотоку. Стратегії реканалізації включають в/в введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену та механічну тромбектомію. Завдяки відновленню кровотоку можна мінімізувати наслідки ішемії, але тільки за умови швидкого початку терапії. Ендоваскулярні втручання успішно застосовуються в окремих пацієнтів із гострим ішемічним інсульту. Іншою опцією є нейропротекторні препарати. Однак жодний із цих методів не сприяє поліпшенню клінічних результатів у хворих.

Нижче розглянуто основні методи лікування, ефективність яких при гострому ішемічному інсульті було показано в межах контрольованих досліджень із залученням різних груп пацієнтів.

#### Гостра реперфузійна терапія

##### Введення альтеплази в/в

Тромболізіс в/в тканинним активатором плазміногену (tPA) альтеплазою рекомендований Американською асоціацією серця (AHA) й Американською асоціацією інсульту (ASA) пацієнтам, які відповідають критеріям включення, як-то діагноз ішемічного інсульту з неврологічним дефіцитом, поява симптомів протягом 3 год до початку лікування та вік  $\geq 18$  років (Hoh et al., 2023). Препарат слід застосовувати в дозі 0,9 мг/кг, максимальна доза становить 90 мг. Перші 10% дози вводять у вигляді болюсу впродовж першої хвилини, а решту — протягом наступних 60 хв. У чітко визначених кандидатів для отримання терапії період для введення альтеплази становить 4,5 год після епізоду інсульту.

Згідно із даними Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), проти-показаннями до в/в тромболізісу є активна внутрішня кровотеча, нещодавня внутрішньочерепна операція або тяжка травма голови, що асоційована із підвищеним ризиком кровотечі, геморагічний діатез, тяжка неконтрольована АГ, поточний внутрішньочерепний (зокрема субарахноїдальний) крововилив та нещодавно перенесений інсульт в анамнезі. Клініцисти мають враховувати переваги й ризики лікування для пацієнтів, які звертаються по допомогу протягом 3–4,5 год після появи симптомів інсульту. Додаткові критерії виключення для цієї категорії хворих: вік  $>80$  років, показник за NIHSS

$>25$  балів, приймання пероральних антикоагулянтів, ЦД та ішемічний інсульт в анамнезі (Hoh et al., 2023).

##### Тромболізіс під контролем МРТ при інсульті з невідомим часом початку

Відповідно до критеріїв, пацієнти із невідомим часом дебюту симптомів інсульту не є кандидатами для проведення в/в тромболітичної терапії. Однак у дослідженні WAKE-UP Stroke Trial було показано, що для хворих після інсульту з невідомим часом початку, яким виконали в/в тромболізіс, були отримані позитивні результати (Thomalla et al., 2018; Zhang et al., 2022).

##### Введення тенектеплази

Тенектеплаза — це альтернативний альтеплазі фібринолітичний засіб для введення протягом 4,5 год від початку інсульту. Її переваги перед альтеплазою зумовлені тривалішим періодом напіввиведення, до того ж її можна вводити у вигляді одноразової внутрішньом'язової дози, а також по 30–50 мг в/в болюсно протягом 5 с одноразово (залежно від маси тіла). Нещодавні дослідження показали, що тенектеплаза та альтеплаза мають подібні профілі ефективності та безпеки (Kvistad et al., 2022; Rehman et al., 2023). У рекомендаціях АНА (2023) засвідчено, що вибір тенектеплази замість альтеплази для пацієнтів, які також є кандидатами для проведення механічної тромбектомії та не мають протипоказань для застосування фібринолітика в/в, може бути доцільним.

##### Механічна тромбектомія

Це втручання слід розглядати для всіх пацієнтів з інсульту (протягом 6 год після епізоду), навіть для тих, хто отримував фібринолітичну терапію. Згідно із настановою АНА/ASA, не рекомендовано контролювати відповідь на введення альтеплази в/в у хворих, для яких розглядається можливість проведення механічної тромбектомії (Hoh et al., 2023).

Останніми роками було досягнуто значного прогресу в лікуванні гострого інсульту. За даними досліджень, ендоваскулярна тромбектомія в перші 6 год після події виявилася ефективнішою, ніж стандартна медична допомога в осіб із перенесеним інсульту та оклюзією великих судин (ОВС) в передньому басейні кровопостачання головного мозку. Ці переваги зберігаються незалежно від характеристик пацієнта, зокрема регіону проживання (Tadi, Lui, 2023; Widimsky et al., 2023).

Інсульт з оклюзією базилярної артерії — рідкісний тип ураження мозку, що приблизно у 80% пацієнтів закінчується поганим результатом. За рекомендаціями АНА, механічну тромбектомію слід проводити протягом 6 год після епізоду. Дані двох великих досліджень демонструють переваги ендоваскулярного лікування перед традиційною терапією. Так, в межах дослідження ATTENTION користь тромбектомії спостерігалася впродовж 12 год, а в межах дослідження BAOCHE — через 6–24 год після інсульту внаслідок оклюзії базилярної артерії (Tao et al., 2022; Jovin et al., 2022).

Дослідження перфузії за допомогою КТ або МРТ при проведенні механічної тромбектомії (протягом 16–24 год після початку інсульту) може визначити ділянки мозку, де відбулася ішемізація (але не інфаркт), та ішемічну півтінь. Залежно від розміру ішемічної півтіні відносно інфарктного ядра, відновлення кровотоку при інсульті з ОВС може врятувати значний об'єм мозкової тканини, що пов'язано із кращими результатами для хворих.

У 2018 р. відбулася значна зміна парадигми лікування інсульту. У дослідженні DAWN були показані суттєві переваги ендоваскулярної тромбектомії із застосуванням перфузійної МРТ в осіб з ОВС в передньому басейні кровопостачання мозку. Отримані дані розширили терапевтичне вікно при інсульті до 24 год в окремих хворих (Nogueira et al., 2018).

##### Ендоваскулярна тромбектомія при гострому ішемічному інсульті з блокуванням кровотоку в значній частині мозку

У двох масштабних дослідженнях ANGEL ASPECT і SELECT 2 були отримані позитивні результати застосування ендоваскулярної тромбектомії в осіб із гострим ішемічним інсульту внаслідок ОВС, показником за шкалою ASPECTS 3–5 балів та за NIHSS — від 6 балів. Хворі були госпіталізовані протягом 24 год з моменту останнього підтвердження нормального стану. У пацієнтів, яким було проведено тромбектомію, спостерігалися кращі результати, ніж у тих, хто отримував стандартну медикаментозну терапію (Sargaj et al., 2023).

Закінчення на наст. стор.



## Лікування за гострих станів

## Контроль АТ

Відповідно до рекомендацій, слід підтримувати АТ <180/105 мм рт. ст. протягом перших 24 год після введення в/в альтеплази. У настанові АНА (2023) йдеться про те, що в пацієнтів, яким планується проведення механічної тромбектомії та які не отримували фібринолітичну терапію в/в, доцільно підтримувати АТ <185/110 мм рт. ст. перед процедурою (Hoh et al., 2023). Нова рекомендація полягає у початковому зниженні АТ на 15% в осіб із супутніми захворюваннями, як-то гостра серцева недостатність або розшарування аорти.

Антигіпертензивне лікування не запобігає смерті у пацієнтів після ішемічного інсульту з АТ <220/120 мм рт. ст., які не отримували альтеплазу в/в та не мають коморбідних патологій, що потребують зниження АТ. Теоретично ризик зниження АТ залежить від потенційного зменшення інтенсивності перфузії в ішемізованих ділянках, які залежать від АТ. Ризик поширюється на перші 48-72 год після гострого ішемічного інсульту. Для хворих з АТ ≥220/120 мм рт. ст., які не отримували альтеплазу в/в, доцільним може виявитися зниження АТ на 15% у перші 24 год, хоча таку користь не визначено. Ідеальний середній систолічний АТ в осіб після ішемічного інсульту становить 135-150 мм рт. ст. (Hoh et al., 2023).

Варіанти антигіпертензивних засобів включають:

- лабеталол у дозі 10-20 мг в/в; можна повторити один раз;
- нікардипін по 5 мг/год в/в; дозу слід підвищувати на 2,5 мг/год що 5-15 хв, максимальна становить 15 мг/год;
- клевідіпін у дозі 1-2 мг/год в/в; необхідно застосовувати подвійну дозу що 15 хв, максимальна – 21 мг/год;
- можуть бути розглянуті гідралазин та еналаприлат.

Слід уникати розвитку гіпотензії та гіповолемії, оскільки церебральний перфузійний тиск залежить від підтримання підвищеного середнього АТ, коли ВЧТ зростає внаслідок ішемічної події.

## Запобігання гіпотермії

Слід уникати підвищення температури тіла >38 °С. Для її зниження можуть використовуватися жарознижувальні засоби, наприклад ацетаминофен. Необхідно виключити поширені джерела інфекції, як-то пневмонія та ураження сечовивідних шляхів. Наразі недостатньо даних на підтримку терапевтичної гіпотермії (цільового регулювання температури) при гострих ішемічних інсультах. У ретроспективному дослідженні нещодавно було продемонстровано зв'язок між максимальною температурою >39 °С у перші 24 год після перенесеного епізоду та підвищеним ризиком внутрішньолікарняної смертності.

## Контроль глікемії

Варто підтримувати рівень глюкози у крові в діапазоні 7,78-10 ммоль/л протягом перших 24 год після перенесеного ішемічного інсульту. Якщо у пацієнта показник становить <3,33 ммоль/л, слід вжити відповідних заходів для досягнення нормоглікемії. Глюкоза є основним метаболічним субстратом для головного мозку. Отже, епізоди гіпоглікемії можуть знижувати здатність мозку до відновлення. Своєю чергою є дані, що на тлі гіперглікемії знижується реперфузія мозку внаслідок зменшення вироблення оксиду азоту ендотелієм судин, що спричиняє подальшу втрату їх тонусу. S.E. Sares et al. (2001) показали, що гіперглікемія у пацієнтів з ішемічним інсультом підвищує 30-денну смертність і є незалежним фактором ризику геморагічного інсульту.

## Харчування

У хворих після перенесеного ішемічного інсульту слід розглянути доцільність раннього ентерального харчування. В осіб із дисфагією варто використовувати назогастральний зонд. Якщо у пацієнта є труднощі з ковтанням протягом тривалого періоду (понад 2-3 тижні), рекомендоване встановлення гастростомічної трубки у шлунок через передню черевну стінку. Було показано, що раннє ентеральне харчування асоціювалося з абсолютним зниженням ризику смерті у хворих після інсульту (Dennis et al., 2006).

## Профілактика тромбозу глибоких вен

Відповідно до рекомендацій Європейської організації з дослідження інсульту (ESO), використання змінної пневмокомпресії є доцільним для всіх нерухомих

пацієнтів після ішемічного інсульту, якщо в них немає протипоказань. Також для профілактики тромбозу глибоких вен необхідно застосовувати гепарин або низькомолекулярний гепарин у низьких дозах, якщо потенційна користь переважає ризик кровотечі (AVERT Trial Collaboration group, 2015; Dennis et al., 2016).

## Скринінг на депресію

У пацієнтів після гострого ішемічного інсульту слід розглянути можливість проведення скринінгу на депресію. Частота розвитку постінсультної депресії коливається від 18 до 33%. Факторами ризику депресії після інсульту є жіноча стать, інсульти з великими вогнищами ураження, епізоди з ушкодженням лобових ділянок мозку, а також неналежна соціальна підтримка. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну є найкращими препаратами для лікування постінсультної депресії (Medeiros et al., 2020; Legg et al., 2021).

## Набряк мозочка/мозку

Набряк головного мозку виникає при гострому ішемічному інсульті спершу за механізмом цитотоксичного набряку із «набуханням» клітин, а надалі – вазогенного набряку з порушенням функції гематоенцефалічного бар'єра. Набряк мозку не є клінічно значущим при лакунарному інфаркті. Однак якщо він симптоматичний, це може призвести до погіршення перебігу інсульту та порушення свідомості через вклинювання головного мозку. Прояви набряку мозку досягають піку через 3-5 днів після ішемічного інсульту (Dostovic et al., 2016).

Набряк мозочка в осіб з інфарктом у цій ділянці є ускладненням, що може призвести до швидкої декомпенсації. На тлі підвищення ВЧТ імовірний розвиток обструктивної гідроцефалії в четвертому шлуночку або низхідної грижі мигдаликів мозочка. Наслідки включають погіршення психічного стану, порушення свідомості й дихання, зміну розміру зіниць і смерть.

Раннє розпізнавання та діагностика внутрішньочерепної гіпертензії, спричиненої набряком мозку, відіграють важливу роль для покращення результатів лікування пацієнтів із гострим інсультом. Першочергове значення має своєчасна консультація нейрохірурга. Вентрикулостомія показана при обструктивній гідроцефалії після інфаркту мозочка. Декомпресивна субокципітальна краніектомія настійно рекомендована за набряку мозочка із мас-ефектом (Neugebauer et al., 2013; Wijdicks et al., 2014).

## Епілептичні напади

Судомні напади після інсульту виникають приблизно у 10% хворих, переважно на тлі геморагічних інсультів або кортикальних інфарктів. Якщо у перші два тижні після інсульту в пацієнта стався судомний напад, йому показане застосування протинападкових препаратів (ПНП) протягом короткого періоду (звичай одного місяця). Довгострокова терапія ПНП є доцільною, якщо напади виникають пізніше – протягом тижнів або місяців після інсульту. Проте рутинне профілактичне використання ПНП не рекомендоване (Silverman et al., 2002; Xu, 2019).

## Оцінка роботи серця

Протягом перших 24 год після інсульту необхідно проводити моніторинг серцевого ритму на предмет виявлення ФП або інших аритмій. Переваги подальшого моніторингу не підтверджені. Крім того, рекомендовано провести аналіз на крові на вміст тропоніну, оскільки існує кореляція між інсультом та ішемічною хворобою серця.

## Антитромбоцитарна терапія

Застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) рекомендоване протягом 24-48 год після появи симптомів ішемічного інсульту. Автори кокрівського огляду дійшли висновку, що приймання АСК впродовж 48 год після дебюту симптомів ішемічного інсульту сприяє запобіганню рецидиву та поліпшенню віддалених результатів для пацієнтів. Крім того, на тлі використання АСК не було зафіксовано значного ризику раннього внутрішньочерепного крововиливу (Sandercock et al., 2014).

## Антитромботична терапія

Призначення антикоагулянтів у повних дозах при гострому інсульті не рекомендоване. Винятком є використання антикоагулянтів у низьких дозах із метою профілактики ТГВ. Згідно із рекомендаціями, для пацієнтів із ФП після перенесеного ішемічного інсульту

доцільно розпочинати лікування пероральними антикоагулянтами протягом 4-14 днів після появи неврологічних симптомів.

Вельми складним є питання, коли слід ініціювати антикоагулянтну терапію в осіб із ФП після гострого інсульту. Зазвичай це залежить від таких факторів, як об'єм уражених тканин при інсульті та наявність інших супутніх захворювань. Тож якщо об'єм ураження незначний або помірний, приймання антикоагулянтів починають через 7-14 днів (Pasciaroni et al., 2017). У пацієнтів із незначними ознаками геморагічної трансформації після гострого інсульту виправданим є відтермінування антикоагулянтної терапії. Як відомо, це не пов'язано із високою частотою рецидивів інсульту (Pasciaroni et al., 2018).

## Статини

Терапія статинами високої інтенсивності (80 мг/добу аторвастатину або 20 мг/добу розувастатину) рекомендована пацієнтам віком <75 років із серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного походження. Крім того, хворі можуть продовжувати приймати статини, якщо вони отримували їх до перенесеного ішемічного інсульту (Chou et al., 2022).

## Прогноз

Прогноз при інсульті має важливе значення для прийняття рішень щодо лікування та інформування пацієнтів і осіб, які доглядають за ними, про можливі результати. Прогноз передбачає оцінку різних факторів, таких як:

- тип і тяжкість інсульту;
- ступінь неврологічного дефіциту;
- супутні захворювання;
- відповідь на терапію.

Різні спеціалізовані інструменти – клінічні шкали та методи візуалізації, допомагають прогнозувати такі результати, як функціональні порушення, ризик рецидиву і смертність. Рання терапія та реабілітація значно впливають на прогноз, що підкреслює важливість надання швидкої медичної допомоги й індивідуального підходу.

Деякі пацієнти, які перенесли інсульт, можуть досягти повного одужання, але є й такі, хто страждають від ускладнень, що вельми поширені на тлі гострого ішемічного інсульту, та позбавлені активності у довготривалій перспективі (Chohan et al., 2019). Прогноз при інсульті підкреслює необхідність запровадження мультидисциплінарного підходу, регулярного моніторингу та підтримки хворих для оптимізації результатів і поліпшення якості життя пацієнтів та їхніх родин (Seshadri et al., 2006; Carandang et al., 2006).

## Потенційні ускладнення на тлі гострого ішемічного інсульту

- ТГВ
- Тромбоемболія легеневої артерії
- Аспірація
- Пневмонія
- Набряк мозку
- Підвищення ВЧТ
- Епілептичні напади
- Депресія

## Профілактика та підвищення обізнаності пацієнтів

Стратегії профілактики, модифікації способу життя та підвищення обізнаності пацієнтів відіграють важливу роль у зменшенні захворюваності й наслідків ішемічного інсульту. Завдяки модифікації факторів ризику, як-то АГ, ЦД, високий рівень холестерину та куріння, зміні способу життя та застосуванню фармакотерапії можна значно знизити ймовірність розвитку інсульту. Крім того, підвищення обізнаності хворих про попереджувальні ознаки інсульту та сприяння своєчасному зверненню по медичну допомогу із приводу таких симптомів, як раптова слабкість, оніміння або порушення мовлення, може пришвидшити лікування та мінімізувати шкоду від інсульту.

На додаток, просвітницькі програми на рівні громад, які наголошують на здоровому способі життя, регулярній фізичній активності та збалансованому харчуванні, сприяють належній профілактиці інсульту. Завдяки комплексним зусиллям, спрямованим як на індивідуальну поведінку, так і на соціальні фактори, можна пом'якшити тягар ішемічного інсульту та покращити загальний стан здоров'я населення.

Підготувала **Олена Коробка**



# Підтримка психічного здоров'я на первинній ланці надання медичної допомоги

**Під час війни Україна стикається із серйозними викликами у сфері психічного здоров'я. Минулого року Міністерство охорони здоров'я разом із партнерами зробило чергові важливі кроки для розбудови системи охорони психічного здоров'я, інтегруючи послуги на всіх рівнях меддопомоги, для забезпечення належного доступу українцям у цій сфері. Цьогоріч послуги з підтримки психічного здоров'я стануть частиною базового пакета первинної медичної допомоги.**

## Первинний рівень отримання медичної допомоги

Починаючи із 2025 р., попередній, періодичний і позачерговий психіатричні огляди, зокрема щодо вживання психоактивних речовин, виконуватимуть лише надавачі медичних послуг, які: отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за спеціальністю «Психіатрія»; уклали договір про медичне обслуговування населення з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) за групою послуг «Психіатрична допомога дорослим і дітям у стаціонарних умовах» та/або «Психіатрична допомога дорослим та дітям, яка надається мобільними мультидисциплінарними командами» та/або «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах».

Огляди зможуть проводити медзаклади Державного управління справами, Міноборони, Міністерства внутрішніх справ (зокрема, Державної служби України з надзвичайних ситуацій, Держприкордонслужби, Нацгвардії), Служби безпеки України, Служби зовнішньої розвідки, Держспецв'язку, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за спеціальністю «Психіатрія», забезпечують надання медичної допомоги та є користувачами електронної системи охорони здоров'я.

За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, 2024 р. рекордна кількість українців була охоплена послугами у сфері психічного здоров'я на первинній ланці медичної допомоги. Минулого року в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) було зареєстровано понад 500 тис. пацієнтів, які отримали допомогу за пакетом програми медичних гарантій «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні». Це вчетверо більше порівняно із 2023 р. (135 тис. пацієнтів). Станом на 15 грудня 2024 р., за згадані послуги НСЗУ сплатила 80,8 млн грн, що значно перевищує торішні витрати, які сягали 21,5 млн грн.

Один з основних драйверів змін – навчання лікарів первинної медичної допомоги за глобальною флагманською програмою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Mental Health Gap Action Programme (mhGAP), яка спрямована на підвищення доступу до послуг з охорони психічного здоров'я завдяки залученню неспеціалізованих щодо психічного здоров'я кадрів (наприклад, сімейних лікарів і педіатрів) до надання допомоги людям із психічними розладами.

Це допоможе сімейним лікарям краще виявляти та лікувати психічні розлади саме на первинній ланці. Натепер понад 25 тис. лікарів первинної ланки медичної допомоги пройшли навчання за програмою mhGAP. Із 1 січня 2025 р. послуги з охорони психічного здоров'я стали обов'язковими для всіх закладів первинної медичної допомоги, які контрактуються з Національною службою здоров'я України, незалежно від форми власності.

## Надання спеціалізованої медичної допомоги

Перші центри психічного здоров'я (n=31) було створено 2024 р. Заплановано створити щонайменше 200 таких осередків, у яких надаватимуть амбулаторну та стаціонарну психосоціальну підтримку по всій країні. У складі цих центрів працюватимуть лікарі-психіатри, психологи, психотерапевти, медичні й соціальні працівники, а також

мультидисциплінарні мобільні команди психіатричної допомоги, які надаватимуть послуги за місцем проживання (перебування) пацієнта. Завдяки зміні нормативів, було посилено спроможність мобільних мультидисциплінарних команд. Так, із 1 липня 2024 р. медичні послуги з надання психіатричної допомоги дорослим і дітям забезпечують мобільні мультидисциплінарні команди з розрахунку одна команда на 150 тис. наявного населення регіону (а не 200 тис., як було раніше). Це уможливило створення таких команд не лише у надкластерних, але й у кластерних лікарнях – відповідно, їх кількість зросла із 60 до 100.

У межах спільного проекту МОЗ України і Світового банку «Зміцнення системи охорони здоров'я та збереження життя» (HEAL Ukraine) за напрямом «Психічне здоров'я» заплановане виділення 124,5 млн грн на розбудову 60 просторів психологічного розвантаження, що також сприятиме наближенню послуг із психічного здоров'я у громадах.

## Законодавче унормування системи охорони психічного здоров'я

Верховна Рада 2023 р. підтримала в першому читанні законопроект № 12030 «Про систему охорони психічного здоров'я в Україні». Його мета – створення доступної, ефективної та злагодженої системи, яка працюватиме для всіх громадян країни. Згаданий документ передбачає інтеграцію принципу «Психічне здоров'я у всіх політиках», щоб враховувати вплив кожного рішення на психічне здоров'я населення.

## Підвищення якості надання стаціонарної допомоги

МОЗ України затвердило новий Порядок надання психіатричної допомоги в стаціонарних умовах, що забезпечує дотримання прав пацієнтів, як-то:

- заборона зачиняти двері палат;
- доступ до води та інтернету;
- створення комфортних умов лікування тощо.

Затверджений наказ покликаний захистити права пацієнтів на гідні умови перебування та лікування в медичних закладах, а також запобігти будь-якій формі фізичного, психологічного чи експлуатаційного насильства над хворими.

## Інтеграція mhGAP у медичний освітній простір

Нині зроблено перші кроки з упровадження програми ВООЗ mhGAP у додипломну та післядипломну медичну освіту в пілотних університетах. У фаховому колі йдеться про необхідність надалі втілювати в життя програми як повноцінної частини системи навчання майбутніх медичних працівників на постійній основі. Це допоможе підвищити доступ пацієнтів до психологічних послуг, залучаючи лікарів загальної практики до надання допомоги особам із психічними розладами.

## Затвердження уніфікованого протоколу діагностики та лікування посттравматичного стресового розладу

Торік Наказом МОЗ України від 19.07.2024 № 1265 затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації», який описує єдині принципи щодо профілактики, діагностики,

лікування та спостереження пацієнтів. Цей документ розроблено з огляду на сучасні вимоги доказової медицини задля підвищення ефективності надання медичної допомоги пацієнтам із гострою реакцією на стрес та посттравматичним стресовим розладом.

Ознайомитися із текстом цієї клінічної настанови можна за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi).

## Підвищення якості проведення психіатричних оглядів

Наказом МОЗ України від 15.10.2024 № 1759 було внесено зміни до Порядку проведення попередніх, періодичних і позачергових психіатричних оглядів, зокрема щодо вживання психоактивних речовин. Це допоможе запобігти зловживанням, наприклад, коли довідки про проходження таких оглядів видаються без самого огляду, а заклади, які їх проводять, не мають відповідних фахівців.

Усі сімейні лікарі та медперсонал повинні мати сертифікати ВООЗ mhGAP. Змінами передбачено, що огляд має проводити лікар-психіатр, який обов'язково працює у цьому закладі, зареєстрований в електронній системі охорони здоров'я та пройшов тематичне навчання за відповідною програмою відповідно до законодавчої бази України, посилено вимоги до організації та проведення оглядів. Наприклад, щодо забору матеріалів, встановлення особи, яка проходить огляд, внесення даних до електронної системи, накладання кваліфікованих електронних підписів тощо.

Особі, яка пройшла огляд, видаватимуть відповідну довідку (форма № 100-2/о) з інформацією про наявність/відсутність протипоказань для виконання певних видів діяльності. Працівник/кандидат на посаду має надати цей документ роботодавцеві під час влаштування на роботу, а також у передбачені строки проведення періодичних психіатричних оглядів під час трудової діяльності. Довідка є дійсною 12 місяців із дати проведення огляду. Водночас закінчення цього терміну не є підставою для відсторонення працівника від виконання робіт та проведення повторного огляду. Періодичність проведення психіатричних оглядів, а також перелік категорій осіб, які мають їх проходити, визначено наказом МОЗ від 26.01.2024 № 139.

Як наголосило МОЗ, організація та проведення психіатричних оглядів – попереднього (під час влаштування на роботу), позачергового та періодичного (протягом трудової діяльності) – здійснюється коштом роботодавця.

## Висновки

Із 2025 р. послуги з підтримки психічного здоров'я стали частиною базового пакета первинної медичної допомоги. Ці зміни покликані запобігти зловживанням під час проведення психіатричних оглядів, наприклад, коли довідки про їх проходження часто видавали без самого огляду, а заклади, що їх виконували, не мали відповідних фахівців.

Такі кроки і зміни сприятимуть інтеграції послуг з охорони психічного здоров'я на всіх рівнях системи охорони здоров'я, допоможуть створити цілісну, стійку систему, де психічне здоров'я є невід'ємною частиною загальної медичної допомоги, з акцентом на превенцію та підтримку найуразливіших груп населення. Вказані зміни відбуваються у межах пріоритетного проекту МОЗ «Охорона психічного здоров'я у структурі медичної допомоги» та Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?», ініційованої Оленою Зеленською.

Підготувала **Лариса Мартинова**

За матеріалами [moz.gov.ua](http://moz.gov.ua)



# Запаморочення: коли потрібен невролог?

За матеріалами IV національного конгресу «Серце та судини»  
(24-26 жовтня 2024 року)



Є.В. Андреев

На прийомі у лікаря загальної практики запаморочення є однією із найпоширеніших скарг, з якими звертаються пацієнти. При цьому часто цей клінічний синдром пов'язаний із судинною патологією, зокрема артеріальною гіпертензією (АГ). Євгеній Володимирович Андреев, к.мед.н., доцент кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), висвітлює дані щодо поширеності, видів і проявів запаморочення, розглянув особливості лікування АГ як основної причини запаморочення та користь симптоматичної терапії за результатами досліджень.

## Поширеність, види її прояви запаморочення

Є.В. Андреев розпочав свою доповідь із наведення даних світової статистики щодо поширеності запаморочення. Так, 90 млн американців (42% населення) відчують його принаймні раз у житті. Запаморочення є значним фактором ризику падінь у літньому віці, основною причиною серйозних травм і смерті серед осіб віком >65 років і візитів до лікаря після 75 років. При цьому річні прями та непрямі витрати, пов'язані з травмами через падіння, становлять 67,7 млрд доларів США. У пацієнтів із симптоматичною вестибулярною дисфункцією ризик падінь зростає у 12 разів (CDCR, 2015; Agrawal et al., 2009). Своєю чергою вітчизняних статистичних даних щодо поширеності запаморочення, на жаль, бракує.

Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я, запаморочення – це порушення, за якого у пацієнта відзначається суб'єктивне відчуття руху в просторі або переміщення об'єктів навколо, зазвичай із втратою рівноваги. Розрізняють декілька видів запаморочення: периферичне, центральне та змішане.

Запаморочення периферичного генезу виникає внаслідок ураження рецепторного апарату присінка та напівкружних каналів. Серед характеристик даного стану варто відзначити такі, як:

- системність;
- нудота та блювання;
- латеропульсія (відхилення під час ходьби);
- нестійкість пози чи ходи;
- порушення слуху, як-то дзвін, глухота;
- біль у вусі.

Запаморочення периферичної етіології може розвинути на тлі вестибулярного невриту, доброякісного пароксизмального позиційного запаморочення, хвороби Мен'єра, отосклерозу, герпетичної інфекції, травм, застосування ототоксичних препаратів тощо.

Зокрема, до ототоксичних засобів належать аміноглікозициди (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин, сизоміцин, ізепаміцин), діуретик фуросемід, що часто застосовується в лікуванні хронічної серцевої недостатності поза рекомендаціями, але варто віддавати перевагу торасеміду. Також це моксифлоксацин і цефтріаксон, для яких частота ускладнень серед пролікованих становить до 1%.

Запаморочення центрального походження виникає у зв'язку з ураженням центральної частини вестибулярного аналізатора (як-от вестибулярні ядра та шляхи стовбура мозку, кора головного мозку, мозочок). Зазвичай воно супроводжується такими проявами, як:

- патологічний ністагм;
- відчуття втрати рівноваги;
- супутній неврологічний дефіцит, як-то диплопія, порушення мови, окуломоторні розлади.

Патологічні стани, на тлі яких може розвинути центральне запаморочення, включають дисциркуляторну енцефалопатію, інсульт (стовбуровий/мозочковий), пухлини мозку, множинний склероз (особливо у пацієнтів з АГ, атеросклерозом та курців), базиліарну мігрень, вестибулярну епілепсію, травми мозку.

Спікер зауважив, що переважна більшість випадків центрального запаморочення пов'язані з судинною патологією, переважно з АГ. Основні її симптоми – головний біль, запаморочення, синкопе, порушення зору (ESC, 2024). У разі тяжкої АГ вражаються артеріоли, порушується регуляція судинного тону мозку, що, як наслідок, призводить до виникнення ускладнень, зокрема запаморочення. Тож головним завданням лікаря для усунення запаморочення у цієї категорії хворих є поліпшення регулювання тону судин головного мозку та зниження артеріального тиску (АТ).

## Лікування АГ як основної причини запаморочення

Переважна більшість пацієнтів з АГ, зокрема для усунення запаморочення, потребує застосування комбінованого лікування (бажано – приймання комбінованого препарату), за винятком окремих груп хворих. Так, перевагу

монотерапії варто віддавати для осіб із синдромом старечої астенії (середнього й тяжкого ступеня), симптоматичною ортостатичною гіпотензією та для хворих з АТ у діапазоні 120/70-139/89 мм рт. ст., а також пацієнтів віком  $\geq 85$  років.

Доповідач зазначив, що оптимальне антигіпертензивне комбіноване лікування передбачає використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або комбінації блокатора рецепторів ангіотензину II та блокатора кальцієвих каналів (БКК) чи тіазидного/тіазидоподібного діуретика; можна також застосовувати інші поєднання препаратів з основних груп. Бета-блокатори призначають за наявності показань, як-то стенокардія, інфаркт міокарда, систолічна серцева недостатність, або для контролю частоти серцевих скорочень (ESH, 2023).

## Переваги комбінації цинаризину і дименгідринату в межах симптоматичної терапії запаморочень

У контексті симптоматичної терапії запаморочень Євгеній Володимирович звернув увагу на те, що більшість фахівців призначають бетагістин. Однак це препарат вибору для лікування хвороби Мен'єра, поширеність якої серед пацієнтів із запамороченнями становить 0,5%, тоді як у 80% випадків вони розвиваються на тлі судинної патології. Як відомо, бетагістин частково проявляє агоністичну активність щодо  $H_1$ -рецепторів, стимулює обмін і вивільнення гістаміну шляхом блокування пресинаптичних  $H_2$ -рецепторів, підсилює проведення та збудливість гістамінергічних синапсів вестибулярного аналізатора. Проте він не впливає ані на центральні аналізатори, ані загалом на судинну патологію, зокрема АГ.

Оптимальним варіантом є застосування дименгідринату – блокатора  $H_1$ -рецепторів центральної нервової системи із властивостями М-холіноблокатора. Шляхом дії на вестибулярні ядра у стовбурі мозку препарат ефективно усуває запаморочення центрального генезу, а завдяки впливу на його вегетативні центри чинить протиблювотний і протинудотний ефекти (Soto et al., 2010).

Для усунення запаморочення периферичного походження показаний БКК цинаризин. Завдяки здатності блокувати кальцієві рецептори, препарат пригнічує надходження кальцію до вестибулярних сенсорних клітин, тобто діє як вестибулолітичний засіб (Agab et al., 2004).

На фармацевтичному ринку України доступна комбінація цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг), що представлена препаратом Арлеверт® (компанія «Берлін-Хемі»). Цей лікарський засіб чинить симптоматичну дію на центральне та периферичне запаморочення.

Переконливі дані метааналізу рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень демонструють, що застосування препарату Арлеверт® було значно ефективнішим

для усунення запаморочення, ніж монотерапія цинаризином чи дименгідринатом (у 2,5 рази вищими дозами), бетагістином або ж прийманням плацебо. Вже через чотири тижні лікування спостерігалось зниження частоти запаморочень центрального, периферичного та змішаного генезу за шкалою оцінки запаморочення. Отже, збільшення ефективності терапії запаморочення при зменшенні дозування вказує на принципову відмінність дії низьких доз компонентів препарату Арлеверт® (Schremmer et al., 1999).

У дослідженні V. Otto et al. (2008) ефективність препарату Арлеверт® при рутинному застосуванні майже у чотири рази перевищувала таку бетагістину в осіб із центральним запамороченням. Пацієнти приймали Арлеверт® по 1 таблетці тричі на добу, бетагістин – по 36 мг/добу та плацебо – тричі на добу. Терапія комбінованим засобом сприяла значно результативнішому та швидшому усуненню клінічних симптомів запаморочення (відповідно до шкали оцінки запаморочення) і краще переносилася пацієнтами, ніж бетагістин (рисунок).

За даними масштабного дослідження A.-W. Scholtz (2015), в умовах реальної клінічної практики застосування препарату Арлеверт® було продемонстровано:

1. Значну користь у лікуванні запаморочення.
2. Відсутність погіршення симптомів.
3. Сприятливий профіль безпеки.

На момент заключного візиту до лікарні загальну ефективність терапії, на думку клініцистів, було оцінено як дуже високу (практично повне купірування симптомів) у 40% та високу (значне зменшення симптомів) – у 45% пацієнтів. Незначне поліпшення і його відсутність мали місце у 13 та 2% хворих відповідно. Погіршення симптомів не спостерігалось у жодному випадку. Таким чином, фіксована комбінація цинаризину та дименгідринату (Арлеверт®) є дієвою у 85-98% пацієнтів із запамороченням.

На додаток, Арлеверт® рекомендований міжнародним клінічним протоколом щодо лікування вестибулярних розладів (запаморочення). Як препарат першої лінії, він допомагає усунути запаморочення та асоційовані з ним симптоми (Trinus, Claussen, 2015).

Арлеверт® вже довгий час застосовується в багатьох країнах Європейського Союзу та в Україні для лікування пацієнтів із запамороченням різного походження. У США компанія Castle Creek Pharmaceuticals у 2016 р. отримала від компанії Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG (Німеччина) ексклюзивні права на використання даного препарату. Ефективність, безпеку та переносимість Арлеверту підтверджено в межах багатьох європейських досліджень за участю більш ніж 11 млн пацієнтів. Ці характеристики, а також економічна ефективність лікування Арлевертом є суттєвими перевагами призначення такої терапії, зокрема і в США.

## Висновки

Завершуючи доповідь, Є.В. Андреев зазначив, що запаморочення – поширений клінічний синдром, з яким часто стикаються лікарі загальної практики, кардіологи тощо. Основною метою клініцистів є терапія первинного захворювання, зокрема АГ, відповідно до клінічних рекомендацій. Зменшити тяжкість симптомів, включно із запамороченням, допомагає застосування фіксованої комбінації цинаризину й дименгідринату, представленої препаратом для симптоматичного лікування Арлеверт®. Завдяки подвійному механізму дії та синергічному ефекту він ефективно купірує як запаморочення, так і асоційовані з ним симптоми. Пацієнти, в яких препарат виявився неефективним, мають звернутися до невролога для детальнішого обстеження та вибору прийняттого для них лікування.

Арлеверт® забезпечує швидке полегшення стану для більшості хворих і має розглядатися як перша лінія терапії при запамороченнях різного генезу. Такий підхід дозволяє підвищити комплаєнс пацієнтів, повернутися їм до фізичної та професійної активності, а також поліпшити якість життя.

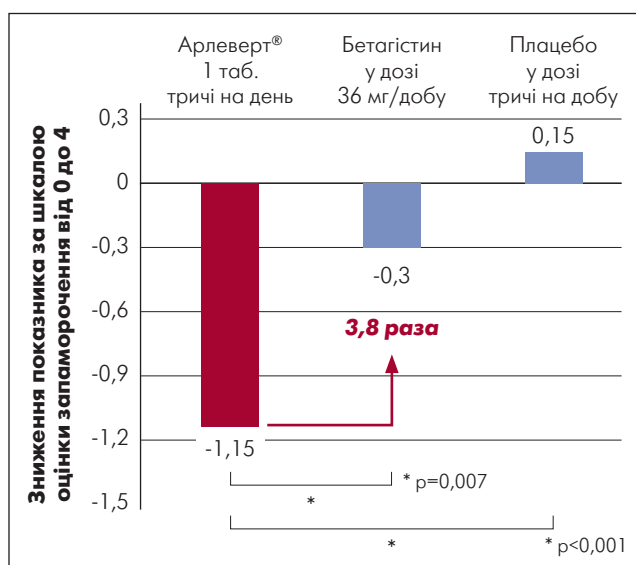


Рисунок. Ефективність терапії препаратом Арлеверт® порівняно з бетагістином та плацебо у пацієнтів із запамороченням

Адаптовано за V. Otto et al. (2008)

Підготувала Олена Коробка



# Постінсультний емоціоналізм: патофізіологія, оцінка й лікування

**Емоціоналізм після інсульту (ЕПІ) – поширений психоемоційний розлад, який характеризується утрудненим контролем над власними емоціями та проявляється повторюваними епізодами плачу чи сміху. ЕПІ відзначається у кожного п'ятого хворого через шість місяців після інсульту. Попри вельми високу поширеність, ЕПІ залишається недостатньо вивченим. Наукова література щодо ЕПІ є обмеженою, особливо порівняно з іншими частими неврологічними станами, такими як афазія та зорове ігнорування. N.M. Broomfield et al. у статті «Post-stroke emotionalism: Diagnosis, pathophysiology, and treatment» (International Journal of Stroke, 2024; Vol. 19 (8): 857-866) виконали описовий огляд, що включає наявні дані про ЕПІ, поширеність, нейробіологію, предиктори та провокувальні фактори, а також оцінку й лікування. Автори сподіваються, що ці відомості будуть корисними для застосування у клінічній практиці та майбутніх дослідженнях.**

## Визначення

Емоціоналізм є розладом неврологічного походження, але має вторинні наслідки, пов'язані з порушеннями психіки та поведінки, що включають тривожність, пов'язаний із подіями стрес, соціальне уникнення та відсутність впевненості у собі (McAleese et al., 2021; Broomfield et al., 2022). Емоціоналізм відрізняється від депресії, але для обох станів плач є центральним компонентом (Tang et al., 2004; Wortzel et al., 2008). Емоціоналізм може виникати на тлі хвороби Альцгеймера, судинної деменції, хвороби моторних нейронів, черепно-мозкових травм, розсіяного склерозу, інсульту тощо (Fitzgerald et al., 2023).

Окрім емоціоналізму, в літературі зустрічається багато термінів, якими називають схожі за проявами стани, наприклад: псевдобульбарний афект, патологічний сміх або плач, емоційне «нетримання», розлад мимовільної емоційної експресії та емоційна лабільність (Ahmed, Simmons, 2013). А. Carota та P. Calabrese (2013) пропонують концептуалізувати емоційну лабільність та патологічний сміх або плач / псевдобульбарний афект як два стани, розташовані на «континуумі» емоціоналізму. Науковці стверджують, що ці прояви можуть мати різні, але взаємопов'язані нейронні мережі, хоча підтверджувальних доказів недостатньо. Попри те, що дані стани мають неврологічну етіологію та можуть бути неспровокованими, деякі епізоди емоціоналізму, ймовірно, викликані емоційними стимулами (Fitzgerald et al., 2022). Категоризація підтипів емоціоналізму на основі емоційної значущості тригерів людини є правдоподібною, але ще систематично не дослідженою. Також невідомо, де на гіпотетичному «континуумі» емоціоналізму розташований неконтрольований сміх. Взаємодія неврологічних і психічних аспектів також може ускладнити диференційну діагностику ЕПІ й депресії.

Відповідно, необхідне проведення ретельного скринінгу з урахуванням діагностичних критеріїв і психологічних моделей. Діагностичні критерії емоціоналізму, особливо після інсульту, були вперше описані A. House et al. (1989) як епізоди неконтрольованого плачу тривалістю від кількох секунд до хвилин, які виникають щотижня або частіше, раптово із незначним попередженням або без нього та відрізняються від тих, що були до інсульту.

За визначенням J.S. Kim та S. Choi-Kwon (2000), емоціоналізм передбачає надмірний/недоречний сміх чи плач (або обидва) порівняно із преморбідним станом, що проявляється щонайменше двома епізодами за словами пацієнта або його родича. При цьому недоречний сміх чи плач означає той, що виникає під час розмови, зустрічі з кимось або перегляду телевізора, коли тема не є веселою чи сумною для інших людей. Зростаючий консенсус щодо ЕПІ та зіставлення діагностичних критеріїв дозволили розробити опитувальник для оцінки емоціоналізму, пов'язаного з епізодами сльозливості, після перенесеного інсульту (TEARS-Q) (таблиця) (Broomfield et al., 2021). Проте у ширшій неврологічній сфері досі залишаються різноманітні термінологія та діагностична невизначеність щодо ознак психічного здоров'я і ролі емоційно значущих тригерів.

## Поширеність

У більшості досліджень для діагностики ЕПІ використовуються критерії House або Kim. Результати об'єднаного аналізу систематичного огляду та лонгitudинального когортного дослідження свідчать про те, що ЕПІ впливає приблизно на 1 із 5 осіб, які перенесли інсульт, упродовж шести місяців після епізоду та принаймні на 1 із 8 – протягом 12 місяців (Broomfield et al., 2022).

Підтипи «лише сміх» та «плач і сміх» після інсульту зустрічаються рідше, ніж «лише плач» (Gillespie et al., 2016). За даними когортного дослідження, присвяченого вивченню емоціоналізму після нещодавнього інсульту (TEARS), у 84% учасників з ЕПІ відзначався лише плач, в 11% – лише сміх та у 5% – плач і сміх (Broomfield et al., 2022). У попередніх випробуваннях спостерігалася схожа картина (Calvert et al., 1998). Однак у більшості досліджень диференціюванню ЕПІ за підтипами не приділяється значна увага, тож їх неврологічна етіологія залишається неясною (Carota, Calabrese, 2013).

Тому на думку N.M. Broomfield et al. (2024), необхідні епідеміологічні дослідження із точнішим визначенням ЕПІ, включно із підтипами, та тривалішим періодом спостереження після інсульту. За наявності консенсусу щодо оцінки та діагностування на тлі регулярного надання медичної допомоги при інсульті

Таблиця. Опитувальник для оцінки емоціоналізму, пов'язаного з епізодами сльозливості, після нещодавнього перенесеного інсульту (TEARS-Q)

|   |  |
|---|--|
| Інсульт здатний спричинити зміни емоційної експресії, що, зокрема, може проявлятися епізодами плачу. Прочитайте уважно наведені нижче твердження та обведіть одну відповідь, яка відповідає вашому стану за останні два тижні |  |
| 1. За останні два тижні я став(-ла) дещо плаксивим(-ою), ніж до інсульту  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 2. За останні два тижні я насправді плавав(-ла) більше, ніж до інсульту<br>* Якщо ви надали відповідь «не погоджуюся» або «категорично не погоджуюся» на пункти 1 і 2, припиніть тест   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 3. Я починаю плакати раптово, лише за кілька секунд або без попередження  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 4. Я починаю плакати, коли я цього не очікую  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 5. Я починаю плакати, навіть якщо мені в цей момент не сумно  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 6. Коли я починаю плакати, то не можу це контролювати чи зупинити   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 7. Я плачу в ситуаціях, у яких до інсульту не плавав(-ла)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| 8. Я плачу в ситуаціях, у яких до інсульту не плавав(-ла), принаймні раз на тиждень або частіше   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повністю погоджуюся</li> <li>• Погоджуюся</li> <li>• Не впевнений(-на)</li> <li>• Не погоджуюся</li> <li>• Категорично не погоджуюся</li> </ul> |
| Примітка: Оригінальну версію опитувальника TEARS-Q можна знайти за посиланням <a href="http://www.expresslicensing.uea.ac.uk">www.expresslicensing.uea.ac.uk</a> .  |  |

Адаптовано за N.M. Broomfield et al. (2021)

в перспективі вдасться зібрати достатню кількість даних щодо ЕПІ. Це допоможе значно покращити розуміння точної поширеності та траєкторії ЕПІ з часом (Allida et al., 2022).

## Нейробіологія

S.A.K Wilson (1924) був першим, хто запропонував нейроанатомічну модель емоціоналізму. З урахуванням ієрархічного підходу до структури та функції мозку, він висунув гіпотезу про те, що мимовільна емоційна експресія, характерна для емоціоналізму, виникає через ураження інгібувальних шляхів у моторній ділянці лобової частки, які регулюють центри вираження емоцій нижчого рівня (сміх і плач) у верхній частині стовбура мозку.

Модель Wilson була основною для застосування доти, доки на тлі сучасних методів візуалізації стали з'являтися альтернативні теорії. J. Parvizi et al. (2001) проаналізували клінічні випадки й нейровізуалізаційні дані магнітно-резонансної томографії та висунули припущення, що емоціоналізм проявляється, коли ураження внаслідок інсульту порушують потік інформації між стовбуром мозку, моторною корою та мозочком. Науковці відзначають, що у неврологічно здорових людей мозочок модулює та регулює емоційні моторні реакції (плач і сміх) на основі інформації, отриманої від кори головного мозку, щодо конкретних когнітивних тригерів і соціального контексту. Таким чином, гучний сміх (моторна реакція) на жарт (когнітивний тригер) може виникати в одному соціальному контексті (наприклад, відпочивати вдома або проводити час із родиною), але не в іншому (як-то на роботі з колегами, що знаходяться на вищому щаблі кар'єрного зростання). Цю адаптивну емоційну реакцію приписують нормальному функціонуванню мозочка та пов'язаного із ним кортико-пункто-мозочкового шляху. За емоціоналізму ураження може порушити зв'язок між моторною корою, мостом і мозочком. Таким чином, мозочок здатний ініціювати неконтрольований плач або сміх, що не є пропорційним, не модульований соціальним контекстом або виникає за відсутності тригера (Parvizi et al., 2001).

Згідно із моделлю Parvizi, встановлено зв'язок емоціоналізму з інсультами, які порушують кіркові (фронтальну, моторну, скроневу кору) й низхідні підкіркові (стовбур мозку, мозочок) місця контакту нейронів та ланцюги. Фронтостріарна нейронна мережа також, імовірно, асоційована із патофізіологією ЕПІ. Зокрема, певну роль може відігравати порушення серотонінергічної нейротрансмісії (Wang et al., 2016; Alkhasli et al., 2019). Серотонін є гальмівним нейромедіатором, який бере участь у регуляції настрою та виробляється виключно в ядрах шва стовбура мозку, що пов'язані з ЕПІ.

До нейроанатомії ЕПІ залучені кілька серотонінергічних проєкційних зон, пов'язаних із кірково-підкірковими ділянками мозку (як-то мозочок, смугасте тіло, лобова та моторна кора). Тож дифузну нейроанатомічну картину ЕПІ можна зрозуміти з точки зору вироблення та модуляції серотоніну. За результатами генетичних та візуалізаційних досліджень, серотонін має зв'язок з ЕПІ (Murai et al., 2003; Ko et al., 2018). Своєю чергою селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які обмежують виключно захоплення серотоніну в синапсі, сприяють стабілізації ЕПІ у деяких пацієнтів (Choi et al., 2013; Choi-Kwon et al., 2006). Хоча необхідні високоякісні клінічні випробування для отримання даних щодо ефективності й безпеки препаратів даної групи (Allida et al., 2022).

Таким чином, формується комбінована неврологічна модель ЕПІ. Відповідно до неї, пошкодження певних зон мозку, функціонально пов'язаних зі специфічними процесами експресії або регуляції емоцій, порушення структурних шляхів та асоційовані з цим вироблення й модуляція серотоніну можуть окремо чи разом призводити до виникнення проявів емоціоналізму.

Продовження на наст. стор.



Початок на попередній стор.

Оцінка

Систематична та надійна клінічна оцінка емоціоналізму залишається складним завданням. Дотепер психометричні показники емоціоналізму використовувалися у клінічній практиці та дослідженнях, але вони були загальними для всіх неврологічних станів. Своєю чергою інструменту, розробленого та валідованого спеціально для популяції осіб, які перенесли інсульт, не було (Moore et al., 1997).

У кокранівському огляді, присвяченому фармацевтичним втручанням при ЕПІ, автори закликали розробити стандартизований метод діагностування емоціоналізму та визначення тяжкості симптомів і змін із часом на основі чіткого визначення ЕПІ. Для оцінки емоціоналізму після нещодавно перенесеного інсульту були розроблені опитувальник TEARS-Q (див. таблицю) і напівструктуроване діагностичне інтерв'ю на основі діагностичних критеріїв House (Broomfield et al., 2021, 2022). На сьогодні діагностичні критерії A. House et al. (1989) і J.S. Kim та S. Choi-Kwon (2000) залишаються найбільш зрозумілими для застосування в рутинній практиці.

Психометрична оцінка показує, що TEARS-Q, імовірно, є надійним і діагностично точним інструментом при отриманні загального бала  $\geq 2$ , що дозволяє виявити ЕПІ із 87% чутливістю та 90% специфічністю. За допомогою TEARS-Q можна буде як стандартизувати показники результатів у дослідженнях, так і допомогти клініцистам в оцінюванні емоціоналізму на практиці, включно із швидким скринінгом (Broomfield et al., 2021). TEARS-Q складається із восьми запитань, оцінених за 5-бальною шкалою типу Лайкерта. Негативні відповіді на перші два запитання вказують на відсутність ЕПІ, після чого опитування можна припинити. Наразі триває валідація версії для інформантів (TEARS-QI).

Формулювання на основі чинників залежно від клінічної картини

На додаток до описаної вище оцінки ЕПІ, N.M. Broomfield et al. (2024) поділилися міркуваннями, які допоможуть розробити чітке формулювання ЕПІ на основі підходу 5Ps (Weerasekera, 1993; Macneil et al., 2012). 5Ps – це презентувальні (presenting), зумовлювальні (predisposing), провокувальні (precipitating), підтримувальні (perpetuating) та протективні (protective) чинники, що пов'язані з клінічною картиною. На рисунку відображено ці фактори та їх гіпотетичний вплив на розвиток емоціоналізму.

Презентувальні (presenting)

Ці фактори визначаються як симптоми емоціоналізму та вторинний психологічний дистрес. Пацієнти, які страждають на ЕПІ, мають вищий ризик вторинних психічних порушень, що включають депресію, тривожність, пов'язаний із подіями стрес, соціальне уникнення та відсутність впевненості в собі (McAleese et al., 2021).

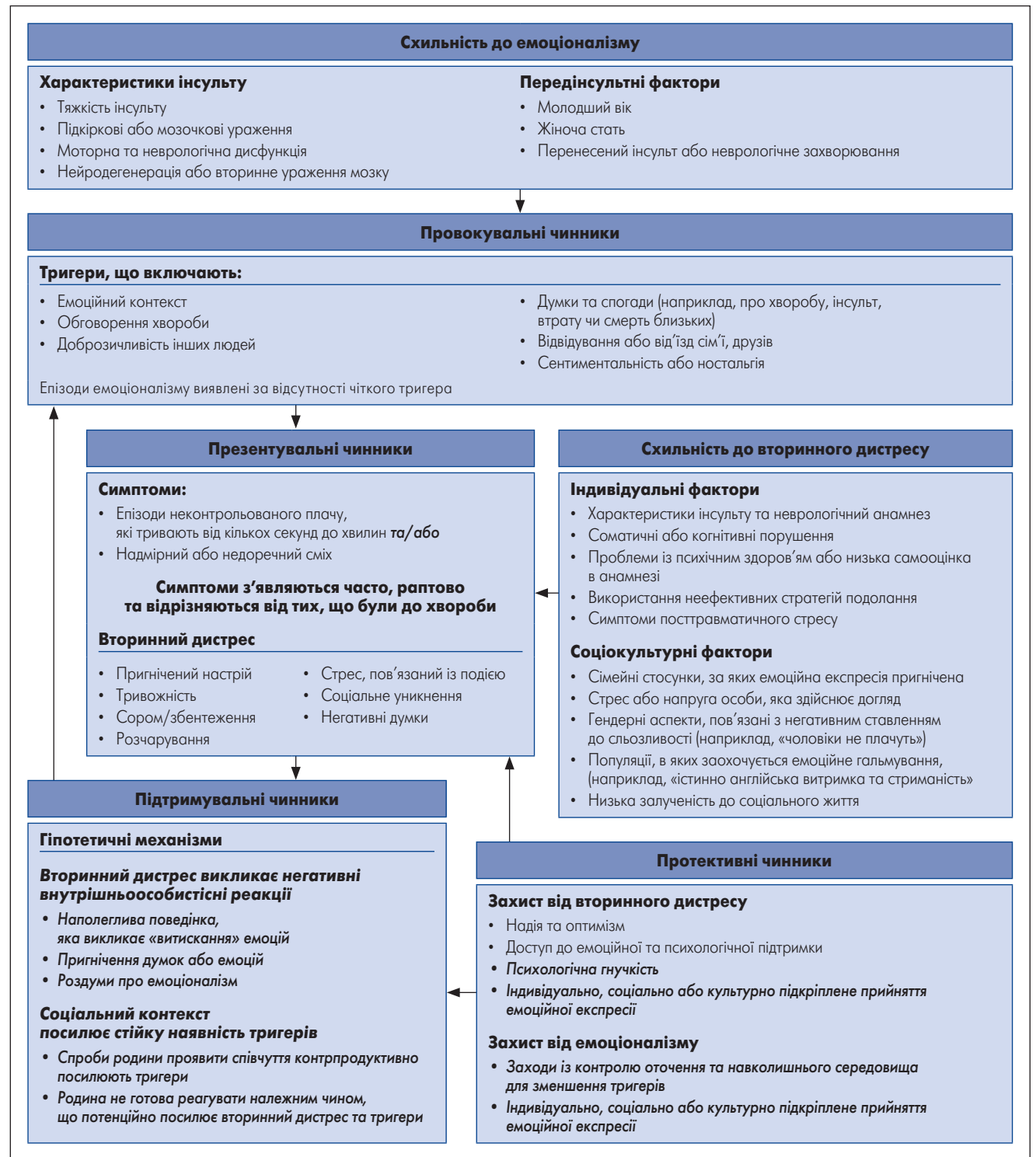
Зумовлювальні (predisposing)

Це фактори ризику як самого ЕПІ, так і вторинного психологічного дистресу. До чинників, що сприяють емоціоналізму, належать жіноча стать, молодший вік і неврологічні захворювання в анамнезі (Tang et al., 2004). Характеристики інсульту, що були визначені як фактори ризику розвитку емоціоналізму, включають тяжкість інсульту, підкіркові або мозочкові ураження та моторні порушення (Wang et al., 2016). Ці чинники можуть бути статичними, як-от стать, або динамічними, як-от наявність нейродегенерації (Ahmed, Simmons, 2013).

Фактори ризику вторинного дистресу охоплюють біологічну, психічну та соціальну сфери. До них належать (Chun et al., 2022; Zhan, Kong, 2023):

- характеристики інсульту;
- нейробиологічні зміни;
- фізична недієздатність;
- когнітивні порушення;
- проблеми психічного характеру й низька самооцінка в анамнезі;
- симптоми посттравматичного стресу, пов'язані або не пов'язані з інсультом;
- низька соціальна підтримка;
- стрес доглядальника.

Когнітивні порушення, такі як виконавча дисфункція, є важливими чинниками, що вказують на проблеми із психічним здоров'ям після інсульту. Культурні фактори



Примітка: Курсивом виділені гіпотетичні фактори, які не є прямими доказами, але теоретично можливі. Всі інші чинники підкріплені первинними доказами принаймні з одного джерела.

Рисунок. Причини та розвиток ЕПІ

Адаптовано за N.M. Broomfield et al. (2024)

також вважаються вразливими до вторинного дистресу. Хибна установка щодо прояву емоцій чоловіками на кшталт «чоловіки не плачуть» вивчалася в якісних дослідженнях ЕПІ (McAleese et al., 2021).

Провокувальні (precipitating)

Ці фактори визначаються як тригери епізодів ЕПІ. Внаслідок опитування пацієнтів з ЕПІ були виділені провокувальні тригери, зокрема емоційний контент на телебаченні, думки про захворювання або смерть від інсульту, обговорення чи спогади про хворобу, втрату або смерть близьких, відвідування або від'їзд сім'ї, а також доброзичливість інших людей. Хоча ці тригери були класифіковані на думки/почуття, пов'язані зі смутком і депресією, та сентиментальність, обговорення симптомів самого ЕПІ також було визначене як тригер (Fitzgerald et al., 2022).

Слід зауважити, що епізоди ЕПІ інколи виникають без будь-якого чіткого тригера, що пов'язано із концептуальною різницею між емоційною лабільністю та патологічним сміхом або плачем / псевдобульбарним афектом, що були описані вище (McAleese et al., 2021). Однак усвідомлення контекстуальних тригерів може бути корисним для пацієнтів і клініцистів при лікуванні ЕПІ.

Підтримувальні (perpetuating)

Ці чинники ЕПІ визначаються як механізми, за допомогою яких симптоми емоціоналізму або вторинного психологічного дистресу можуть підтримуватися або посилюватися. Наразі немає причинних доказів того, що симптоми емоціоналізму чи їх вторинні наслідки безпосередньо призводять до погіршення самого стану. Проте є гіпотетичні механізми, що описані нижче.

Одним із таких механізмів є фактори, які підтримують або посилюють наявність тригерів / провокувальних подій. Внутрішньоособистісні процеси та реакції людини можуть призвести до ненавмисного самозапуску епізодів ЕПІ. Якісні дослідження показали, що спроби пригнічення думок про теми, які викликають тривогу, можуть посилити їх та, відповідно, епізоди емоціоналізму (Wenzlaff, Wegner, 2000; Fitzgerald et al., 2022). Надмірні роздуми про свій емоціоналізм також можуть вплинути на початок епізодів ЕПІ.

Клініцисти мають враховувати соціальні фактори, які можуть підтримувати наявність тригерів, у кожному індивідуальному випадку. Наприклад, у дослідженні було виявлено, що спроби запобігти плаксивості пацієнта шляхом умовного збільшення уваги та взаємодії з ним ненавмисно підвищували емоціоналізм (Perotti et al., 2016). Крім того, неправильне сприйняття емоціоналізму як депресії інколи спонукає близьких реагувати співчутливо, що може лише посилити емоціоналізм. Проте варто зазначити, що хоча співчуття та симпатія вважаються тригерами емоціоналізму, таких проявів не обов'язково слід уникати, враховуючи їх важливу функцію у полегшенні психологічного дистресу після інсульту (Kruithof et al., 2013).

Іншим гіпотетичним механізмом є те, що поведінкові реакції на вторинний дистрес здатні призвести до погіршення факторів, які сприяють емоціоналізму. Негативний вплив пригніченого настрою на функціональні наслідки інсульту підтверджено наявними даними, а поведінкові фактори, такі як відмова від медичного втручання чи реабілітації, можуть підвищити ризик неврологічного погіршення (Ezema et al., 2019; Billinger et al., 2014). Це, своєю чергою, може погіршити прояви емоціоналізму.



Механізми, за допомогою яких вторинні психічні порушення зберігаються після того, як були викликані ЕПІ, вчені описали при вивченні когнітивно-поведінкових моделей постінсультної депресії та тривоги. Вони можуть включати посилення негативних або тривожних думок через поведінкове уникнення (Gracey et al., 2009).

### Протективні (protective)

Протективні фактори ЕПІ визначаються як психологічні складові й ті, що пов'язані з оточенням і навколишнім середовищем, які можуть бути вродженими або набутими. Якісні звіти вказують на важливість надії, оптимізму та підтримки з боку інших людей в усуненні ЕПІ.

Хоча було показано, що ці фактори допомагають пацієнтам краще справлятися з ЕПІ, даних щодо їх користі у зменшенні симптомів бракує. Враховуючи гіпотезу про роль пригнічення емоцій і роздумів у посиленні емоціоналізму, особи, які мають більшу психологічну та емоційну гнучкість, можуть бути захищені від серйозніших і триваліших епізодів ЕПІ (Ooi, Steverson, 2023).

### Терапевтичні втручання

Доказова база щодо лікування ЕПІ обмежена, адже йому приділялося недостатньо уваги. Так, у період із 2010 по 2022 рр. не було опубліковано нових досліджень лікарських засобів при ЕПІ (Allida et al., 2022; Hackett et al., 2010). N.M. Broomfield et al. (2024) представили узагальнені дані літератури про фармакологічні й нефармакологічні втручання в осіб з ЕПІ та рекомендації.

### Медикаментозне лікування

В останньому кокрівському огляді проаналізовано результати п'яти паралельних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), присвячених вивченню антидепресантів. В усіх роботах було зроблено висновок про низьку або помірну ефективність ліків щодо зменшення симптомів ЕПІ (Allida et al., 2022).

Гетерогенність у дослідженнях означала, що у науковців було мало можливостей для глибокого синтезу даних, який потребував індивідуального аналізу включених РКД. Окрім того, багато випробувань були недостатньо потужними та мали високу варіабельність вибірок (Choi-Kwon et al., 2006; Ezema et al., 2019). Хоча високий ризик систематичної похибки ставить під загрозу вибір препарату як основу для фармакотерапії ЕПІ, попередні докази ефективності антидепресантів у деяких хворих є переконливими й потребують подальшого дослідження (Allida et al., 2022). У цьому контексті нещодавно було розпочате випробування III фази EASE, в якому оцінюється ефективність сертраліну в дозі 50 мг/добу для лікування ЕПІ (NHR152423). Загальний розмір популяції більш ніж удвічі перевищує об'єднану вибірку всіх попередніх РКД.

### Немедикаментозне лікування

Не було проведено РКД або квазіекспериментальних досліджень, присвячених немедикаментозним втручанням при ЕПІ, тому їх ефективність невідома (Gillespie et al., 2020). Аналіз неконтрольованої серії випадків за участю осіб із синдромом замкненої людини виявив очевидне, але статистично не підтвержене

зменшення тривалості епізоду плачу унаслідок 6-тижневого інтенсивного тренування, що включало рухи уражених м'язів після його початку (Sacco et al., 2008). Нещодавно отримані дані свідчать, що в пацієнта після геморагічного інсульту дихальні техніки зменшували тривалість епізоду сльозливості (Perotti et al., 2016). Автори обох досліджень стверджують про потенціал подібних методів контрольованого відволікання, з іншого боку, вони можуть мати хибний, відволікаючий вплив на процес терапії.

Найбільш використовувани нині немедикаментозні методи за емоціоналізму були виявлені в межах двох нещодавніх досліджень. У першому автори вивчали методологію Delphi для досягнення експертного консенсусу щодо емоціоналізму, в другому проводилося онлайн-опитування клініцистів стосовно того, як вони бачать догляд за хворими на інсульт, Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS). Узагальнені результати показали, що навчання, упорядкування, підтвердження та продовження завдання, обговорення цілей, заспокоєння, відволікання та дихальні техніки виявилися найбільш ефективними й доступними (Ottaway et al., 2023; Gillespie et al., 2020).

Якісні дослідження засвідчили наявність різниці між людьми в тому, що вони вважають корисним щодо ЕПІ (McAleese et al., 2021; Fitzgerald et al., 2022). Для тих, хто реагує на ЕПІ самокритикою, важливі співчуття та підтримка з боку інших. Також висловлювалася протилежна думка, що прояви доброти чи співчуття є тригерами для ЕПІ і, відповідно, марними. Дехто повідомляв про успіх у спробах контролювати ЕПІ або уникати тригерів, тоді як інші наголошували на важливості прийняття свого стану. Це вказує на те, що індивідуальне психологічне формулювання відповідно до описаних вище процесів є необхідним для визначення ефективних втручань при ЕПІ. Якщо вторинні психічні наслідки та/або неадаптивні стратегії подолання ЕПІ призводять до додаткового тягаря симптомів, то перелічені методи, призначені для полегшення вторинного дистресу, також можуть бути дієвими для зменшення проявів ЕПІ. Однак це ще належить підтвердити.

### Рекомендації

Пацієнти мають бути поінформовані про обмежену доказову базу щодо терапії ЕПІ, а рішення про застосування ліків слід приймати разом із пацієнтом з урахуванням варіантів, які максимізують безпеку й мінімізують протипоказання та побічні ефекти. Хворому необхідно чітко повідомити підозрюваний діагноз ЕПІ, разом з інформуванням та впорядкуванням наданих відомостей (McAleese et al., 2021; Fitzgerald et al., 2022). Очевидна різниця у поглядах пацієнтів на те, які немедикаментозні стратегії є найкориснішими, свідчить про те, що вибір будь-якого втручання має базуватися на думці клініциста та побажаннях хворого, а не на загальній ефективності для всіх хворих.

Попри те, що користь психо- або когнітивно-поведінкової терапії при ЕПІ ще належить перевірити, ці підходи демонструють потенціал для допомоги особам із розладами настрою, вторинними щодо інсульту (Ottaway et al., 2023). Їх можна рекомендувати тим, у кого ЕПІ є основою порушення настрою. Ймовірно, результати немедикаментозного лікування ЕПІ

для кожної людини будуть різними. Однак чи варто прагнути до усунення основних неврологічних симптомів? Нефармакологічні втручання, спрямовані на полегшення вторинного дистресу та негативних психосоціальних наслідків, а не на усунення основних симптомів емоціоналізму, видаються більш оптимальним підходом. Взяття за теоретичну основу терапії прийняття та відповідальності (у межах когнітивно-поведінкової терапії) для покращення прийняття і контролю основних проявів ЕПІ (а не їх усунення) може виявитися ефективним, як було показано за постінсультної депресії та вивчається за хвороби моторних нейронів (Niu et al., 2022; Gould et al., 2022). У випадках, коли прояви емоціоналізму викликають фізичний дискомфорт, наприклад, сильні скорочення діафрагми під час епізодів сміху, втручання можуть бути спрямовані на усунення симптомів. Однак спроби передчасно припинити епізоди сльозливості бувають нав'язливими або марними, особливо якщо тригер є емоційно вираженим і відображає основний настрій.

Крім того, вторинний дистрес при ЕПІ буває викликаний небезпечним психологічним середовищем навколо пацієнта. Воно може включати стосунки в родині, коли за проявів емоціоналізму пацієнт не відчуває підтримки, або залякування в соціальних мережах. Тут акцент на зміні поведінки, аби вона відповідала потребам і очікуванням інших, викликає значні етичні проблеми.

Підхід до терапії емоціоналізму має бути індивідуальним, і лікареві варто утримуватися від будь-яких припущень щодо визначення успішного результату. Якщо метою є зменшення симптомів, наприклад, плаксивості (як прояву прихованих емоцій), можливо, слід застосовувати не глибоке дихання, а м'яку емоційну підтримку. Часто буває непросто визначити причину плаксивості, тож клініцисти повинні домовитися із пацієнтом, якому підходу вони віддадуть перевагу.

### Висновки

N.M. Broomfield et al. (2024) узагальнили сучасні дані щодо поширеності, нейробіології, формулювання, оцінки та терапії ЕПІ. Наразі існує нагальна потреба у досягненні міжнародного консенсусу стосовно термінології, концептуалізації та лікування ЕПІ, а також визначення пріоритетів для клінічних випробувань. Крім того, автори зазначили, що нині, на жаль, відсутні докази ефективних фармакологічних втручань при ЕПІ. Це має важливе значення, адже потенційно корисний підхід для однієї людини може погіршити клінічну картину в іншій. На додаток, науковці засвідчили потребу в проведенні всебічних досліджень, присвячених біопсихосоціальним процесам, пов'язаним із розвитком і коригуванням ЕПІ, та ймовірності збереження вторинного психологічного дистресу. Таким чином, незважаючи на відсутність чітких висновків на основі фактичних даних, які можна було б застосувати у клінічній практиці, N.M. Broomfield et al. (2024) пропонують низку гіпотез щодо нейробіології, механізмів ЕПІ тощо, які можуть задати напрям для майбутніх досліджень з метою кращого розуміння ЕПІ та визначення ефективних стратегій лікування.

Підготувала **Олена Коробка**



## Інформація

# Новини МОЗ

## Ціни на 100 найпопулярніших ліків будуть знижені на 30%

Українські фармацевтичні виробники підписали декларацію щодо зниження та стабілізації цін на лікарські засоби. Підписанти, серед іншого, погодилися знизити відпускні ціни на 100 найбільш популярних українських ліків на 30% вже із 1 березня. Також запропоновано заходи, які дозволять створити умови для подальшої стабілізації цін. Декларація є відкритою до підписання іншими учасниками ринку.

До 100 найпопулярніших ліків, тобто тих, які, за аналітичними даними, найчастіше купують українці, увійшли 20 позицій, що виробляє фармацевтична компанія «Дарниця», 17 позицій – «Фармак», 22 позиції – «Київський вітамінний завод», 5 позицій – «Кусум Фарм», 6 позицій – «Юрія-Фарм», 8 позицій – корпорація «Артеріум», 2 позиції – фармацевтична фабрика «Віола», 3 позиції – «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» та 10 позицій – «ІнтерХім».

Зокрема, у списку є ліки, які застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, антигістамінні, протизапальні та протиревматичні препарати, вітаміни та мікроелементи,

ліки для контролю артеріального тиску, противіразкові засоби, заспокійливі, очні краплі, назальні спреї тощо. Ціни будуть знижені з 1 березня 2025 р.

Рішення Ради національної безпеки і оборони України від 12 лютого 2024 р. «Про додаткові заходи щодо забезпечення доступності лікарських засобів для українців», що введено в дію Указом Президента України № 82/2025, містить чіткий покроковий план зниження та стабілізації цін на лікарські засоби. Зокрема, передбачене введення низки регуляцій для забезпечення прозорого ціноутворення та належної конкуренції на фармацевтичному ринку.

На виконання рішення Ради національної безпеки й оборони України нещодавно уряд вже врегулював націнки на лікарські засоби, заборонив практику маркетингових платежів та відновив перевірки Державної служби України із питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів у частині контролю за цінами в аптечних мережах. Відповідні зміни внесені до постанови Кабінету Міністрів України від 17 жовтня 2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби та медичні вироби».

За матеріалами [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)



# Роль цитиколіну в нейропротекції та нейрорепарації у пацієнтів з ішемічним інсультом

**Досягнення в лікуванні гострого інсульту завдяки тромболітичній терапії, ендovasкулярній тромбоекстракції та злагодженій роботі інсультних відділень значно покращили виживання і прогноз хворих. Однак застосування цих ефективних методів лікування обмежене невеликим відсотком пацієнтів через суворі критерії вибору, включно із характеристиками візуалізації та вузьким часовим вікном для початку лікування. Значна частка пацієнтів стають недієздатними через моторні та когнітивні порушення, із втратою незалежності у повсякденній діяльності. Це дало поштовх до проведення досліджень, спрямованих на виявлення засобів, що сприяють обмеженню ураженню головного мозку, зумовлених гострою ішемією (нейропротекції). Також науковці приділяють увагу стимулюванню відновлення, пластичності й нейрорегенеративних процесів, які доповнюють реабілітаційну терапію та підвищують можливість повернення хворих до нормального функціонування (нейрорепарації).**

## Ішемічний інсульт: цілі та методи терапії

За результатами Дослідження глобального тягаря захворювань (GBD), станом на 2021 р. інсульт був третьою за поширеністю причиною смерті (7,3 млн смертей; 10,7% загальної летальності) після ішемічної хвороби серця та COVID-19 і четвертою причиною настання інвалідності (Feigin et al., 2024). Імовірно, це пов'язано, зокрема, із судинними факторами ризику, як-то високий артеріальний тиск, куріння, вживання алкоголю та неправильне харчування (Salomon et al., 2013). На сьогодні існує лише два ефективних методи лікування інсульту, що базуються на доказах: терапія у спеціалізованому інсультному відділенні та тромболізис альтеплазою (рекомбінантним тканинним активатором плазміногену, tPA).

Ішемічний інсульт — це динамічний процес, за якого чим довше зберігається артеріальна оклюзія, тим більшим стає розмір інфаркту і тим вищим є ризик постперфузійної кровотечі. Метою лікування ішемічного інсульту є повторне відкриття оклюзованої артерії. Єдиним підходом, який продемонстрував здатність зупинити динамічний процес, запущений оклюзією судини, є tPA, який у п'ять разів збільшує ймовірність ранньої реканалізації (впродовж перших 6 год), що сприяє зменшенню розміру інфаркту із кращим неврологічним і функціональним результатом для пацієнта (Molina et al., 2001). Внутрішньовенний фібриноліз можна безпечно проводити протягом перших 4,5 год після початку інсульту та навіть через 6 год від розвитку артеріальної оклюзії, у разі наявності ділянчи тканини, яку потенційно можна врятувати (ішемічної напівтіні) (Nascke et al., 2008). У цих пізніх випадках результати фібринолітичної терапії подібні до таких ранньої артеріальної реканалізації (Ribo et al., 2006).

Внутрішньовенний тромболізис можна підсилити лікуванням із застосуванням ультразвуку або соно-тромболізісу, а також ультразвуку з газоподібними мікросферами (Alexandrov et al., 2004; Molina et al., 2006). Окрім того, артеріальної реканалізації за гострого інсульту може бути досягнуто за допомогою інтервенційного невроаскулярного лікування, що включає внутрішньовенне (в/в) введення тромболітика + внутрішньоартеріальне відновлення у хворих, резистентних до в/в введення tPA (Mazighi et al., 2009). У пацієнтів із гострим інсультом, коли tPA протипоказаний, інші терапевтичні втручання передбачають використання первинного внутрішньоартеріального тромболізісу та/або механічної тромбектомії (Smith et al., 2008).

Однак реканалізація лише частково контролює біохімічні та молекулярні події, викликані церебральною ішемією, що вказує на необхідність контролю інших факторів (Castillo et al., 2002; Ginsberg, 2009). Серед них колатеральний кровотік, температура тіла, гіперлікемія і колювання артеріального тиску (Alvarez-Sabin et al., 2004; Ribo et al., 2007). На додаток до цього має бути забезпечений достатній захист ішемізованого мозку (нейропротекція) разом із посиленням відновлення пошкодженого мозку (нейрорепарація). З огляду на це постає необхідність у пошуку ефективних та безпечних нейропротекторних препаратів для поліпшення результатів в осіб із гострим інсультом.

## Ішемічна нейропротекція

Розробка нейропротективних методик є одним із пріоритетних терапевтичних підходів досліджень. Ішемічна нейропротекція (захист мозку) — комплекс заходів, спрямованих на переривання або уповільнення

шкідливих біохімічних і молекулярних процесів. Якщо їх не контролювати, зрештою вони призводять до незворотного ішемічного пошкодження (Ginsberg, 2009). Завданням нейропротектора є обмеження пошкодження мозку, викликаного ішемією.

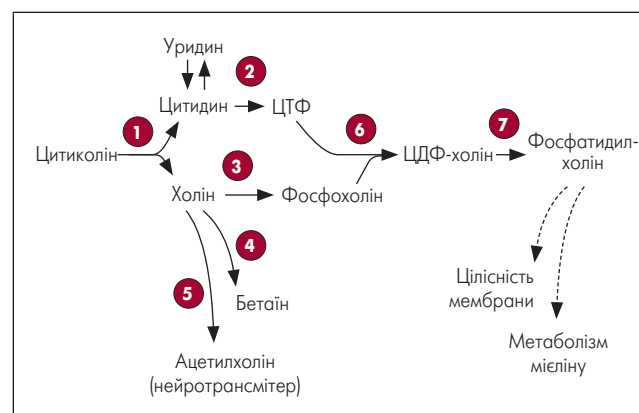
Патогенний каскад інсульту включає дві основні фази. Перша фаза характеризується гострим пошкодженням і втратою нейрональних клітин, зумовленими ішемією, протягом хвилин, годин і днів. Друга фаза включає нейродегенеративні процеси, що відбуваються через кілька днів, тижнів і навіть місяців після ішемічної події. Модуляція цих фаз може призвести до гострої нейропротекції, а також до тривалої нейрорегенерації.

Експериментальні дослідження продемонстрували складність патофізіології інсульту, що включає:

1. Механізми ексайтотоксичності (Sahota et al., 2013).
2. Пошкодження від оксидативного стресу (Flores et al., 2013; Ribo et al., 2010).
3. Шляхи запалення (Massot et al., 2011; Montaner et al., 2011).
4. Іонний дисбаланс, апоптоз і ангиогенез (Massot et al., 2011; Montaner et al., 2003).

Цитиколін сприяє біосинтезу структурних фосфоліпідів у клітинних мембранах нейронів (особливо фосфатидилхоліну), посилює метаболізм у мозку (шляхом підвищення рівня сиртуїну-1 — гістондеацетилази класу III) і збільшує вміст норадреналіну та дофаміну в ЦНС (Jasielski et al., 2020; Secades, 2016). Він також зумовлює підвищення рівня серотоніну, одночасно зменшуючи вміст глутамату. Разом ці ефекти сприяють нейропротекції при гіпоксії. Крім того, цитиколін відновлює активність мітохондріальної АТФази та мембранної  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, стримує активацію фосфоліпази A2, тим самим блокує нейрозапалення, викликане ішемією та продукуванням активних форм кисню, і прискорює реабсорбцію набряку мозку. Основні метаболічні шляхи цитиколіну відображені на рисунку.

За даними P. Sahota та S. Savitz (2011), з-поміж багатобіччю втручань, які забезпечують невідкладну нейропротекцію та перевірені у великих клінічних дослідженнях, — гіпотермія, застосування сульфату магнію, цитиколіну та альбуміну. Найперспективніші методи



Примітки: Гідроліз і дефосфорильовання цитиколіну відбуваються у крові з утворенням холіну та цитидину (в людини перетворюються на уридин), які надходять у мозок (1). У головному мозку цитидин активується шляхом фосфорильовання до цитидинтрифосфату (ЦТФ) (2). Холін, який одночасно потрапляє в мозок, проходить три основних шляхи: активацію шляхом фосфорильовання до фосфохоліну (3), перетворення на бетаїн (триметилгіліцин) (4) і перетворення на ацетилхолін (нейромедіатор) (5). ЦТФ і фосфохолін знову з'єднуються, утворюючи ЦДФ-холін (6), який використовується для синтезу фосфатидилхоліну, а він, своєю чергою, для підтримки цілісності мембрани та метаболізму мієліну (7).

**Рисунок. Основні метаболічні шляхи цитиколіну після приймання всередину**

Адаптовано за M. Swiatkiewicz, P. Grieb (2023)

лікування, що прискорюють нейровідновлення у підгострій фазі інсульту, включають гранулоцитарний колоніє-стимулювальний фактор, цитиколін і клітинну терапію (Navarro-Sobrino et al., 2009). Із зазначених вище препаратів і методів лише цитиколін чинить нейропротекторну дію та сприяє посиленню відновленню нервової системи за відсутності побічних ефектів (Secades, 2002).

## Нейропротектор цитиколін

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін, або ЦДФ-холін) є природною ендogenous сполукою та первинно визначений як ключовий посередник у біосинтезі фосфатидилхоліну (Kennedy, 1956). Цитиколін складається із двох основних молекул, цитидину та холіну, які беруть участь у метаболізмі мієліну та є попередниками фосфоліпідів клітинних мембран. Фосфоліпіди є основними складовими клітин, яким притаманна висока швидкість обміну, що потребує постійного синтезу цих сполук для забезпечення адекватної функції клітинних мембран. Пошкодження останніх та порушення метаболізму фосфоліпідів — один із ключових компонентів церебральної ішемії. Виявляється, що важливим компонентом нейропротекторної здатності цитиколіну є його здатність покращувати синтез фосфатидилхоліну в ушкодженому мозку (Adibhatla, Hatcher, 2002; Garcia-Cobos et al., 2010).

У межах багатьох досліджень вивчали захисну дію цитиколіну на експериментальних моделях інсульту (Secades, 2002; Bustamante et al., 2012). Виявлено, що цитиколін зменшує об'єм інфаркту та набряк мозку із покращенням неврологічного дефіциту як за монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, включно з tPA та німодипіном (Sobrado et al., 2003). За даними великого метааналізу експериментальних досліджень цитиколіну при ішемічному інсульті вчені дійшли висновку, що цитиколін зменшує об'єм інфаркту на 27,8% (19,9–35,6%;  $p < 0,001$ ) (Bustamante et al., 2012). Також є докази, що ефект цитиколіну є дозозалежним, завдяки чому його застосування у високих дозах сприяє суттєвішому зменшенню пошкодження мозку порівняно із нижчими дозами.

Цитиколін проявляє терапевтичну дію на кількох етапах ішемічного каскаду за гострого ішемічного інсульту. По-перше, він стабілізує клітинні мембрани шляхом збільшення синтезу фосфатидилхоліну та сфінгомієліну й інгібування вивільнення вільних жирних кислот (Secades, 2002; Adibhatla et al., 2001). Захищаючи мембрани, цитиколін пригнічує вивільнення глутамату під час ішемії. В експериментальній моделі ішемії лікування цитиколіном знижувало рівень глутамату та зменшувало розмір інсульту (Hurtado et al., 2005).

Як відомо, каспаза активується під час інсульту (Rosell et al., 2008). Було показано, що цитиколін зменшує вивільнення шкідливих продуктів активації каспази, що інгібує апоптоз, на експериментальних моделях ішемії мозку (Krupinski et al., 2002; Montaner et al., 2003). Цитиколін сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків, ацетилхоліну та інших нейромедіаторів і зменшує утворення вільних радикалів (Weiss, 1995; Hurtado et al., 2007). Таким чином, цитиколін одночасно пригнічує різні етапи ішемічного каскаду, захищаючи пошкоджену тканину від ранніх і відстрочених механізмів, відповідальних за ішемічне ураження мозку.

Цитиколін може полегшити відновлення шляхом підвищення нейропластичності, при цьому відбувається (Hurtado et al., 2007; Garcia-Cobos et al., 2010):

- зменшення неврологічного дефіциту;
- підвищення поведінкових показників;
- поліпшення виконання завдань та навчання;
- покращення пам'яті.

## Клінічний досвід застосування цитиколіну в пацієнтів з інсультом

У численних рандомізованих клінічних випробуваннях застосування цитиколіну при інсульті повідомлялося про його ефективність у ранньому періоді після ішемії, підтверджену покращенням рівня свідомості та показником за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) (Tazaki et al., 1988).



Також у низці досліджень було продемонстровано позитивний ефект цитиколіну під час гострої та підгострої фаз ішемічного інсульту (Davalos, Secades, 2011). Наприклад, дослідження ЕССО 2000 включало 90 пацієнтів, яким провели дифузійну магнітно-резонансну томографію (МРТ) до початку лікування та другу процедуру із послідовностями T2 через 12 тижнів. Хворі, що отримували 2 г/добу цитиколіну перорально, мали початковий об'єм ураження 62 мл, який через шість тижнів зменшився до 17 мл порівняно із контрольною групою (Wagach, 2000). Окрім того, 70% осіб із клінічним поліпшенням за показником >7 балів відповідно до шкали тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (NIHSS), мали менший розмір порівняно із 42% пацієнтів без клінічного покращення.

А. Davalos et al. (2002) виконали аналіз об'єднаних даних, щоб визначити вплив цитиколіну на неврологічне та функціональне відновлення через три місяці після помірної й тяжкого інсульту порівняно із плацебо. Основним результатом був ступінь неврологічного та функціонального відновлення, представлений глобальною оцінкою за шкалою NIHSS  $\leq 1$  бала, індексом Бартела  $\geq 95\%$  та показником за mRS  $\leq 1$  бала. Науковці розглянули всі рандомізовані подвійні сліпі паралельні плацебо-контрольовані дослідження, проведені за участю осіб з ішемічним інсультом, які застосовували цитиколін перорально або плацебо протягом перших 24 год після появи симптомів і впродовж шести тижнів. Отримані результати показали, що у пацієнтів із помірним або тяжким ішемічним інсультом ( $\geq 8$  балів за NIHSS), які приймали цитиколін, спостерігалось статистично значуще збільшення (на 33%) імовірності досягнення повного одужання через 12 тижнів. Окрім того, було продемонстровано, що цитиколін є безпечним препаратом (Davalos et al., 2002).

Метааналіз 10 контрольованих клінічних досліджень, проведений J.L. Saver et al. (2008), був присвячений застосуванню цитиколіну в 2279 пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом. Учасники були розподілені таким чином: з ішемічним інсультом – 1278 осіб (1171 на цитиколіні та у 892 контрольній групі), із геморагічним інсультом – 215 осіб (107 на цитиколіні та 109 у контрольній групі). У хворих, які отримували цитиколін, мало місце значне зниження інвалідності або частоти смерті під час подальшого спостереження порівняно із плацебо (67,5 vs 57%;  $p < 0,001$ ). Аналіз безпеки не показав різниці щодо побічних ефектів на тлі лікування порівняно із плацебо.

### Цитиколін при геморагічному інсульті

У пілотному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність та безпеку цитиколіну в пацієнтів віком 40–85 років із гострим геморагічним інсультом. У включених хворих стався первинний гемісферний супратенторіальний крововилив протягом менш ніж 6 год еволюції. Пацієнти отримували плацебо або цитиколін у дозі 1 г що 12 год в/в протягом першого тижня, а потім перорально. За отриманими результатами, 6,7% пацієнтів групи плацебо досягли незалежності у повсякденній активності (0–2 бали за mRS) через 12 тижнів порівняно із 27,8% хворих, які отримували цитиколін. Аналіз безпеки не показав різниці при порівнянні з плацебо із точки зору побічних ефектів, смертності або припинення дослідження. Таким чином, цитиколін є ефективним і безпечним фармакологічним препаратом для пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом і може використовуватися за гострого інсульту навіть до отримання зображень для відокремлення ішемічного від геморагічного інсульту (Secades et al., 2006).

### Нейрорепація мозку

Спонтанне функціональне відновлення відбувається природним шляхом після інсульту як у людей, так і у тварин. Зазвичай воно неповне та є результатом реверсії діашизу, активації клітинного генезису, механізмів відновлення, зміни властивостей наявних нейронних шляхів і стимуляції пластичності нейронів, що приводить до утворення нових нейронних зв'язків (Cramer, 2008; Marti-Fabregas et al., 2010).

Низка наявних доказів свідчить, що в осіб з ішемічним інсультом неврологічне відновлення відбувається протягом трьох місяців, оскільки це звичайний час для оцінки остаточного результату в дослідженнях нейропротекції (Haacke et al., 2006; Xie et al., 2006). Однак J. Alvarez-Sabin et al. (2016) довели, що тривале лікування цитиколіном покращує когнітивний статус пацієнтів

з інсультом та пов'язане із кращою якістю життя через два роки терапії. Необхідно зауважити, що відновлення можливе лише тоді, коли відбувається нейрорепація, що включає не тільки репарацію пошкоджених нейронів, але й посилення ангиогенезу і пластичності мозку (нейрональної та синаптичної) (Ergul et al., 2012).

Мозок дорослої людини має здатність зазнавати фізіологічних та анатомічних модифікацій, що зумовлюють рухове та когнітивне відновлення (Cramer, 2010). Церебральна ішемія запускає одночасно нейрогенез і ангиогенез – два тісно взаємопов'язані процеси, які посилюють відновлення нервової системи.

Існують докази того, що в мозку дорослої людини після інсульту відбувається нейрогенез. Ендогенні нейронні стовбурові клітини-попередники зазвичай наявні у нормальному мозку і зберігають здатність виробляти нові нейрони та гліальні клітини впродовж дорослого життя. Нервові стовбурові клітини-попередники, здатні продукувати нейробласти у мозку дорослої людини, розташовані в субвентрикулярній зоні бічного шлуночка і зубчастій звивині гіпокампу. У фізіологічних умовах нейробласти субвентрикулярної зони мігрують до нюхової цибулини, де перетворюються на нейрони. У відповідь на ішемію мозку дорослі нейронні клітини-попередники проліферують в іпсилатеральній субвентрикулярній зоні та мігрують до зони, що оточує інфаркт, де вони дозрівають у дорослі нейрони, які можуть стати частиною функціональних нейронних кіл (Arvidsson et al., 2002).

Нейропатологічні дослідження показали збільшення клітинної проліферації та нейробластів у субвентрикулярній зоні в пацієнтів, які померли незабаром після гострого ішемічного інсульту (Arvidsson et al., 2002). Однак багато новоутворених незрілих нейронів і нейронних клітин гинуть та ніколи не інтегруються у функціональні нейронні ланцюги. Із цієї причини важливо розробити нові клітинні та фармакологічні стратегії для збільшення нейрогенезу, що веде до функціональних нейронних ланцюгів.

Ангиогенез є одним з основних компонентів процесів постіктального нейроваскулярного ремоделювання (Ergul et al., 2012). Він забезпечує стимуляцію, необхідну для запуску й посилення репарації та відновлення ендогенних механізмів, що включає нейрогенез і синаптогенез, а також нейронну та синаптичну пластичність. Усі ці події залучені до тривалого процесу репарації та відновлення, який відбувається в мозку після гострих або хронічних ішемічних подій (Ekonomidou et al., 2012). Тому ангиогенез є одним із найперспективніших напрямків досліджень у галузі лікування інсульту (Cramer, 2010).

### Терапія нейровідновлення

Відновлювальна терапія застосовується для відновлення мозку. Тож її мета дещо відмінна від такої нейропротекції, спрямованої на обмеження гострої травми після інсульту. На сьогодні існують певні потенційно корисні втручання після інсульту, які використовують на додаток до традиційної фізіотерапії та реабілітаційного лікування. Встановлено, що нейро-м'язова електрична стимуляція покращує нервово-м'язову функцію та стимулює церебральну пластичність (Lindenberg et al., 2010).

Для прискорення відновлення після ішемічного інсульту разом з інструментальними методами використовується низка ліків. На додаток до нейропротекторних ефектів, цитиколін також має значний нейро-регенеративний потенціал, що може пояснити його довготривалу сприятливу дію у пацієнтів після інсульту.

В експериментальних випробуваннях на моделі інсульту із постійною оклюзією дистального відділу спинномозкової артерії лікування цитиколіном зменшувало апоптоз нейронів і сприяло ендогенному церебральному відновленню (Rosell et al., 2012). У дослідженні O. Hurtado et al. (2007) застосування цитиколіну через 24 год після оклюзії спинномозкової артерії у щурів викликало збільшення нейрональних синаптичних шипів із покращенням рухового та функціонального відновлення.

Ендотеліальні клітини-попередники (ЕКП) – це циркулювальні незрілі плюрипотенційні гемопоетичні клітини, здатні диференціюватися у зрілі ендотеліальні клітини, щоб допомогти у відновленні капілярів і судин у ділянках ішемії. ЕКП також зумовлюють вивільнення фактора росту та посилюють нейрогенез. Збільшення циркулювальних ЕКП після гострого ішемічного інсульту асоційоване із такими наслідками, як:

- сприятливий функціональний результат;
- зменшення розміру інфаркту;
- неврологічне поліпшення.

Було показано, що збільшення ЕКП у периферичній крові в пацієнтів із гострим інсультом покращує функціональне відновлення та зменшує розмір інсульту (Sobrinho et al., 2007). У проспективному дослідженні, яке включало 48 осіб із нелакунарним інсультом, застосування цитиколіну й одночасне лікування цитиколіном і rtPA незалежно корелювало із вищим зростанням рівня циркулювальних ЕКП протягом першого тижня при гострому ішемічному інсульті (Sobrinho et al., 2011). M. Gutierrez-Fernandez et al. (2011) на експериментальній моделі інсульту продемонстрували, що лікування CDP-холіном значно покращувало функціональне відновлення, асоційоване зі зменшенням об'єму ураження, меншою загибеллю клітин і зниженням експресії білка, пов'язаного з рецептором ліпопротеїнів низької щільності.

### Вплив цитиколіну на відновлення когнітивних функцій після інсульту

Когнітивні та поведінкові прояви часто спостерігаються у пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями й судинною деменцією. Когнітивний дефіцит має місце майже у половині тих, хто переніс інсульт (Barker-Collo et al., 2010). Ці порушення можуть бути важливішими детермінантами функціональних наслідків після інсульту, ніж фізична інвалідність (Alvarez-Sabin et al., 2011).

Більшість кінцевих точок, які оцінюються у клінічних випробуваннях, стосуються рухової функції, повсякденної діяльності та якості життя хворих. Тож багато пацієнтів із когнітивними або поведінковими проблемами виключаються із досліджень. Тому існує потреба у виявленні когнітивних і поведінкових проблем, що виникають унаслідок інсульту або «тихого» захворювання дрібних судин. Із наведених причин у міжнародних рекомендаціях йдеться про необхідність проводити рутинну когнітивну та поведінкову оцінку осіб з інсультом (Miller et al., 2010).

J. Alvarez-Sabin et al. (2013) вивчали ефективність і безпеку цитиколіну щодо когнітивних проявів у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Хворі, що отримували цитиколін, показали кращі результати під час подальшого спостереження щодо функцій уваги та орієнтації в часі через шість і 12 місяців. Окрім того, учасники, які приймали цитиколін, продемонстрували тенденцію до поліпшення функціонального результату через 6, 12 місяців та 2 роки. Отримані дані цього дослідження слугували основою до включення цитиколіну в канадську настанову щодо лікування інсульту 2019 р. ([www.heartandstroke.ca](http://www.heartandstroke.ca)) і рекомендації Великої Британії та Ірландії 2023 р. ([www.strokeguideline.org](http://www.strokeguideline.org)).

Таким чином, цитиколін, природна ендогенна сполука, являє собою ключовий посередник у біосинтезі фосфатидилхоліну. Довгострокове лікування цитиколіном є ефективним і безпечним, покращує когнітивні функції та прискорює функціональне відновлення пацієнтів після інсульту. Тривале застосування цитиколіну в оптимальних дозах добре переноситься і посилює ендогенні механізми нейрогенезу й нейрорепації, що сприяє фізичній терапії та реабілітації.

На фармацевтичному ринку України цитиколін представлений препаратом **Нейроксон®** у вигляді таблеток, розчину для перорального застосування і розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Галичфарм» та АТ «Київмедпрепарат», що входять до складу корпорації «Артеріум». Нейроксон® має доведену терапевтичну еквівалентність оригінальному цитиколіну та вже понад 10 років доступний на вітчизняному ринку. Терапевтичну еквівалентність за показниками ефективності препарату Нейроксон®, розчину для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення, в лікуванні гострого ішемічного інсульту було продемонстровано у дослідженні В.В. Ніконова та колег (2012). Автори також підтвердили дієвість розчину для перорального приймання Нейроксону в цієї категорії хворих (Ніконов та співавт., 2012). Своєю чергою еквівалентність таблетованої форми препарату Нейроксон® оригінальному цитиколіну щодо ефективності й безпеки в межах терапії гострого ішемічного інсульту було доведено у дослідженні В.В. Ніконова та колег (2013).



# Оновлені рекомендації щодо первинної профілактики інсульту

Початок на стор. 5

## Спадкові захворювання і схильність до інсультів

Роль спадковості в патогенезі інсульту все більше визнається. Найбільш дослідженими є стани із моногенним успадкуванням. До них належать хвороба Фабрі, CADASIL, спадкова геморагічна телеангіектазія та мутації колагену типу IV (COL4A1/2), дефіцит аденозиндезамінази-2, сімейні церебральні кавернозні мальформації тощо (Gragnaniello et al., 2021; Chassaing et al., 2005). Хоча кожне окреме генетичне захворювання є рідкісним, ризик інсульту за деяких із них може бути змінений за допомогою профілактичної терапії, а визначення діагнозу – допомогти в обговоренні прогнозу, обмеженні непотрібних обстежень та встановленні анамнезу патології. Низка факторів, зокрема рідкісність кожного окремого захворювання, ускладнюють проведення високоякісних досліджень щодо профілактики інсульту при генетичних синдромах зі схильністю до інсультів.

## Коагуляційні та запальні розлади

### Запалення при атеросклерозі

Відомо, що автоімунні й запальні стани, онкологічні захворювання та інфекції підвищують ризик первинного інсульту. Вважається, що це відбувається шляхом взаємопов'язаних механізмів, що включають, зокрема, гіперкоагуляцію, прискорені атеросклеротичні зміни, аномальну вазореактивність, ендотеліальну дисфункцію та активацію внутрішньосудинних лейкоцитів. Деякі захворювання, як-то псоріаз, ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак (СЧВ), ВІЛ/СНІД тощо, підвищують ризик розвитку АССЗ, тому їх важливо враховувати при визначенні оптимального контролю ліпідів. Однак специфічні методи лікування для зниження ризику інсульту в даній групі пацієнтів не встановлені.

Запалення відіграє ключову роль в атеросклеротичному процесі, й колхіцин є протизапальним препаратом, який був протестований у низці досліджень ССЗ (Hansson et al., 2005). У випробуванні COLCOT пацієнти із нещодавнім ІМ (у попередні 30 днів) і запланованою інтенсивною терапією статинами були рандомізовані до групи застосування колхіцину в низькій дозі (0,5 мг/добу) або плацебо. Застосування колхіцину асоціювалося зі значним зниженням частоти первинного кінцевого результату (СС-смерть, зупинка серця, ІМ, інсульт, стенокардія), що призводить до ревазуляризації та вторинного кінцевого результату (інсульту). Абсолютна різниця ризику після спостереження в середньому протягом 23 місяців становила 0,6% (Tardif et al., 2019).

### Автоімунні захворювання

Автоімунні захворювання супроводжуються запаленням, яке призводить до пошкодження судин і гіперкоагуляції, що підвищує ризик інсульту. Серед цих станів набуті та спадкові

гіперкоагуляційні стани (тромбофілії), ймовірно, є найпоширенішими та найкраще вивченими. Наявність антифосфоліпідних антитіл (АФАТ) найбільш переконливо асоційована з артеріальним тромбозом. Антифосфоліпідний синдром (АФС) характеризується наявністю венозного або артеріального тромбозу чи ускладнень, пов'язаних з вагітністю, у пацієток із АФАТ (Miyakis et al., 2006).

АФС може бути як первинним захворюванням, так і ускладненням таких автоімунних патологій, як СЧВ, РА, хвороба Шегрена, системна склеродермія. АФС характеризується стійкою (згідно із результатами тестувань з інтервалом у 12 тижнів) наявністю специфічних АФАТ та наявністю тромбозів судин. Вимірювання титрів АФАТ (антикардіоліпінних антитіл або антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну 1 і вовчакового антикоагулянту) використовується для визначення профілів АФАТ високого та низького ризику (Tektonidou et al., 2019).

Ефективність призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) по 75-100 мг/добу для первинної профілактики інсульту було вперше підтверджено метааналізом даних семи обсерваційних досліджень за участю безсимптомних осіб із АФАТ. За результатами, ризик першого тромбозу (комбінованого артеріального та венозного) знизився вдвічі у пацієнтів, які приймали АСК, порівняно із тими, хто не отримував препарат (Arnaud et al., 2014). Цікавим виявилось те, що даний зв'язок не залежав від використання гідроксихлорохіну, що свідчить про додаткову користь АСК для цієї групи хворих (Arnaud et al., 2015).

РА є хронічним автоімунним захворюванням, яке індукує загальну запальну реакцію, що вражає головним чином суглоби та спричиняє посилення атеросклеротичних змін. Це, своєю чергою, підвищує ризик ІМ та інсульту.

Лікування РА спрямоване на системне зменшення запалення. Деякі дані підтверджують потенційний сприятливий вплив статинів на активність перебігу РА, що пояснюється їх протизапальними та імуномодулювальними властивостями. Ця передумова була досліджена у масштабному систематичному огляді та метааналізі даних 40307 пацієнтів (Rahmadi et al., 2022). Результати показали, що частота серйозних несприятливих СС-подій (як-то нефатальний ІМ, нефатальний імовірний ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, будь-яка коронарна/некоронарна ревазуляризація або смерть від ССЗ) була нижчою в осіб із РА, які отримували статинотерапію, порівняно із тими, хто не приймав препарати (Kitas et al., 2019).

### Онкологічні захворювання

Ризик ішемічного інсульту зростає на ранніх стадіях певних видів раку (Woller et al., 2022; Navi et al., 2019). Гетерогенність між типами раку й механізмами інсульту призвела до обмежених даних щодо стратифікації ризику та оптимальної профілактичної терапії. Інсульт, пов'язаний

з онкологією, наразі вважається емболічним інсультом невідомої етіології, що становить від 5 до 10% таких інсультів (Bang et al., 2020).

Патологічні механізми інсульту, що пов'язаний із раком, включають такі, як (Adams et al., 2019):

- гіперкоагуляція;
- пряма інвазія або компресія кровоносних судин;
- радіаційні артеріопатії;
- небактеріальний тромботичний ендокардит;
- вторинні ефекти хіміотерапії (кардіотоксичність).

Хоча гіперкоагуляція часто зустрічається у хворих на рак, переваги застосування антиагрегантів або антикоагулянтів, а також умови для їх призначення залишаються невизначеними. Результати окремих досліджень вказують на те, що АСК може допомогти знизити ризик розвитку деяких видів раку (як-от колоректальний) (Guo et al., 2021). Однак на тепер недостатньо даних щодо доцільності використання АСК для первинної профілактики інсульту, пов'язаного з раком (Elwood et al., 2021; Navi et al., 2018).

### Інфекційні захворювання

Гострі та хронічні інфекції, включно із такими, що потребують госпіталізації, пов'язані з підвищеним ризиком інсульту. Механізми, що впродовж тимчасового періоду після інфекції підвищують схильність до інсульту, можуть включати запалення, тромбофілію тощо (Elkind et al., 2020; Murala et al., 2022). Бактеріємія тісно пов'язана із запаленням та тромбозом. Результати досліджень свідчать про відносне підвищення ризику інсульту, зумовлене сепсисом (Boehme et al., 2017; Shao et al., 2019).

Під час пандемії COVID-19 із 2019 по 2023 рр. науковці спостерігали високий ризик інсульту серед інфікованих пацієнтів. Підтипи інсульту були різними та включали оклюзію великих і дрібних судин, кардіоемболічний/церебральний венозний тромбоз та крововиливи. Патогенез інсульту при інфекції, ймовірно, не пов'язаний із вірусним агентом, а найімовірніше, є результатом тромбофілії, ендотеліальної дисфункції, тромботичної мікроангіопатії та неспецифічного запалення (Мао et al., 2020; Hernandez-Fernandez et al., 2020). Результати обсерваційних досліджень показали, що прикладами факторів підвищеного ризику інсульту, тісно пов'язаних із хронічною інфекцією, є поганий стан пародонту та наявність пародонтиту (Dewan et al., 2023; Leng et al., 2023).

### Вживання психоактивних і наркотичних речовин

Немає даних, які б безпосередньо підтверджували користь втручань, спрямованих на зловживання рекреаційними речовинами / лікарськими засобами або розлади вживання ПАР для первинної профілактики інсульту. Натомість є дані про прямий зв'язок дози вживаного алкоголю із ризиком виникнення інсульту (Costa et al., 2018; Larsson et al., 2020). Поширеність вживання рекреаційних наркотиків у США

становить 21,4% серед осіб віком понад 12 років (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2022).

Частота вживання канабісу (зокрема синтетичних аналогів) зростає; продемонстровано його дозозалежний зв'язок з інсультом (Page et al., 2020; Swetlik et al., 2022). Дані спостережень показують, що вживання амфетаміну, метамфетаміну, опіоїдів, ката (*Celastrus edulis*) та кокаїну підвищує ймовірність інсульту (Mardi, 2022; Borhani-Haghighi et al., 2022). Також відомо, що тимчасове вживання ПАР є поширеною причиною розвитку інсульту в пацієнтів молодших вікових груп (Desai et al., 2019; Gomez Ochoa et al., 2021).

Механізми розвитку інсульту включають гемодинамічні зміни, активацію тромбоцитів, електрофізіологічні ефекти, васкулопатію та кардіоемболію (Testai et al., 2022; DeFilippis et al., 2020). Окрім зниження ризику на індивідуальному рівні, для ефективної первинної профілактики необхідні підходи на загальнопопуляційному рівні; наприклад, політичні заходи (оподаткування та регулювання торгівлі алкоголем) є економічно ефективними та зменшують надмірне споживання алкоголю (Cobiac et al., 2009; Hahn et al., 2012).

### Фактори, зумовлені статтю та гендером

#### Інсульт, пов'язаний із вагітністю

Вагітні та породилі мають приблизно втричі вищий ризик інсульту порівняно з особами такого ж віку (Swartz et al., 2017; Van et al., 2017). Хоча інсульт, пов'язаний із вагітністю, являє собою рідкісне явище, він є основною причиною материнської захворюваності та смертності (Saucedo et al., 2021; Ukah et al., 2022). Механізми інсульту, пов'язаного з вагітністю, різноманітні, а наслідки можуть бути катастрофічними (Richardt et al., 2023; Korhonen et al., 2023).

Більшість інсультів, пов'язаних із вагітністю, трапляються після пологів, причому найвищим є ризик у ранньому післяпологовому періоді (протягом перших двох тижнів після пологів) (Bitar et al., 2023; Pipes et al., 2023). Пацієнтки з АГ під час вагітності представляють групу особливо високого ризику материнського інсульту і внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК), які є основною причиною смерті в цій когорті хворих (Enomoto et al., 2021). Додаткові фактори ризику інсульту в породіль включають літній вік, мігрень, допоміжні репродуктивні технології, ожиріння, захворювання серця, інфекції та СЧВ (Lammers et al., 2021; Zahid et al., 2022).

Рандомізованих досліджень щодо оптимальних первинних стратегій профілактики інсульту під час вагітності та після пологів немає. Проте наявні дані підтверджують, що контроль АТ є критично важливим для профілактики материнської захворюваності, включно із фатальним і нефатальним інсультом (Tita et al., 2022; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2022).

За даними кокранівського огляду 2013 р. щодо лікування гострого тяжкого підвищення АТ після пологів, не було виявлено суттєвої різниці в ефективності застосування перорального ніфедипіну швидкої дії, внутрішньовенних форм лабеталолу або гідралазину. Всі вони вважаються належними варіантами вибору для лікування АГ у вагітних (Magee et al., 2013).



У 2014 р. систематичний огляд даних 16 РКД достатньої якості показав, що пероральний ніфедипін, лабеталол і метилдопа є прийнятними опціями терапії тяжкої АГ під час вагітності або після пологів (Firoz et al., 2014; Alavifard et al., 2019).

У жінок з артеріовенозними мальформаціями головного мозку без розриву оптимальне лікування до та під час вагітності залишається нез'ясованим. Однак немає доказів на підтримку планового кесаревого розтину для таких пацієнок або тих, хто має інші ураження внутрішньочерепних судин без розривів (Liu et al., 2023; Larsson et al., 2022).

#### Ендометріоз

Наявні дані досліджень підтверджують, що ендометріоз є фактором ризику інсульту для жінок (Farland et al., 2022; Okoth et al., 2021). Ендометріоз характеризується розростанням ендометріальної тканини поза межі внутрішніх стінок матки.

Ендометріоз пов'язаний із хронічним запаленням, імунною активацією та гормональними порушеннями. Поширеність ендометріозу невизначена, оскільки остаточний діагноз потребує лапароскопічного підтвердження (Zondervan et al., 2020).

Високоякісні обсерваційні дослідження демонструють підвищення ризику інсульту серед жінок з ендометріозом на 16-34% (Blom et al., 2023; Poeta do Couto et al., 2023). Пацієнтки з ендометріозом мають вищий ризик АГ, збільшення вмісту холестерину та розвитку запалення (Zondervan et al., 2020).

Діагностування ендометріозу зазвичай відбувається в репродуктивному періоді. До групи ризику входять пацієнтки раннього дорослого віку, для яких профілактика, визначення та модифікація судинних факторів ризику можуть знизити ризик інсульту, однак остаточних даних щодо цього бракує (Zondervan et al., 2020). Для оцінки ризику інсульту, ймовірно, є корисним збір гінекологічного та репродуктивного анамнезу, що включає оцінку наявності ендометріозу. Пацієнтки з ендометріозом являють собою підгрупу, яка може отримати користь від посилення уваги до визначення СС-ризиків та стратегій профілактики.

#### Гормональна контрацепція

Вибір засобів контрацепції та переваги їх використання за останні 15 років розширилися. Вони включають трансдермальну контрацепцію, внутрішньоматкові спіралі, таблетки, що містять різні дози естрогену й різні типи прогестину. Дослідження виявили прямий лінійний зв'язок між вищими дозами естрогену при контрацепції та зростанням ризику інсульту (Johansson et al., 2022; Li et al., 2019). І навпаки, низький вміст естрогену пов'язаний із меншою ймовірністю інсульту.

Жінки, які застосовували контрацептиви із вмістом естрогену <50 мкг, мали нижчий ризик інсульту порівняно з тими, хто використовував препарати із вищим вмістом естрогену (Gillum et al., 2000). Повідомляється про нижчу частоту інсульту в жінок, які віддають перевагу комбінованій гормональній контрацепції (Olsen et al., 2022; Lidegaard et al., 2012). Загальна частота інсультів у жінок, які застосовують гормональну контрацепцію, нижча, ніж після вагітності (Miller et al., 2020). Дані про взаємозв'язок гормональної контрацепції та ризику інсульту отримано

в спостережних дослідженнях типу «випадок/контроль» та їх метааналізах.

На вибір контрацепції впливає багато медичних та особистісних факторів. Рекомендоване спільне із пацієнткою прийняття рішень щодо засобів контрацепції, аби зважити всі переваги та ризику. Вдумливе обговорення абсолютного ризику медичним працівником і пацієнткою може поліпшити ефективність індивідуального лікування і зменшити ймовірність інсульту.

#### Менопауза

Менопауза – це втрата фолікулярної активності яєчників і подальше зниження вироблення естрогену. Початок менопаузи у 90% жінок припадає на вік від 45 до 56 років (Crandall et al., 2023). Передчасна (настання до 40 років) і рання менопауза (до 45 років) можуть бути спричинені такими факторами, як:

- первинна дисфункція яєчників;
- хірургічна овариєктомія;
- приймання ліків.

Понад 50% жінок відчувають часті вазомоторні симптоми в періоді менопаузи. Виразні та часті симптоми пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ (Crandall et al., 2023). Чи є вазомоторні симптоми незалежно пов'язаними з ризиком інсульту, невідомо (Thurston et al., 2021; Armeni et al., 2023).

Терапія на основі естрогенів є найефективнішим методом редукції помірних і тяжких вазомоторних симптомів. Проте гормональна терапія (ГТ), особливо пероральна, згідно з результатами багатьох РКД та метааналізів, пов'язана із ризиком ССЗ (Johansson et al., 2022; Zhang et al., 2021). Таким чином, необхідно ретельно проводити оцінку факторів ризику та індивідуальних переваг і недоліків призначення ГТ.

Важливо зазначити, що застосування місцевих/трансдермальних препаратів естрогену (особливо в низьких дозах) не було пов'язане із ризиком розвитку інсульту (Bhupathiraju et al., 2018; Kim et al., 2020).

#### Здоров'я трансгендерів

Трансгендери та пацієнти із різноманітною гендерною самоідентифікацією мають неоднаковий доступ до медичної допомоги, включно з лікуванням із приводу інсульту, що зумовлює різні клінічні результати (Streed et al., 2021). Дослідження показують, що трансфемінним особам, які використовують гендерно-підтверджувальну ГТ, можуть бути притаманні вищі частота й ризик інсульту (Caceres et al., 2020; Defreune et al., 2019). Подібні результати не були описані для трансмаскулінних пацієнтів, які використовували гендерно-підтверджувальну ГТ, але ця популяція зазвичай набагато молодша (Getahun et al., 2018; Nota et al., 2019). Дослідження, в яких аналізували ризик інсульту в трансгендерних осіб, мають низку суттєвих обмежень, що ускладнює точне визначення потенційного ризику інсульту, механізмів його розвитку та ефективності можливих втручань.

Більшість випробувань зосереджені на трансгендерних особах, які використовують гендерно-підтверджувальну ГТ, тоді як дані щодо осіб, які її не застосовують, залишаються недостатніми. Це створює прогалину в знаннях щодо цереброваскулярного здоров'я представників цих груп і потенційно спотворює уявлення про роль ГТ у розвитку ризику інсульту. У дослідженнях представлена переважно молода популяція, тоді як участь осіб

віком понад 50 років, у яких ризик інсульту суттєво зростає, є незначною.

Також бракує інформації про ключові фактори, такі як режими застосування і дозування гормонів, фактори способу життя (куріння), соціокультурні показники та стрес, пов'язаний із належністю до меншини. Оскільки наявні дослідження зазвичай короткострокові, це ускладнює оцінку довготривалого впливу ГТ на ризик інсульту. З урахуванням відомих судинних факторів ризику, таких як куріння та АГ, доцільно впроваджувати втручання для їх зниження. Очікується, що такі заходи будуть ефективними, хоча спеціальних досліджень за участю трансгендерних осіб наразі не проводилося.

#### Використання тестостерону

Потенційний підвищений ризик інсульту в чоловіків із підтвердженим гіпогонадизмом при застосуванні екзогенного тестостерону обговорюється протягом кількох років. Спостережні дослідження та невеликі РКД показали суперечливі результати, які свідчать про потенційне підвищення ризику інсульту та серцевих нападів (Lincoff et al., 2023; FDA, 2018). Згідно з наявними даними, початок або продовження трансдермальної терапії тестостероном в осіб із відповідними показаннями є доцільним і не підвищує ризику інсульту.

#### Захворювання серця

Кардіоміопатії (КМП), включно із захворюваннями передсердь і шлуночків, підвищують ризик інсульту навіть за відсутності ФП. За кардіопатії передсердь структурні, електрофізіологічні, візуалізаційні зміни та біомаркери сироватки крові можуть передувати ФП і призводити до утворення тромбу та емболізації (Di Tullio et al., 1999; Guo et al., 2023). Аномально підвищена висота зубця Р у відведінні V1 на електрокардіограмі та ехокардіографічні аномалії лівого передсердя асоційовані з розвитком інсульту (Maheshwari et al., 2023; Larsen et al., 2022). КМП зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) також є фактором ризику розвитку інсульту. Механізми ураження, пов'язані з тромбіном, можуть викликати запалення, ендотеліальну дисфункцію та артеріальний і венозний тромбоз. Це викликає інтерес до застосування антиагрегантів та антикоагулянтів для зменшення тромбоемболічних подій (Zannad et al., 2013; Pfeffer et al., 2018).

У двох РКД (в одному порівнювали ефективність варфарину та АСК у пацієнтів із КМП без ознак ФП, у другому – ривароксабану та плацебо у хворих із погіршенням перебігу СН, ІХС та непідтвердженою ФП) було продемонстровано відсутність різниці щодо первинного результату – зменшення несприятливих СС-подій, помірному зниженню частоти вторинних наслідків інсульту та підвищенню ризику кровотечі (Hottel et al., 2012; Zannad et al., 2018). Загалом бракує доказів чіткої користі та можливої шкоди від призначення антикоагулянтів пацієнтам із КМП та зниженою фракцією викиду ЛШ, які не мають інших показань для терапії антикоагулянтами (Pfeffer et al., 2018; Shantsila et al., 2016).

#### Застосування антиагрегантів для первинної профілактики

Встановлено, що низка захворювань сприяють прогресуванню ССЗ протягом багатьох років. Ці патології є факторами ризику, що можуть призводити

до розвитку атеросклеротичних змін великих судин, ССЗ або обох станів. Зазвичай захворювання судин розвивається через наявність нестенозуювальних бляшок на ділянках стенозу або оклюзії.

До появи явних симптомів профілактичне застосування АСК може бути корисним для запобігання ІМ або ішемічному інсульту. Однак АСК також корелює зі збільшенням схильності до сильних або незначних кровотеч. Дослідження переважно зосереджені на виявленні осіб із підвищеним ризиком тромботичних подій і прийнятно низьким ризиком кровотечі, для яких цей баланс може визначати користь приймання АСК.

У низці випробувань за участю пацієнтів певних груп (осіб похилого віку, хворих на ЦД) не спостерігалось переваг застосування АСК для профілактики інсульту. У дослідженні ARRIVE не було продемонстровано ефективності застосування АСК у дозі 100 мг/добу для зниження ризику початкових СС-подій у пацієнтів із помірним ризиком ССЗ; також не виявлено різниці в частоті фатального або нефатального інсульту між групами терапії АСК (1,20%) та плацебо (1,07%) (Gaziano et al., 2018). Схожі результати були отримані в дослідженні JPPP серед осіб віком 60-85 років із АГ, ЦД або гіперліпідемією в анамнезі (Ikeda et al., 2014).

Для пацієнтів з ІХС застосування тикагрелору на додаток до фонові терапії АСК може помірно знижувати ризик розвитку інсульту, як це було показано в дослідженні PEGASUS-TIMI 54. Однак результати також виявили вищу частоту великих кровотеч у групах приймання тикагрелору в дозах 90 мг (2,3%) і 60 мг (2,6%) порівняно із плацебо (1,06%) (Bonaca et al., 2016).

Похилий вік є важливим судинним фактором ризику. Дослідження ASPREE включало пацієнтів віком ≥70 років для порівняння ефективності АСК у дозі 100 мг/добу із плацебо (McNeil et al., 2018). Вторинний аналіз результатів виявив невелике (на 0,7%) зростання частоти ВЧК при застосуванні АСК (McNeil et al., 2018). Метааналіз даних щодо застосування АСК за великих судинних подій або інсульту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок не виявив чітких доказів на її користь (Major et al., 2016).

У таблиці 4 наведено оновлені рекомендації щодо первинної профілактики інсульту.

#### Топ-10 ключових рекомендацій щодо первинної профілактики інсульту

**1. Доступ до первинної медичної допомоги.** Від народження до старості кожна людина повинна мати доступ до первинної медичної допомоги й регулярно відвідувати лікаря для визначення та реалізації можливостей поліпшення здоров'я мозку.

**2. Соціальні детермінанти здоров'я.** Скринінг та корекція несприятливих СДЗ є важливими для профілактики інсульту. В оновленій настанові приділяється значна увага СДЗ, їх впливу на доступ до медичної допомоги та контролю факторів ризику розвитку інсульту. Рекомендовано проводити скринінг соціальних детермінант у закладах, де оцінюють стан пацієнтів із ризиком інсульту, з урахуванням того, що науково обґрунтовані втручання в цій сфері ще розвиваються.

Продовження на наст. стор.



Таблиця 4. Оновлені рекомендації щодо первинної профілактики інсульту

| Рекомендація  | Клас | Рівень доказовості | Рекомендація  | Клас | Рівень доказовості |
|---|------|--------------------|---|------|--------------------|
| <b>Оцінка факторів ризику інсульту</b>  |      |                    |   |      |                    |
| Для осіб віком 40-79 років оцінка ризику АССЗ (як-то нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт та летальні ССЗ) що 1-5 років є корисною для прийняття рішень стосовно лікування та надання рекомендацій щодо способу життя, які можуть знизити ризик інсульту   | 1    | B-NR               | Для дорослих, які не переносять терапію статинами та мають рівень ЛПНЩ >100 мг/дл (>5,6 ммоль/л) і підвищений СС-ризик, ефективність лікування бемпедоевою кислотою для зниження ризику першого інсульту не є підтвердженою   | 2b   | B-R                |
| В осіб із ФП розрахунок показника за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc рекомендований для прийняття рішень щодо призначення оральної антикоагулянтної терапії для зниження ризику інсульту   | 1    | B-NR               | Дорослим із помірним або низьким рівнем споживання довголанцюгових жирних кислот ω-3 додаткове їх приймання з метою зниження ризику першого інсульту не рекомендоване   | 3    | A                  |
| Для осіб віком ≥18 років рекомендовано періодичний скринінг на модифіковані поведінкові фактори та медичні стани, які підвищують ризик інсульту, з метою його зниження  | 1    | C-EO               | <b>Куріння</b>  |      |                    |
| Для осіб віком ≥18 років періодичний скринінг на СДЗ є корисним для визначення додаткових факторів, які підвищують ризик інсульту   | 1    | C-EO               | Для всіх пацієнтів скринінг на куріння сигарет, використання інших форм тютюнових виробів, електронних пристроїв для доставки нікотину, таких як електронні сигарети і вейпи, а також на вплив пасивного куріння (вторинний вплив тютюнового диму) є ефективним для оцінки ризику інсульту та визначення цільових заходів для припинення куріння  | 1    | B-NR               |
| <b>Оцінка якості харчування</b>   |      |                    |   |      |                    |
| Дорослим без раніше виявлених ССЗ та високим або помірним ризиком їх розвитку рекомендовано середземноморську дієту для зниження ризику інсульту  | 1    | B-R                | Пацієнтам, які не є користувачами тютюнових виробів, рекомендовано повну відмову від куріння сигарет, інших тютюнових продуктів та електронних пристроїв для доставки нікотину, а також уникнення впливу пасивного куріння з метою запобігання підвищеному ризику інсульту  | 1    | B-NR               |
| У дорослих віком понад 60 років із неконтрольованим АТ (САТ >140 мм рт. ст. за умови приймання антигіпертензивних препаратів або >160 мм рт. ст. за їх відсутності) заміна солі, що містить 100% хлориду натрію на таку, що містить 75% хлориду натрію і 25% хлориду калію, є доцільною для зниження ризику інсульту  | 2a   | B-R                | Пацієнтам, які активно курять, рекомендоване застосування фармакотерапії для припинення куріння разом із поведінковим консультуванням, що є кращим порівняно з лише поведінковим консультуванням  | 1    | A                  |
| Немає достатніх доказів ефективності приймання дорослими добавок із фолієвою кислотою та вітамінами групи В (В <sub>12</sub> , В <sub>6</sub> ) для зниження ризику інсульту  | 2b   | B-NR               | Пацієнтам, які активно курять сигарети та використовують інші тютюнові вироби (наприклад, електронні пристрої для доставки нікотину), рекомендоване надання допомоги для припинення вживання тютюну з метою зниження ризику інсульту  | 1    | C-LD               |
| У дорослих без попередніх ССЗ приймання довголанцюгових жирних кислот не є ефективним для зниження ризику інсульту  | 3    | B-R                | Для пацієнтів, які активно курять та перебувають у лікарняному середовищі, застосування фармакотерапії для припинення куріння разом із поведінковим консультуванням як стандартного підходу («автоматичне включення») є корисним для полегшення короткострокового припинення куріння та збільшення залученості до програми припинення куріння   | 2a   | B-R                |
| У дорослих застосування вітамінів С, Е, селену, антиоксидантів, кальцію із/без вітаміну D <sub>3</sub> та полівітамінних добавок не є ефективним для зниження ризику інсульту   | 3    | B-R                | Для пацієнтів, які активно курять, довгострокові переваги використання електронних сигарет замість нікотинозамісної терапії для полегшення припинення куріння залишаються недостатньо дослідженими  | 2b   | B-R                |
| <b>Оцінка фізичної активності</b>   |      |                    |   |      |                    |
| Рекомендовано проводити скринінг фізичної активності як частину комплексного підходу до оцінки ризику інсульту в дорослих   | 1    | C-EO               | <b>Атеросклеротичні та неатеросклеротичні фактори ризику</b>  |      |                    |
| Рекомендовано проводити консультування дорослих пацієнтів щодо користі принаймні 150 хв фізичної активності помірної інтенсивності, 75 хв активності високої інтенсивності або їх еквіваленту щотижня для зниження ризику інсульту  | 1    | C-LD               | <b>Безсимптомний стеноз сонної артерії</b>  |      |                    |
| Рекомендовано проводити консультування дорослих пацієнтів щодо уникнення надмірного перебування в положенні сидячи (характеризується низькими енергетичними витратами під час сидіння, відпочинку напівлежачи або лежачи у стані неспання) для зниження ризику інсульту   | 1    | C-LD               | Безсимптомним пацієнтам рутинний скринінг на стеноз сонних артерій для зниження ризику інсульту не рекомендований   | 3    | B-NR               |
| <b>Оцінка маси тіла та ожиріння</b>   |      |                    |   |      |                    |
| Дорослим віком ≥18 років рекомендовано контроль ваги та перевірку на наявність надлишкової маси тіла й ожиріння для оцінки ризику розвитку інсульту   | 1    | B-NR               | Пацієнтам із безсимптомним стенозом сонних артерій >70% рекомендоване прийняття спільного із лікарем рішення щодо вибору між двома підходами до терапії (як-то ревазуляризація сонної артерії або медикаментозна лікування) для визначення найкращого способу зниження ризику інсульту  | 1    | C-EO               |
| Для пацієнтів з ожирінням II або вищого ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м <sup>2</sup> ) доцільно розглянути застосування баріатричних хірургічних процедур із метою зменшення маси тіла та зниження ризику інсульту  | 2b   | C-LD               | Пацієнтам із безсимптомним атеросклеротичним стенозом сонних артерій медикаментозна лікування із застосуванням статинів може бути корисним для зниження ризику інсульту   | 2a   | B-NR               |
| <b>Оцінка якості сну</b>  |      |                    |   |      |                    |
| Ефективність скринінгу дорослих на наявність ОАС для профілактики інсульту залишається невизначеною   | 2b   | B-R                | Для осіб із безсимптомним атеросклеротичним стенозом сонних артерій >70% і низьким періопераційним ризиком може бути доцільною ревазуляризація сонної артерії в поєднанні з інтенсивною фармакотерапією для зниження ризику інсульту  | 2b   | B-R                |
| У пацієнтів з ОАС застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах може бути доцільним для зниження ризику інсульту   | 2b   | C-LD               | Для пацієнтів з атеросклеротичним стенозом сонних артерій >50% проведення дуплексного ультразвукового дослідження сонних артерій що 6-12 місяців може бути доцільним для оцінки прогресування захворювання та підвищення ризику інсульту  | 2b   | B-NR               |
| <b>Оцінка глікемії</b>  |      |                    |   |      |                    |
| Безсимптомним дорослим віком ≥18 років із надмірною вагою, ожирінням або АССЗ рекомендовано проводити скринінг на предіабет і ЦД для інформування про ризик інсульту  | 1    | C-LD               | Для пацієнтів із безсимптомним атеросклеротичним стенозом сонних артерій і високим періопераційним ризиком ефективність ревазуляризації сонної артерії для зниження ризику інсульту не встановлено  | 2b   | B-NR               |
| У пацієнтів із ЦД і високим СС-ризиком або встановленими ССЗ та рівнем HbA <sub>1c</sub> ≥7% лікування арГПП-1 є ефективним для зниження ризику інсульту  | 1    | A                  | <b>Безсимптомна ХДСГМ</b>   |      |                    |
| У пацієнтів із ЦД інтенсивний глікемічний контроль (орієнтований на рівень HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%) не є корисним для профілактики інсульту   | 3    | B-R                | Дорослим із безсимптомною ХДСГМ, включно з тихими інфарктами, рекомендовано оцінку та контроль факторів ризику (АГ, дисліпідемія, ЦД, куріння) для зниження ризику інсульту   | 1    | C-LD               |
| <b>Оцінка АТ</b>  |      |                    |   |      |                    |
| Дорослим віком ≥18 років рекомендовано скринінг на АГ для виявлення осіб із підвищеним ризиком інсульту та тих, хто потребує антигіпертензивної терапії   | 1    | C-LD               | Для дорослих із тихими церебральними інфарктами, які не мають показань щодо терапії статинами відповідно до настанови АСС/АНА 2019 р. (вік – 20-75 років, рівень ЛПНЩ >190 мг/дл [>4,9 ммоль/л], 10-річний ризик АССЗ ≥20% або 10-річний ризик АССЗ ≥7,5-<20% плюс ≥1 фактор, що посилює ризик), застосування статинів у низьких дозах може бути розглянуте для зниження ризику ішемічного інсульту | 2b   | B-NR               |
| Дорослим з АГ 2-ї ст. або 1-ї ст. із підвищеним ризиком АССЗ рекомендовано модифікацію способу життя та антигіпертензивну терапію для зниження САТ/ДАТ до <130/80 мм рт. ст. для профілактики інсульту  | 1    | A                  | Для дорослих із тихими церебральними інфарктами користь антитромбоцитарної терапії для зниження ризику ішемічного інсульту залишається невизначеною   | 2b   | C-LD               |
| Дорослим з АГ рекомендовані тiazидні та тiazидоподібні діуретики, БКК, іАПФ та БРА як препарати початкової антигіпертензивної терапії для профілактики інсульту   | 1    | A                  | <b>Мігрень</b>  |      |                    |
| Більшості дорослих із АГ рекомендовано антигіпертензивну терапію ≥2 антигіпертензивними препаратами для досягнення необхідного рівня контролю АТ із метою профілактики інсульту   | 1    | A                  | Дорослим віком 18-64 років із мігренню (з ауруо або без), рекомендовано проводити оцінку та модифікацію судинних факторів ризику для зниження підвищеного ризику інсульту   | 1    | C-LD               |
| <b>Оцінка ліпідного обміну</b>  |      |                    |   |      |                    |
| Дорослим, які відповідають критеріям для лікування із застосуванням ЛЗП відповідно до настанови АСС/АНА 2019 р. щодо первинної профілактики ССЗ (вік – 20-75 років, рівень ЛПНЩ >190 мг/дл [>4,9 ммоль/л], 10-річний ризик АССЗ ≥20% або 10-річний ризик АССЗ ≥7,5-<20% плюс ≥1 фактор, що посилює ризик), рекомендовано статинотерапію для зниження ризику першого інсульту  | 1    | A                  | Дорослим із мігренню з ауруо, які бажають використовувати контрацепцію, рекомендовано застосовувати лише прогестинові або негормональні засоби контрацепції, щоб уникнути підвищеного ризику ішемічного інсульту, пов'язаного з комбінованою гормональною контрацепцією   | 1    | C-LD               |
| Для дорослих без ССЗ, які відповідають критеріям для лікування із застосуванням ЛЗП відповідно до настанови АСС/АНА 2019 р. (вік – 20-75 років, рівень ЛПНЩ >190 мг/дл [>4,9 ммоль/л], 10-річний ризик АССЗ ≥20% або 10-річний ризик АССЗ ≥7,5-<20% плюс ≥1 фактор, що посилює ризик), але не можуть досягти цільових показників або не переносять терапію статинами, ефективність алірокумабу або еволюкумабу порівняно з іншими ЛЗП для зниження ризику першого інсульту залишається невизначеною | 2b   | A                  | <b>Окремі групи пацієнтів</b>   |      |                    |
| <b>СКА</b>  |      |                    |   |      |                    |
|   |      |                    | Дітям віком 2-16 років зі СКА рекомендовано проводити скринінг із ТКД УЗД з частотою, що залежить від найвищої середньої швидкості кровотоку в термінальній частині внутрішньої сонної артерії або проксимальній частині середньої мозкової артерії   | 1    | B-R                |
|   |      |                    | Для дітей віком 2-16 років зі СКА та підвищеним ризиком за результатами ТКД УЗД регулярне цільове зниження рівня гемоглобіну S <30% є ефективним для зниження ризику інсульту   | 1    | B-R                |
|   |      |                    | Дітям віком 2-16 років та молодим дорослим зі СКА рекомендовано виконувати МРТ головного мозку без седатії якомога раніше для виявлення тихого церебрального інфаркту та визначення необхідності постійних трансфузій еритроцитів для профілактики інсульту   | 2a   | B-R                |



| Рекомендація  | Клас | Рівень доказовості |
|---|------|--------------------|
| Для дітей віком 2-16 років зі СКА, у яких швидкість кровотоку, за даними ТКД УЗД, повернулася до норми, продовження трансфузійної терапії може бути корисним для зниження ризику інсульту   | 2a   | B-R                |
| Для дітей віком 2-16 років зі СКА, нормалізованими середніми швидкостями кровотоку та відсутністю внутрішньочерепного стенозу перехід від трансфузій до терапії гідроксисечовиною може бути розглянутий для профілактики інсульту   | 2a   | B-NR               |
| Для дітей віком 2-16 років зі СКА без внутрішньочерепного стенозу, які мають високий ризик інсульту але не можуть продовжувати регулярні трансфузії еритроцитів, з метою профілактики інсульту може бути доцільним застосування гідроксисечовини або трансплантації кісткового мозку  | 2b   | B-NR               |
| <b>Спадкові захворювання і схильність до інсультів</b>  |      |                    |
| Для пацієнтів із CADASIL консультування щодо відмови від куріння, лікування АГ та інших судинних факторів ризику є корисними для зниження ризику інсульту   | 1    | C-LD               |
| Для дорослих зі спадковою геморагічною телеангіектазією скринінг на наявність артеріовенозних мальформацій легень є доцільним з метою виявлення необхідності багатопрофільного оцінювання стану та контролю ризику інсульту   | 2a   | B-NR               |
| Для пацієнтів із хворобою Фабрі ефективність замісної терапії ферментами для зниження ризику інсульту натепер недостатньо підтверджено  | 2b   | C-LD               |
| <b>Запалення при атеросклерозі</b>  |      |                    |
| Для дорослих із нещодавнім інфарктом міокарда додавання коліцину в низьких дозах до інтенсивної статинотерапії може бути доцільним для зниження ризику ішемічного інсульту  | 2b   | B-R                |
| <b>Автоімунні захворювання</b>  |      |                    |
| Пацієнтам без інсульту в анамнезі та клінічних показань до антикоагуляції, але із високим ризиком АФС (тобто позитивно-результати тестів на антифосфоліпідні антитіла: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінні антитіла та антитіла до $\beta_2$ -глікопротеїну 1; або будь-які комбінації подвійно-позитивних тестів; або виділені вовчаковий антикоагулянт чи персистувальні антикардіоліпінні антитіла із середнім або високим титром) рекомендоване профілактичне лікування АСК (75-100 мг/добу) для зниження ризику інсульту | 1    | B-NR               |
| Пацієнтам із СЧВ без тромбозу в анамнезі або ускладнень вагітності, але із високим ризиком АФС рекомендоване профілактичне лікування АСК (75-100 мг/добу) для зниження ризику інсульту  | 1    | B-NR               |
| Пацієнтам із АФС та попереднім спонтанним венозним тромбозом рекомендовано використовувати антагоністи вітаміну К (варфарин) із цільовим показником МНВ 2-3, віддаючи перевагу цьому підходу перед прийманням АСК або прямих оральних антикоагулянтів для запобігання повторним тромботичним подіям, включно з інсультом  | 2a   | B-R                |
| Для пацієнтів із РА застосування статинів може бути доцільним з метою зниження ризику серйозних несприятливих СС-подій, включно з інсультом   | 2b   | B-R                |
| Для дорослих пацієнтів з акушерськими проявами АФС в анамнезі профілактичне лікування АСК (75-100 мг/добу) після оцінки ризику (тобто профілю антифосфоліпідних антитіл, традиційних факторів ризику ССЗ, непереносимості або протипоказань до АСК) може розглядатися для зниження ризику інсульту  | 2b   | B-NR               |
| Для пацієнтів із СЧВ без тромбозу або ускладнень вагітності в анамнезі, але з низьким ризиком АФС (тобто відсутність антикардіоліпінних антитіл або антитіл до $\beta_2$ -глікопротеїну 1 із низьким або середнім титром, особливо за транзійно позитивного результату), профілактичне лікування АСК (75-100 мг/добу) може розглядатися для зниження ризику інсульту  | 2b   | C-LD               |
| <b>Інфекційні захворювання</b>  |      |                    |
| Для пацієнтів із пародонтальними захворюваннями належна гігієна порожнини рота та регулярне стоматологічне обстеження можуть бути корисними для зниження ризику інсульту  | 2a   | B-NR               |
| Пацієнтам, госпіталізованим із COVID-19, лікування антикоагулянтами (енноксапарин, апіксабан) у повних дозах не рекомендоване для профілактики інсульту   | 3    | B-R                |
| <b>Вживання психоактивних і наркотичних речовин</b>   |      |                    |
| Усім дорослим рекомендовано проводити скринінг на зловживання ПАР та наявність розладів, пов'язаних з їх використанням (алкоголь, канабіс, кокаїн, опіоїди, амфетаміни), для оцінки ризику інсульту   | 1    | B-NR               |
| Для пацієнтів, які вживають рекреаційні наркотики (канабіс, синтетичні канабіноїди, кокаїн, героїн, метамфетамін), зловживають алкоголем чи рецептурними препаратами (стимуляторами, опіоїдами) або мають розлади, пов'язані із вживанням таких речовин, доцільним є проведення консультування щодо припинення їх вживання або призначення відповідного лікування (фармакологічного, поведінкового чи мультимодального), щоб знизити ризик інсульту   | 2a   | C-LD               |

**3. Середземноморська дієта.** Такий підхід до харчування, особливо зі споживанням горіхів і оливкової олії, знижує ризик інсульту. Дієти із низьким вмістом жирів мають мінімальний вплив на зниження ризику. Середземноморська дієта рекомендована як особам без ССЗ в анамнезі, так і пацієнтам із високим або середнім СС-ризиком.

**4. Фізична активність.** Це критично важливий аспект для СС-здоров'я та зниження ризику розвитку інсульту. Доведено, що тривала малорухливість протягом дня підвищує ризик інсульту. Рекомендованими є скринінг на малорухливість, консультування щодо її уникнення, а також регулярна помірна або інтенсивна фізична активність.

**5. Агоністи рецепторів ГПП-1.** Препарати цієї групи ефективні для лікування ЦД 2-го типу, зниження ваги, а також зменшення ймовірності ССЗ та інсульту. Їх застосування рекомендоване у пацієнтів із ЦД, які мають високий СС-ризик або вже діагностовані ССЗ.

**6. Контроль артеріального тиску.** Контроль АТ є важливим для профілактики інсульту. Рандомізовані дослідження показали, що значна частка пацієнтів досягають цільового рівня АТ лише за допомогою 2 або 3 антигіпертензивних препаратів. Тому для більшості хворих рекомендовано комбіновану терапію  $\geq 2$  препаратами.

**7. Антитромбоцитарна терапія.** Такі препарати рекомендовані для пацієнтів

| Рекомендація   | Клас | Рівень доказовості |
|--|------|--------------------|
| <b>Фактори, зумовлені статтю та гендером</b>   |      |                    |
| <b>Інсульт, пов'язаний з вагітністю</b>  |      |                    |
| Вагітним або жінкам у ранньому післяпологовому періоді (протягом 6 тижнів після пологів) із тяжкою АГ (два вимірювання САТ $\geq 160$ мм рт. ст. або ДАТ $\geq 110$ мм рт. ст., проведені з інтервалом у 15 хв) рекомендоване якнайшвидше зниження АТ до цільового рівня $< 160/110$ мм рт. ст. для зниження ризику летального материнського ВЧК     | 1    | B-NR               |
| Пацієнтам із гіпертензивними розладами під час вагітності, включно із тривалою АГ, доцільним є призначення антигіпертензивної терапії для досягнення цільового АТ $< 140/90$ мм рт. ст. з метою зниження ризику інсульту, пов'язаного з вагітністю   | 2a   | C-LD               |
| <b>Ендометріоз</b>   |      |                    |
| Дорослим пацієнтам доцільно проводити скринінг на наявність ендометріозу для оцінки ризику інсульту  | 2a   | B-NR               |
| Пацієнтам з ендометріозом доцільно оцінювати та модифікувати судинні фактори ризику для зниження ризику інсульту   | 2a   | C-LD               |
| <b>Гормональна контрацепція</b>  |      |                    |
| Пацієнтам, які розглядають можливість використання комбінованих гормональних контрацептивів, рекомендовано застосовувати препарати із меншими дозами етинілестрадіолу для зниження потенційного ризику інсульту  | 1    | B-NR               |
| Пацієнтам із специфічними факторами ризику інсульту (вік $> 35$ років, куріння, АГ або мігрень з ауорою), які розглядають використання контрацепції, рекомендовано разом із лікарем приймати рішення для вибору найкращого методу контрацепції, що враховує баланс ризику інсульту від контрацепції та ризику інсульту під час вагітності            | 1    | C-EO               |
| Пацієнтам із специфічними факторами ризику інсульту (вік $> 35$ років, куріння, АГ або мігрень з ауорою), які розглядають використання контрацепції, доцільно застосовувати тільки прогестинові контрацептиви або негормональні методи контрацепції для запобігання підвищенню ризику інсульту, пов'язаного із контрацептивами, що містять естрогени | 2a   | C-LD               |
| <b>Менопауза</b>   |      |                    |
| Проведення скринінгу на наявність передчасної дисфункції яєчників (менопауза до 40 років) і ранньої менопаузи (до 45 років) може бути корисним для оцінки ризику інсульту  | 1    | B-NR               |
| Пацієнтам із передчасною дисфункцією яєчників (менопауза до 40 років) або ранньою менопаузою (до 45 років) рекомендована оцінка та модифікація судинних факторів ризику для зниження підвищеного ризику інсульту   | 1    | C-LD               |
| У жінок віком $\geq 60$ років застосування гормональної терапії пероральним естрогеном через $> 10$ років після природної менопаузи або за наявності підвищеного ризику ССЗ чи інсульту пов'язане з підвищеним ризиком інсульту, тож її клінічні переваги слід ретельно зважувати  | 3    | A                  |
| <b>Здоров'я трансгендерів</b>  |      |                    |
| Для трансгендерних жінок та осіб із різноманітною гендерною самоідентифікацією, які застосовують естрогени для гендерно-підтверджувальної терапії, оцінка та модифікація факторів ризику можуть бути корисними для зниження ризику розвитку інсульту   | 2a   | C-LD               |
| <b>Використання тестостерону</b>   |      |                    |
| Для чоловіків віком 45-80 років із підтвердженим гіпогонадизмом, які розглядають можливість терапії тестостероном, початок або продовження замісної терапії тестостероном є обґрунтованим і не підвищує ризику інсульту  | 2a   | B-R                |
| <b>Захворювання серця (кардіоміопатії)</b>   |      |                    |
| Пацієнтам із систолічною дисфункцією ЛШ (фракція викиду $\leq 35-40\%$ ) без ознак ФП або тромбу в ЛШ призначення антикоагулянтної терапії не рекомендоване для профілактики інсульту, оскільки це пов'язано із підвищеним ризиком кровотеч  | 3    | B-R                |
| <b>Застосування антиагрегантів для первинної профілактики</b>  |      |                    |
| Для пацієнтів із ЦД або іншими поширеними судинними факторами ризику та без попереднього інсульту ефективність використання АСК для профілактики першого інсульту не є достеменно доведеною  | 2b   | A                  |
| Для пацієнтів з ІХС стабільного перебігу та низьким ризиком кровотеч додавання тикагрелору до АСК після 12 місяців лікування на період до 3 років може бути корисним для зниження ризику ішемічного інсульту   | 2b   | B-R                |
| Для пацієнтів віком понад 70 років із принаймні одним додатковим фактором СС-ризиком використання АСК не є ефективним з метою профілактики першого інсульту  | 3    | A                  |
| Для пацієнтів із хронічною хворобою нирок терапія АСК не є ефективною для профілактики першого інсульту  | 3    | B-NR               |

Адаптовано за С. Bushnell et al. (2024)

з АФС або СЧВ без інсульту або венозної тромбоемболії в анамнезі для профілактики інсульту. Особам з АФС і венозним тромбозом в анамнезі слід надавати перевагу застосуванню антагоністів вітаміну К (показник міжнародного нормалізованого відношення 2-3) замість прямих оральних антикоагулянтів.

**8. Профілактика інсульту під час вагітності.** Основний метод профілактики інсульту під час вагітності – контроль АТ. Рекомендоване лікування за підвищеного САТ ( $\geq 160$  мм рт. ст.) або ДАТ ( $\geq 110$  мм рт. ст.) під час вагітності та у перші шість тижнів після пологів. Ускладнення вагітності асоційовані з АГ та підвищеним ризиком інсульту в майбутньому.

**9. Ендометріоз, передчасна дисфункція яєчників і рання менопауза.** Ці стани асоційовані з підвищеним ризиком інсульту. Їх скринінг і контроль є доцільними для зниження судинного ризику.

**10. Здоров'я трансгендерів.** Трансгендерні жінки, які приймають естрогени для підтвердження гендерної ідентичності, мають підвищений ризик інсульту. Рекомендовано оцінку та модифікацію факторів ризику для зменшення ймовірності інсульту в цій популяції.

Підготувала Ірина Климась

Оригінальний текст статті читайте на сайті [www.ahajournals.org](http://www.ahajournals.org)





Приборкай енергію *ХВИЛІ*



## ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- ◆ Доведена ефективність при фокальних та генералізованих типах епілептичних нападів<sup>1,2</sup>
- ◆ Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії<sup>3-5</sup>

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ.** Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакогруппа. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньоклітинні рівні Ca<sup>2+</sup> шляхом часткового пригнічення току через Ca<sup>2+</sup> канали N-типу і зниження вивільнення Ca<sup>2+</sup> з інтраєритроцитарних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцину-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювотина, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астения/стамлюваність тощо. Категорія випуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. Таблетки Левіцитам Р. П. МОЗ України: UA/11396/01/01, UA/11396/01/02, наказ №134 від 26.01.2021. Виробник ТОВ «Фарма Старт». Таблетки Леветирацетам Асіно Р. П. МОЗ України: UA/20214/01/01, UA/20214/01/02, наказ №1808 від 18.10.2023. Виробник ТОВ «Фарма Старт». Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline Published: 27 April 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng217. 2. Застосування леветирацетаму для лікування дітей, осіб молодого віку та дорослих із епілептичними нападами, Здоров'я України, тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» №3(92) 2022 р., 19-20. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дорослих. Епілепсії у дітей (наказ МОЗ України №276 від 17.04.2014). 4. Andres M, Kanner MD et al, Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, Neurology® 2018;91:82-90. doi:10.1212/WNL.0000000000005756. 5. Prof Emilio Perucca, MD et al, Drug resistance in epilepsy, Lancet neurology, volume 22, Issue 8p723-734 August 2023.

UA-LEVI-IMI-122024-052

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»  
бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія  
www.acino.ua

# Клінічні підходи до ведення пацієнтів із постінсультними епілептичними нападами

Останнім часом поширеність інсульту в популяції зростає. Постінсультні епілептичні напади (ПЕН) є потенційним ускладненням інсульту, що призводить до підвищення смертності серед пацієнтів. Тому важливо розуміти природу ПЕН, особливості діагностичної оцінки й терапії. Клініцисти мають приймати непрості рішення щодо вибору оптимального лікування, його тривалості, а також первинної та вторинної профілактики ПЕН. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті H.U. Ryu et al. «Clinical approaches for poststroke seizure: a review», опублікованої у виданні *Frontiers in Neurology* (2024; 15: 1337960), в якій розглянуто клінічні підходи до ведення пацієнтів із ПЕН.

Протягом останніх кількох десятиліть частота виникнення інсультів зростає на 50% (Feigin et al., 2022). Після перенесеного інсульту ризик смертності є вищим у хворих, в яких розвинулися епілептичні судомні напади, порівняно із пацієнтами без ПЕН (Mishra et al., 2022). Згідно із попередніми даними, раніше ПЕН становили приблизно 16% усіх епілептичних нападів, проте нещодавно було встановлено, що 73% гострих симптоматичних епілептичних нападів в осіб віком від 18 років пов'язані з інсультом (Annegers et al., 1995; Herzig-Nichtweiss et al., 2023).

Пізнні ПЕН зазвичай прогресують до постінсультної епілепсії з частотою рецидивів 71,5% протягом 10 років, що потребує призначення протинападкових препаратів (ПНП) (Hesdorffer et al., 2009). На підставі аналізу понад 100 тис. випадків інсульту, захворюваність на постінсультну епілепсію становить 6,4 і 12,4% при ішемічному та геморагічному інсультах відповідно (Graham et al., 2013; Zelano, 2016). Однак прогностичні фактори ПЕН наразі достеменно не встановлені через наявність інших причин виникнення ПЕН, окрім інсульту.

Диференційна діагностика має вирішальне значення, оскільки у пацієнтів з інсультом часто наявні супутні захворювання, що інколи супроводжуються симптомами, характерними для ПЕН. Наприклад, у хворих після інсульту можуть відзначатися агресивна чи аномальна поведінка, супроводжувана зміною психічного статусу та маяченням, рухові розлади й вегетативна дисфункція, а також неврологічні порушення – однібочна слабкість, дизартрія та сенсорні розлади, які залежать від тяжкості захворювання та локалізації інсульту. Епілептичні напади, що супроводжуються негативними постіктальними симптомами, можуть імітувати інсульт, ускладнюючи встановлення діагнозу (Annegers et al., 1995).

### Визначення ПЕН

Гострі симптоматичні епілептичні напади, спричинені інсультом, тісно корелюють із локалізацією та тяжкістю пошкодження головного мозку. Якщо ураження мозку, яке призводить до судомних нападів, є чітко визначеним, і напади відбуваються безперервно у вузькому часовому діапазоні, – це може свідчити про причинно-наслідковий зв'язок (Mauritz et al., 2022).

Розподіл епілептичних нападів на ранні або пізні допомагає встановити точний діагноз та визначити стратегію терапії. За класифікацією Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), є ранні (гострі симптоматичні) та пізні (не спровоковані) ПЕН, що виникають або протягом семи днів, або після цього відрізка часу від початку інсульту відповідно. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення інсульту (ESO, 2017), судомний напад після інсульту, який виникає через один тиждень після епізоду, вважається пізнім (неспровокованим) нападом (Holtkamp et al., 2017).

За наявними даними, частота ранніх ПЕН становить 3-6%, пізніх – 12% (Lamy et al., 2003; Serafini et al., 2015). Ранні ПЕН характеризуються посиленням запальних реакцій, змінами нейронної сигналізації, пов'язаної з синтезом білка, а також підвищенням вивільненням збуджувального нейромедіатора (глутамату), іонним дисбалансом, проникністю гематоенцефалічного бар'єра, розпадом мембранних фосфоліпідів, вивільненням вільних жирних кислот і окислювальним стресом (Feyissa et al., 2019; Karhunen et al., 2005). Тому в пацієнтів може розвинути метаболічна дисфункція: дисбаланс електролітів, порушення кислотно-лужної рівноваги та нестабільність рівня глюкози. У більшості випадків такі порушення є тимчасовими та оборотними (Barker-Haliski, Steve White, 2015).

Своєю чергою пізні ПЕН характеризуються незворотними змінами, як-то:

- гліоз;
- селективна втрата нейронів;
- хронічне запалення;
- ангіогенез;
- нейродегенерація;
- синаптична пластичність.

Окрім того, рівень інвалідизації та смертності серед хворих є вищим за пізніх ПЕН порівняно із ранніми (Fisher et al., 2014). До того ж пізні ПЕН пов'язані з ризиком рецидиву, що потребує тривалого приймання ПНП.

### Етіологія ПЕН та їх клінічні прояви

Інсульт є частою причиною епілептичних нападів у літніх осіб (Feyissa et al., 2019). Однак чітко визначеної міжнародної моделі прогнозування ризику ПЕН після інсульту наразі немає. Поширеність гострих симптоматичних епілептичних нападів за внутрішньочерепних крововиливів вища, ніж за ішемічних інсультів (10-16 та 2-4% відповідно) (Beghi et al., 2010; Proscaccianti et al., 2012). Ішемічні інсульти з геморагічною трансформацією супроводжуються вищим ризиком виникнення судом порівняно з ішемічними інсультами (Beghi et al., 2011).

Підвищена частота ПЕН має місце на тлі ураження кори головного мозку, тотального передньохірулярного інфаркту, тяжкого інсульту зі значним ураженням та функціональним дефіцитом (Holtkamp et al., 2017; Pitkanen et al., 2016). Реперфузійне пошкодження може проявлятися у вигляді порушення гематоенцефалічного бар'єра, запалення кори мозку та епілептичних нападів (Hafeez et al., 2007).

Гострі симптоматичні або спровоковані епілептичні напади можуть асоціюватися із прямими або непрямыми причинами (Beghi et al., 2010). Вони включають метаболічні порушення, інфекції центральної нервової системи, сепсис, травми, зловживання психоактивними речовинами та алкоголем (McLauchlan, Powell, 2012). Важливо визначити інші, ніж інсульт, причини виникнення гострих симптоматичних епілептичних нападів.

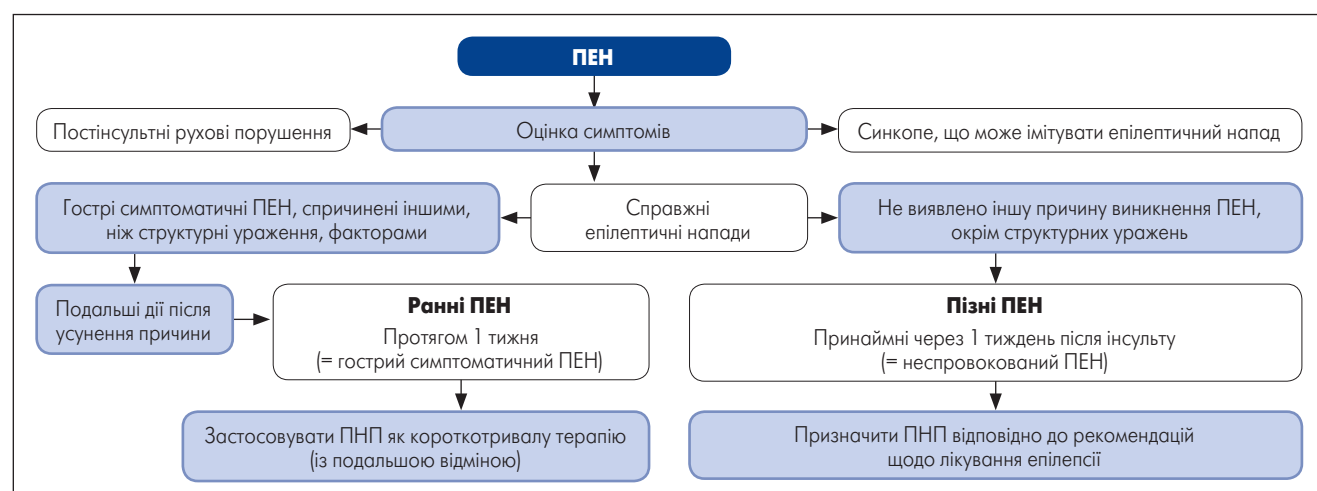


Рисунок. Клінічний підхід до ведення пацієнтів із ПЕН

Адаптовано за H.U. Ryu et al. (2024)



ПЕН виникають унаслідок надмірних нейронних розрядів і супроводжуються відповідною клінічною симптоматикою. У клінічній практиці можуть спостерігатися тонічні, клонічні та міоклонічні епілептичні напади із відповідними семіологічними симптомами, як-то мимовільне цмокання губами, нерухомий погляд тощо. Безсудомні епілептичні напади слід підтверджувати за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ). Клінічні ознаки та симптоми епілептичних нападів можуть варіювати залежно від зони початку чи характеру поширення нападу та ураження головного мозку (Jehi, 2018; Tufekjian, Luders, 2012).

Третина всіх ПЕН є генералізованими тоніко-клонічними нападами, тоді як дві третини – фокальними, при цьому епілептичний статус спостерігається у 9% випадків (Myint et al., 2006; Rumbach et al., 2000). У пацієнтів з ішемічним інсультом через оклюзію великих судин ПЕН, що виникають протягом 24 год, є переважно фокальними або генералізованими тоніко-клонічними, тоді як напади із порушенням свідомості частіше розвиваються через 24 год (Tako et al., 2022).

### Особливості діагностування ПЕН Збір анамнезу та оцінка симптомів

Збір анамнезу є найпростішим, але й найважливішим етапом діагностування ПЕН. Для встановлення точного діагнозу лікар має проаналізувати симптоми, наявні у пацієнта до початку ПЕН (у преіктальний період), під час самого ПЕН (іктальний період) та після ПЕН (постіктальний період). У преіктальній фазі симптоми, що виникають у різних ситуаціях, наприклад під час їди, розмови, ходьби або прокидання вночі з метою сходити в туалет, бувають корисними для диференційної діагностики. Неприємні відчуття в епігастральній ділянці, смакові або нюхові галюцинації, безпричинні страх чи тривога можуть допомогти точніше діагностувати ПЕН, аніж неспецифічні симптоми, такі як головний біль, запаморочення та нудота. Крім того, слід визначити характер рухів під час ПЕН: чи спостерігаються неконтрольовані посмикування голови, м'язів, повторюване тремтіння рук тощо. У постіктальному періоді оцінка наявності сплутаності свідомості, односторонньої слабкості (параліч Тодда) або дисфагії є важливими локалізаційними ознаками ПЕН (Rodríguez et al., 2017).

Діагностування ПЕН може бути ускладненим, якщо у хворого мають місце несудомні епілептичні напади, напади із незвичайною симптоматикою або сенсорні порушення на тлі нападів. У таких випадках можуть стати у пригоді такі дослідження, як ЕЕГ, магнітно-резонансна томографія та лабораторні тестування. Крім того, необхідно перевіряти психічний статус пацієнта, соматосенсорні симптоми, вегетативні зміни та аналізувати епілептиформну активність (Jan, 2007). Якщо симптоматика не вказує на виразні ПЕН, слід запідозрити наявність іншого захворювання.

### Проведення ЕЕГ

ЕЕГ – простий і неінвазивний метод, що дозволяє отримати інформацію про мозкову активність у реальному часі. За допомогою ЕЕГ можна відрізнити несудомні напади від вегетативних синкопе, рухових розладів і псевдонападів (Shreve et al., 2019; Erani et al., 2020). Наявні дані про те, що ранні аномалії на ЕЕГ (протягом перших 72 год), як-то фонова асиметрія та епілептиформний розряд між нападами, є незалежними предикторами постінсультної епілепсії протягом першого року після перенесеного епізоду (Bentes et al., 2018). У європейських рекомендаціях ESO (2017) зазначено, що пароксизмальні явища, підтвержені даними ЕЕГ, є клінічною основою для прогнозування рецидиву ПЕН (Holtkamp et al., 2017).

У разі появи ПЕН пацієнтам рекомендоване застосування ПНП. Однак питання щодо призначення ПНП безсимптомним хворим у критичному стані з аномальними результатами ЕЕГ (наприклад, гострими хвилями або чітко окресленими латералізованими періодичними розрядами) є дискусійним. У випадках, якщо патерн ЕЕГ задовольняє критеріям електрографічного нападу або іктально-інтеріктального континууму згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної нейрофізіології (ACNS, 2021), слід розглянути можливість приймання ПНП (Hirsch et al., 2021).

### Диференційна діагностика ПЕН

У пацієнтів із перенесеним інсультом можуть спостерігатися вегетативні порушення, наприклад висока частота ортостатичної гіпотензії, аритмії і синкопе. Точні механізми дисфункції вегетативної нервової системи залишаються невідомими, але пошкодження мозку при ішемічному інсульті, ймовірно, впливає на передачу сигналу в ядро солітарного тракту. Це призводить до стійкої симпатичної активності, яка підвищує стійкість адренергічних β-рецепторів до стимуляції (Pitkanen et al., 2016). За іншими даними, порушення вегетативної функції виникає, коли церебральна перфузія зменшується у відповідь на значне зниження центрального артеріального тиску, потенційно через зменшення надмірного симпатичного тону (Holtkamp et al., 2017).

H. U. Ryu et al. (2024) зауважують, що аномальні рухи після перенесеного інсульту не обов'язково є проявами

епілептичних нападів, тому розуміння симптоматики має важливе значення. Постінсультні рухові порушення виникають у 1-4% всіх пацієнтів з інсультом (Bentes et al., 2018). За доступними даними, серед хворих, у котрих з'явилися постінсультні ускладнення моторних функцій, частка ішемічного інсульту становила 75% (загалом 284 випадки). Поширеними локалізаціями уражень на тлі інсульту є задньобічна частина таламуса (23%), шкаралупа (19%) і хвостате ядро (14%). Приблизно у 46% випадків постінсультні рухові розлади розвиваються протягом семи днів після інсульту, тому вони перетинаються із ранніми епілептичними нападами. Тож диференційна діагностика є вкрай необхідною (Suri et al., 2018).

Ускладнення моторних функцій після ішемічного інсульту можуть виникати швидко, зазвичай протягом одного місяця. Причинами аномальних мимовільних рухів у 23% випадків є дистонія, у 16% випадків – хорія, у 15% випадків – міоклонус. Рухові порушення після геморагічного інсульту, що зазвичай включають дистонію та тремор, частіше з'являються через шість місяців (Bansil et al., 2012). У 84% випадків міоклонії, спричинені постінсультними руховими розладами, нівелюють природним шляхом за встановлення належного діагнозу.

### Аспекти лікування пацієнтів із ПЕН

ПНП використовуються для короткочасного лікування (протягом 1-4 тижнів) осіб із гострими симптоматичними, або ранніми ПЕН (Holtkamp et al., 2017). Ці препарати здатні зменшувати нейрональну ексайтоксичність, перинфарктну деполаризацію та запальну реакцію (Dirnagl et al., 1999). Згідно із даними низки досліджень, ПНП рекомендовані як короткострокова терапія за ранніх ПЕН, щоб знизити тенденцію до клінічного погіршення у гострій фазі. Цей підхід ґрунтується на патофізіологічних умовах на тлі перенесеного інсульту, що включають стани зі зниженою перфузією мозку, як-то інсульт із гемодинамічно значущим стенозом, набряк мозку та спазм судин після субарахноїдального крововиливу (Galovic et al., 2021; Zelano et al., 2020).

У рекомендаціях ESO (2017) йдеться про доцільність зниження дози ПНП після гострої фази одного перенесеного гострого симптоматичного ПЕН, оскільки 10-річний ризик виникнення неспровокованих епілептичних нападів є низьким (до 30%). Ймовірність повторних неспровокованих ПЕН протягом 10 років є високою (70%), отже, потрібна вторинна профілактика із застосуванням ПНП. Довгострокове лікування ПНП у разі неспровокованих ПЕН є необхідним через високий ризик рецидиву нападу після відміни ПНП (≥50%) (Hesdorffer et al., 2009; Holtkamp et al., 2017).

Первинна профілактика ПНП у пацієнтів із ПЕН не рекомендована, оскільки бракує даних на підтвердження того, що вони знижують ризик гострих симптоматичних чи неспровокованих епілептичних нападів, зменшують смертність або поліпшують функціональні результати. У пацієнтів, які перенесли один гострий симптоматичний ПЕН протягом семи днів, імовірність повторних нападів становить 10-20%, тож вторинна профілактика ПНП не потрібна (Leung et al., 2017).

Таким чином, на думку H. U. Ryu et al. (2024), ПНП можна використовувати як короткочасну терапію у гострій фазі залежно від стану пацієнта, відповідно до стратегії лікування епілепсії, визначеної ILAE (Beleza, 2012; Mauritz et al., 2022). До таких ПНП належать ламотриджин, лакозамід, леветирацетам, карбамазепін, фенітоїн і вальпроат (Consoli et al., 2012). За доступними даними, ефективність ламотриджину, леветирацетама та карбамазепіну уповільненого вивільнення для терапії ПЕН є зрівняною. Однак ламотриджин і леветирацетам характеризуються кращою переносимістю, ніж карбамазепін (Bekelaar et al., 2020; Xu, 2019).

Окрім того, є дані, що інтенсивна статинотерапія знижує частоту ранніх або пізніх ПЕН. Як повідомляється, при застосуванні статинів протягом ≥2 років ризик постінсультної епілепсії знижувався, незалежно від того, застосовувалися статини до чи після інсульту (Matsubara et al., 2020; Xu et al., 2020).

### Висновки


ПЕН являють собою поширене ускладнення інсульту. Важливим є запровадження систематичного підходу, що включає класифікацію ПЕН, оцінку її контроль симптомів, а також їх диференціювання від аномальних рухових порушень, синкопе та психогенних неепілептичних нападів. Зокрема, слід виявляти інші фактори, крім пов'язаних з інсультом структурних уражень, які можуть спричинити виникнення гострих симптоматичних ПЕН (рисунок). Після підтвердження наявності ПЕН пацієнтам доцільно призначити ефективне лікування для поліпшення їхнього прогнозу та якості життя.

Підготувала **Олена Коробка**

UA-LAMO-PUB-012025-060



## Приборкай енергію ХВИЛІ



# ЛАМОТРИН®

### Ламотриджин

- ◆ Доведена ефективність в лікуванні фокальних та генералізованих (тоніко-клонічні напади) форм епілепсії<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Доведена ефективність при біполярному афективному розладі (депресивний епізод)<sup>4</sup>
- ◆ Препарат увнесено до Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації<sup>5</sup>

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ламотрин. 2. Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline Published: 27 April 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng217. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Епілепсії у дорослих. (наказ МОЗ України №276 від 17.04.2014). 4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з біполярним розладом (наказ МОЗ України №59 від 05.02.2007). 5. Перелік лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 23 серпня 2024 року (наказ МОЗ України № 1537 від 04 вересня 2024 року).

Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН.** Склад: діюча речовина: ламотриджин. Лікарська форма: 1 таблетка містить ламотриджину 25 мг або 50 мг, або 100 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Фармакологічні властивості. Ламотриджин – похідне фенітриазину – протиепілептичний засіб, блокує потенціалзалежні натрієві канали прасинаптичних мембран нейронів і пригнічує надлишкове вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів, насамперед глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). Показання. Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих. Для запобігання фазам емоційних порушень у хворих на біполярні розлади, переважно попереджаючи депресивні епізоди. Протипоказання. Гіперчутливість до ламотриджину або до інших компонентів препарату. Побічні реакції. Шкірні висипання, дратівливість, агресивність, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, атаксія, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання, діарея, сухість у роті, підвищена стомлюваність, артралгія, біль у спині тощо. Виробник. ТОВ "Фарма Старт". Р. П. МОЗ України № UA/2112/01/01, № UA/2112/01/02, № UA/2112/01/03, №2004 від 02.10.2019.

UA-LAMO-IMI-122024-057

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»  
бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)



# Оцінка ефективності й безпеки есциталопраму та сертраліну в осіб із постінсультною депресією

Останнім часом спостерігається стрімке зростання частки осіб із серцево-судинними (ССЗ) та цереброваскулярними захворюваннями, що становлять значну загрозу для здоров'я популяції середнього та похилого віку. При цьому ССЗ залишаються провідною причиною смертності серед населення загалом. Інсульт – небезпечно порушення мозкового кровообігу, що спричиняє виникнення різних ускладнень, включно із постінсультною депресією (ПІД). Остання може суттєво погіршувати відновлення неврологічної та когнітивної функцій, що призводить до зниження якості життя пацієнтів. N. Yan та S. Hu здійснили дослідження, метою якого було оцінити ефективність і безпеку есциталопраму та сертраліну в осіб із ПІД з метою перевірки доцільності їх застосування у клінічній практиці. Автори виявили зівставну ефективність препаратів щодо проявів тривоги, когнітивних функцій і повсякденних можливостей у пацієнтів із ПІД, при цьому есциталопрам мав певні переваги щодо редукції симптомів депресії, чинив швидший ефект та асоціювався з нижчою частотою несприятливих явищ. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження, що були опубліковані у статті «The safety and efficacy of escitalopram and sertraline in post-stroke depression: a randomized controlled trial» (BMC Psychiatry, 2024; 24: 365).

Дані досліджень демонструють, що приблизно у 30% пацієнтів із перенесеним інсультом протягом одного року розвивається ПІД. До того ж упродовж 10 місяців після початку інсульту рівень смертності в осіб із ПІД значно вищий порівняно з особами без цього ускладнення (Sangam, 2018; Frank et al., 2022). Частота ПІД залишається високою через два роки після інсульту, коливаючись від 11 до 41% (Guo et al., 2022).

N. Yan та S. Hu (2024) зауважують, що між депресією та інсультом є двоспрямований зв'язок. Інсульт збільшує ймовірність виникнення ПІД, тоді як депресія є фактором ризику інсульту. Попри визнаний негативний вплив на соціальне функціональне відновлення пацієнтів та прогноз захворювання, у клінічній практиці ПІД приділяють недостатню увагу. Наявні докази підкреслюють, що рання терапія антидепресантами в осіб з інсультом без симптомів депресії знижує ризик її розвитку (Sangam, 2018). Тож вкрай важливо, щоб такі хворі отримували ефективні й безпечні ліки, аби полегшити спричинюваний ПІД тягар для здоров'я.

Нині доказів щодо дієвих профілактичних і терапевтичних методів при ПІД недостатньо. За даними раніше проведених досліджень, лікування депресії у хворих із неврологічними розладами (як-от інсульт) асоційоване із суттєвішими труднощами, ніж у тих, хто не має цих захворювань, імовірно, через затримку з діагностуванням і призначенням терапії (Frank et al., 2022). Відповідно, проблеми, пов'язані з лікуванням осіб, які страждають на ПІД, можуть врешті-решт призвести до незворотних наслідків (наприклад, суїциду). Отже, враховуючи значний вплив ПІД на сім'ю хворих та суспільство загалом, більша увага до хвороби, раннє її виявлення та ефективне лікування мають велике значення для поліпшення довгострокового прогнозу в пацієнтів.

На сьогодні селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є загально визнаним методом фармакотерапії при ПІД (Stuckart et al., 2021). Попередні дослідження послідовно демонстрували, що своєчасне призначення СІЗЗС сприяє не лише суттєвому зниженню частоти виникнення ПІД, але й відновленню моторних, неврологічних та соціальних функцій після інсульту (Cao et al., 2020). Відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації / Американської асоціації з інсульту (AHA / ASA, 2017), есциталопрам та сертралін за ефективністю і безпекою перевершують інші СІЗЗС (Towfighi et al., 2017). Однак лише 60-80% пацієнтів із депресивними розладами належним чином відповідають на лікування сертраліном, а значна їх частка скаржиться на непереносимі побічні ефекти препарату.

Останніми роками кількість досліджень, присвячених есциталопраму, зростає. З'являється все більше доказів на користь того, що есциталопрам порівняно з іншими СІЗЗС має переваги у зменшенні проявів негативних емоцій, поліпшенні моторних, когнітивних функцій та сприянні відновленню імунних функцій у пацієнтів із ПІД. При цьому він асоційований із швидшим ефектом, менш значними побічними явищами та більше підходить для лікування осіб із ПІД, ніж сертралін (Yao et al., 2021; Kalbouneh et al., 2022).

N. Yan та S. Hu (2024) провели дослідження, щоб підтвердити наведені вище висновки та порівняти ефективність і безпеку есциталопраму й сертраліну при лікуванні ПІД із метою забезпечення пацієнтам більш ефективної, індивідуально орієнтованої та надійної терапії.

## Матеріали й методи дослідження

### Когорта учасників

До подвійного сліпого рандомізованого контрольованого випробування було залучено 60 хворих (стаціонарних і амбулаторних) середнього та літнього віку, в яких розвинулася ПІД у період із березня 2020 р. по квітень 2022 р. (Чжецзян, Китай). Усі пацієнти надали інформовану згоду на включення у дослідження із можливістю відмовитися від участі у будь-який момент.

До критеріїв включення у дослідження належали:

- діагноз ПІД (після ішемічного інсульту) згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), підтверджений за допомогою магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії;
- вік учасників – 40-89 років;
- відсутність нещодавно проведеної електросудомної терапії або повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції;
- можливість перебувати під наглядом упродовж двох місяців;
- відповідність початковим позитивним критеріям за опитувальником про стан здоров'я пацієнта (PHQ-9).

Критеріями виключення були: наявність інших тяжких соматичних патологій, зокрема органічних захворювань мозку; зловживання психоактивними речовинами в анамнезі; коморбідні психічні розлади; суїцидальні наміри чи поведінка; вагітність, лактація або намір завагітніти протягом найближчих двох місяців; епілепсія в особистому або сімейному анамнезі; затримка в розумовому розвитку; участь у будь-яких інших клінічних випробуваннях упродовж останніх двох місяців.

Всі учасники були випадковим чином розподілені для отримання есциталопраму (група терапії; n=30) та сертраліну (контрольна група; n=30) у співвідношенні 1 : 1. Есциталопрам призначали у початковій дозі 10 мг, яку поступово титрували до 20 мг протягом двох тижнів. Терапія сертраліном починалася із дозової дози 50 мг, яку поступово збільшували до 100 мг протягом двох тижнів. Максимальна доза сертраліну становила 200 мг/добу. Достовірних відмінностей між двома групами за перебігом захворювання, віком пацієнтів та іншими демографічними характеристиками не спостерігалось.

### Інструменти оцінювання

Стан пацієнтів аналізували за 24-пунктовою шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAMD-24) і 14-пунктовою шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A-14) на початку та наприкінці 1, 3, 4, 6 і 8-го тижнів лікування. Побічні ефекти, зокрема порушення функції печінки, запаморочення, втомлюваність, нудоту, блювання, безсоння та закрепи, реєстрували за шкалою симптомів, що пов'язані з лікуванням (TESS). Також для контролю стану пацієнтів до і після лікування використовувалися монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА) і шкала для оцінки активності у повсякденному житті (ADL). Під час дослідження хворі не отримували жодних додаткових антидепресантів.

**Ефективність.** Користь від лікування визначали на основі зниження показника за HAMD-24 на >50%, тоді як клінічну ремісію – як відповідність критеріям загального бала за HAMD-24 ≤8. Зниження показника за HAMD-24 на ≥75% вважалося повною ремісією; на ≥50%, але <75% – частковою ремісією; на ≥25%, але <50% – легкою ремісією та на <25% – відсутністю ремісії.

**Безпека.** Оцінка безпеки та переносимості включала визначення частоти й тяжкості побічних ефектів, які постійно спостерігалися протягом усього курсу лікування. Всім пацієнтам до та після лікування (через вісім тижнів) проводили комплексні лабораторні та електрокардіографічні дослідження. По двоє учасників в обох групах через несприятливі явища, а за оцінкою лікаря – із суб'єктивних причин, відмовилися від подальшого медикаментозного лікування та вибули з дослідження.

### Статистичний аналіз

Для оцінки первинних результатів використовували аналіз наміру лікуватися (ІТТ). Дані з ненормальним розподілом були представлені як медіана, 25-й і 75-й процентиль. Нормально розподілені дані були представлені як середнє ± стандартне відхилення. Т-критерій для незалежних вибірок слугував для безперервних змінних із нормальним розподілом, тоді як U-тест Манна – Уїтні – для даних із ненормальним розподілом. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) або точного критерію Фішера (Z) та виражали у відсотках. Цей підхід використовували для аналізу вихідних демографічних характеристик, частоти відповіді, побічних ефектів та інших клінічних змінних. Міжгрупове зниження показників за НАМА-14 і HAMD-24 порівнювали за допомогою процедури дисперсійного аналізу ANOVA із повторними вимірюваннями. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим (двобічним).

### Результати дослідження

#### Міжгрупове порівняння балів за HAMD-24 і НАМА-14

До лікування не спостерігалось статистично значущої різниці між пацієнтами, які отримували есциталопрам або сертралін, за показниками шкали HAMD-24. Однак вже через тиждень від початку терапії мало місце суттєве та стрімке зниження балів за HAMD-24 зі статистично значущими відмінностями в обох групах (саме наприкінці першого тижня терапії різниця між групами була найбільш значущою;  $p < 0,05$ ). Згодом, через 3, 4, 6 і 8 тижнів після лікування, показники за HAMD-24 продовжували знижуватися зі статистично значущою різницею в обох групах ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

До лікування не спостерігалось статистично значущих відмінностей між хворими на терапії есциталопрамом або сертраліном

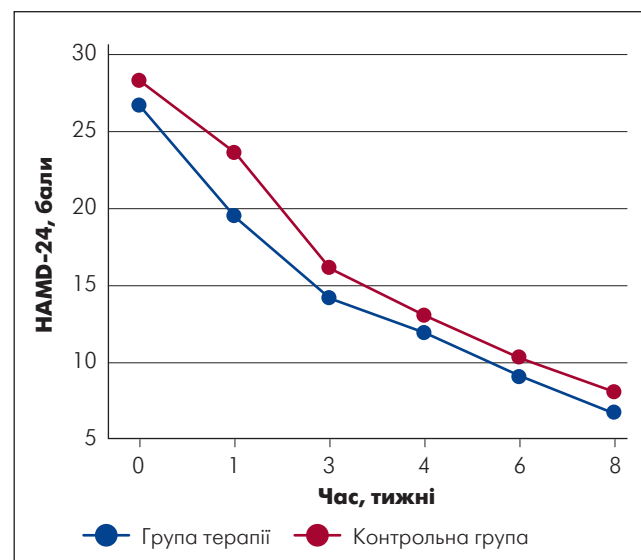


Рис. 1. Зменшення проявів депресії за шкалою HAMD-24 на тлі терапії есциталопрамом та сертраліном

Адаптовано за N. Yan, S. Hu (2024)

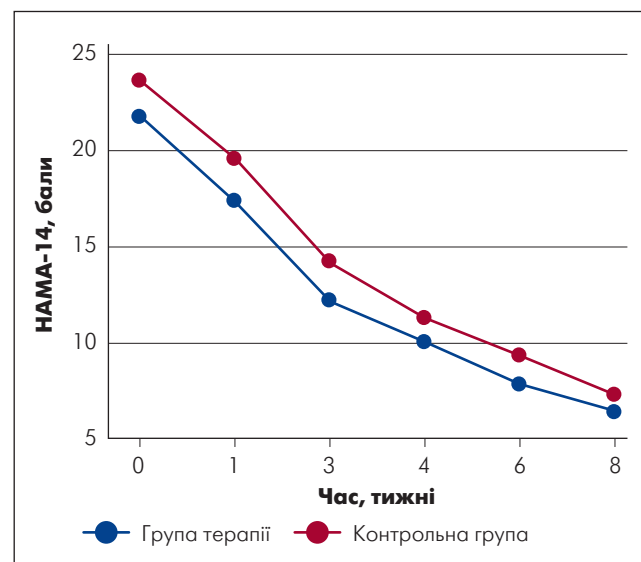


Рис. 2. Зменшення проявів тривоги за шкалою НАМА-14 на тлі терапії есциталопрамом і сертраліном

Адаптовано за N. Yan, S. Hu (2024)

за показниками шкали НАМА-14. Через 1, 3, 4, 6 і 8 тижнів після лікування показники за НАМА-14 послідовно знижувалися без статистично значущої різниці в обох групах ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

### Міжгрупове порівняння показників за МОСА та ADL

Після восьми тижнів лікування не було статистично значущої різниці щодо поліпшення когнітивних функцій за показником шкали МОСА між пацієнтами, які отримували есциталопрам чи сертралін. Що стосується шкали ADL, то через вісім тижнів терапії учасники обох груп продемонстрували поліпшення повсякденної активності з подібними результатами.

### Клінічна ефективність і безпека

Загальний рівень відповіді на терапію у групах есциталопраму та сертраліну був зівставним, без статистично значущої різниці (таблиця). Несприятливі явища в обох групах були порівнянними, але їх частота була нижчою у пацієнтів, які отримували есциталопрам. Серйозних побічних ефектів не спостерігалось.

### Обговорення

Основні результати дослідження свідчать про значне зменшення клінічних проявів ПІД на тлі застосування як есциталопраму, так і сертраліну. Обидва препарати чинили подібний ефект щодо зниження рівня тривоги, поліпшення когнітивних функцій і відновлення щоденної активності. Однак N. Yan і S. Hu (2024) зазначають, що терапія есциталопрамом була ефективнішою стосовно редукції симптомів депресії порівняно із сертраліном. Подальший аналіз показав швидший початок ефекту есциталопраму вже через тиждень після ініціювання лікування. До того ж частота несприятливих реакцій була нижчою у хворих, які отримували есциталопрам. Тож на підставі виявлених переваг автори дійшли висновку, що застосування есциталопраму є рекомендованою опцією для лікування осіб із ПІД. Отримані результати заслуговують на значну увагу, але, на думку науковців, для глибшого розуміння специфічної ефективності й безпеки есциталопраму необхідно проводити подальші дослідження із залученням більшої когорти пацієнтів.

Наразі науково обґрунтованих методів фармакотерапії ПІД все ще бракує. З огляду на хронічний і рецидивний перебіг ПІД, пацієнти часто потребують тривалого лікування. Отже, переносимість та безпека ліків є вирішальними факторами, які слід враховувати.



Таблиця. Порівняння клінічної ефективності у групах терапії есциталопрамом і сертраліном (%)

| Групи            | n  | Повна ремісія | Часткова ремісія | Помірна ремісія | Відсутність ремісії | Загальний рівень відповіді | Значення $\chi^2$ | Значення p |
|------------------|----|---------------|------------------|-----------------|---------------------|----------------------------|-------------------|------------|
| Група терапії    | 30 | 19 (63,3)     | 7 (23,3)         | 2 (6,7)         | 2 (6,7)             | 86,67                      | 3,042             | 0,408      |
| Контрольна група | 30 | 14 (46,7)     | 13 (43,3)        | 1 (3,3)         | 2 (6,7)             | 90,0                       |                   |            |

Примітка: Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим (двобічним).

Адаптовано за N. Yan, S. Hu (2024)

Попередні випробування продемонстрували найбільші переваги есциталопраму серед антидепресантів, застосовуваних пацієнтами з ПІД як у гострій фазі, так і в періоді ремісії (Li et al., 2020; Yuan et al., 2020). Науковці N. Yan та S. Hu (2024) у своєму дослідженні дійшли подібного висновку, довівши ефективність і безпеку препарату при ПІД. Зокрема, було виявлено, що есциталопрам у фіксованій дозі 10 мг/добу чинив клінічний ефект, зіставний з ефектом сертраліну в гнучкому дозуванні (50–200 мг/добу) (Ventura et al., 2007). Обидва препарати добре переносяться в зазначених дозах; це свідчить, що есциталопрам у низьких дозах загалом є дієвим і безпечним. Автори також зауважують, що хоча підвищення дози сертраліну асоційоване із поліпшенням ефективності, ризик побічних реакцій при застосуванні доз понад 150 мг/добу значно зростає (Luo et al., 2023). Тож при виборі оптимального дозування сертраліну необхідно враховувати залежність ефективності й безпеки від дози.

Антидепресивна дія есциталопраму й сертраліну проявляється шляхом інгібування зворотного захоплення 5-НТ на пресинаптичній мембрані, що сприяє підвищенню концентрації 5-НТ у синаптичній щілині (Sanchez et al., 2014; Pastoor, Gobburu, 2014). До того ж препарати виявляють високу спорідненість до натрій-залежного білка – переносника серотоніну (SERT), що є основною мішенню, відповідальною за їх терапевтичну дію. Серед СІЗЗС для есциталопраму, S-енантіомеру циталопраму, продемонстровано найбільшу селективність: він щонайменше у 60 разів селективніший за сертралін (Landy et al., 2024). SERT має один або кілька алостеричних сайтів. Порівняно із сертраліном есциталопрам має здатність одночасно зв'язуватися як з алостеричними, так і з ортостеричними ділянками, що свідчить про його виняткову селективність щодо SERT (Pastoor, Gobburu, 2014; Ventura et al., 2007). Отже, есциталопрам асоційований зі швидшим початком дії та вищою ефективністю, ніж сертралін.

Останніми роками цей факт був підтверджений у багатьох наукових дослідженнях. Так, за даними C. Sanchez et al. (2014), есциталопрам притаманні вищі ефективність та переносимість порівняно із пароксетином і сертраліном. X. Li et al. (2020) виявили, що серед дев'яти антидепресантів есциталопрам був найкориснішим для осіб із ПІД. Також Н.М. Kalbouneh et al. (2022) стверджують, що есциталопрам забезпечував найстабільніший терапевтичний ефект у пацієнтів із ПІД.

Есциталопрам чинить незначну інгібіторну дію на інші рецептори, зокрема холінергічні мускаринові М1-, адренергічні  $\alpha$ - і  $\beta$ -, гістамінові Н1- та дофамінові рецептори (Landy et al., 2023; Xue et al., 2022). Завдяки цьому його застосування пов'язане із низькою частотою несприятливих явищ і мінімальним впливом на вагу пацієнта. Крім того, метаболізм есциталопраму за участю цитохрому Р450 є незначним, тож його тривале застосування не призводить до накопичення препарату в організмі. На додаток, не зафіксовано суттєвої медикаментозної взаємодії есциталопраму з іншими ліками (Pastoor, Gobburu, 2014; Xue et al., 2022). Варто зазначити, що сертралін чинить значний інгібувальний ефект на специфічні ферменти цитохрому Р450, через що ймовірність взаємодії лікарських засобів є високою (Sanchez et al., 2014).

Останній метааналіз R. F. Feng et al. (2022) підтверджує, що есциталопрам безпечніший для застосування при ПІД, оскільки сприяє ефективній редукції симптомів депресії та поліпшенню моторних функцій. Раннє лікування есциталопрамом пацієнтів з інсультом на етапі реабілітації може поліпшувати прогноз щодо порушень неврологічних функцій та зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції (Cao et al., 2020).

Продовжуючи обґрунтування пріоритетності терапії есциталопрамом у пацієнтів із ПІД, автори зауважують, що тяжкі інсульти спричиняють запалення головного мозку, внаслідок чого підвищується рівень відповідних запальних цитокінів. Як результат, посилюється ексайтотоксичність глутамату, що призводить до збільшення масштабів нейронального апоптозу та інфарктів (Strawbridge et al., 2015; Frank et al., 2022).

У дослідженнях було показано, що есциталопрам чинить захисний вплив на мозок шляхом (Cao et al., 2020):

- модулювання протизапальних медіаторів;
- сприяння регенерації нейронів гіпокампа;
- поліпшення мозкового кровообігу в ішемізованих тканинах мозку.

На додаток, есциталопрам ефективно пригнічує підвищення рівня прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у сироватці крові. Крім того, використання есциталопраму асоціювалося із суттєвим збільшенням сироваткової концентрації протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (Dong et al., 2016). Проте є дані, що препарат індукував підвищення рівня інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у клітинах макрофагів свавців (Onal et al., 2023). Таким чином, необхідні подальші комплексні дослідження для з'ясування впливу есциталопраму на імунну систему.

Наявні докази того, що есциталопрам може модулювати активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що корелює з терапевтичними результатами в осіб із депресією (Cao et al., 2020). Також препарат здатний чинити модулювальний вплив на низку мішеней поза системою 5-НТ. У нещодавніх дослідженнях було

продемонстровано його вплив на систему транскрипційного коактиватора 1, регульованого сіль-індукованою кіназою CREB-1 у паравентрикулярному ядрі (Shi et al., 2023). Спостерігалось залучення цієї системи до механізму антидепресивної дії есциталопраму. Крім того, есциталопрам модулює активність вродженого імунітету та стимулює Т-хелпери 2-го типу до відповіді, поліпшуючи тим самим функціонування Т-регуляторних клітин та збільшуючи їх кількість (Ho et al., 2015). Ці висновки підкреслюють перспективний клінічний потенціал і переваги ранньої терапії есциталопрамом у пацієнтів із ПІД.

На сьогодні СІЗЗС широко використовуються для профілактики та лікування ПІД, але докази щодо їх довгострокової користі залишаються непереконливими. Є дані, що свідчать про потенційний ризик геморагічного інсульту та переломів, пов'язаних з їх застосуванням (Legg et al., 2021; Jones et al., 2021). У дослідженні N. Yan та S. Hu (2024) не спостерігалось переломів або рецидивних внутрішньомозкових крововиливів в осіб із ПІД. Однак період спостереження був доволі коротким, тож тривала безпека використання СІЗЗС при ПІД потребує обережності

та підвищеної уваги. Таким чином, при розгляді довгострокової терапії СІЗЗС у пацієнтів із ПІД переваги зменшення симптомів депресії мають бути збалансовані з потенційними ризиками переломів і повторного геморагічного інсульту.

N. Yan та S. Hu (2024) зазначають певні обмеження їхнього дослідження. По-перше, статистична потужність аналізу була обмежена невеликим розміром вибірки. Однак автори зауважують, що зареєстровані пацієнти не приймали додаткових препаратів, окрім вищезазначених. Відповідно, отримані результати є достовірними. По-друге, період спостереження у дослідженні був вельми коротким (два місяці). Оцінка віддалених результатів лікування не виконувалася. Отже, вкрай важливо проводити додаткові багаточетрові дослідження з більшими розмірами вибірки та довгостроковими спостереженнями.

## Висновки

Результати дослідження N. Yan та S. Hu (2024) свідчать про ефективне зменшення проявів депресії та тривоги, поліпшення когнітивних функцій і повсякденної активності пацієнтів із ПІД на тлі терапії як есциталопрамом, так і сертраліном. Однак науковці відзначають певні переваги есциталопраму над сертраліном щодо редукції симптомів депресії завдяки швидкому початку дії, ефективності та сприятливому профілю безпеки. Тому есциталопрам заслуговує на пріоритетне застосування при лікуванні пацієнтів із ПІД.

Підготувала **Олена Коробка**

№UA-ESCI-PUB-022025-070

ПІДТРИМКА  
ПОЛЕГШУЄ ЖИТТЯ





# ЕСЦИТАМ® АСИНО

есциталопрам



**Escitiam® Асiно 20 мг (mg)**



**Escitiam® Асiно 10 мг (mg)**

- ◆ Доведена ефективність при депресіях і тривогах<sup>1-5</sup>
- ◆ Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму<sup>6</sup>
- ◆ ЕСЦИТАЛОПРАМ №1 в Україні<sup>7</sup>



**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ® АСИНО.**  
Діюча речовина. Есциталопрам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг або 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Фармакологічні властивості. Есциталопрам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низькою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-рецептори, дофамінові D<sub>1</sub>- та D<sub>2</sub>-рецептори,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -адренергічні рецептори, гістамінові H<sub>1</sub>, M-холінергічні рецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Показання. Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами MAO або пімозидом. Побічні реакції. Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, анормальні сни, зниження лібдо, аноразмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусит, позичення, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, лирксія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. Категорія вілуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02. Наказ МОЗ України №2405 від 03.11.2021. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асiно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Escitiam. Р. П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02, Наказ МОЗ України №2405 від 03.11.2021. 2. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331-4. 3. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27 481-92. 4. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21 297-309. 5. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189 264-1. 6. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 7. В МНН Есциталопрам, 2024, УАН розділяє реалізація Sale out, Україна, База даних «PharmExplorer Plus Sale Out» ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл», 2024-2025.

ТОВ «АСИНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія  
www.acino.ua

UA-ESCI-IMI-022025-080



# Фібриляція передсердь та інсульт: сучасний стан проблеми та майбутні напрями її розв'язання

**Фібриляція передсердь (ФП) та інсульт залишаються одними з основних причин захворюваності та смертності у світі. Цим станам притаманні спільні коморбідності та фактори ризику. Інсульти, поєднані з ФП, асоційовані з гіршими клінічними наслідками та вищою летальністю. Раннє виявлення ФП є життєво важливим для профілактики. Для прогнозування ФП у пацієнтів високого ризику розроблено низку шкал, проте вони ще не включені у клінічні настанови. Вивчаються нові маркери та предиктори ФП, тривають дискусії щодо лікування пацієнтів із гострим інсультом та ФП, а також тих, хто переніс геморагічний інсульт на тлі приймання пероральних антикоагулянтів. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації S. Elsheikh et al. «Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions» (Curr Probl Cardiol, 2024; 49 (1 Pt C): 102181), присвяченої всебічному обговоренню даних щодо складного взаємозв'язку цих двох загрозливих станів, підходів до терапії та вторинної профілактики інсульту при ФП, а також наявних проблем і майбутніх напрямів досліджень у цій галузі.**

Інсульт являє собою тяжке ускладнення ФП. Своєю чергою близько 25% ішемічних інсультів мають кардіоемболічне походження, а ФП є найпоширенішою причиною їх розвитку (Murtagh, Smalling, 2006). Неклапанна ФП збільшує ймовірність інсульту в п'ять разів, а ФП, пов'язана із мітральним стенозом, — у 20 разів (Rogers et al., 2018). Атрибутивний ризик інсульту при ФП (зниження частоти інсульту в популяції, яке мало б місце при повному виключенні впливу ФП порівняно із поточним станом) зростає з віком, чого не спостерігається для інших чинників, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ) (Wolf et al., 2001).

ФП, що протікає безсимптомно, але виявляється за допомогою імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) або натільного монітора, називають субклінічною. Вважається, що така ФП може бути причиною криптогенних інсультів (тобто інсультів невідомої етіології) (Healey et al., 2012). Хоча дослідження показали, що епізоди прискореного передсердного ритму, виявлені за допомогою ІКД, пов'язані з підвищеним ризиком інсульту, застосування антикоагулянтів за таких станів не сприяло його зниженню (Healey et al., 2012; Glotzer et al., 2003). Власне, антикоагуляція в цих випадках призводила до зростання частоти комбінованої кінцевої точності (як-то смерть / великі кровотечі) — головним чином через збільшення ймовірності кровотеч (Kirchhof et al., 2023).

Окрім того, ФП може спричинити інсульт, і навпаки (Kamel et al., 2016). Також було показано, що в пацієнтів із ФП трапляються тяжчі інсульти, які призводять до вищої смертності, ніж в осіб без ФП (Vinding et al., 2022). Вплив ФП на рівень смертності передусім зумовлений тяжкістю інсульту (Vinding et al., 2022). Гірші клінічні та візуалізаційні результати при інсультах, асоційованих із ФП, пояснюються більшими об'ємами тканин із тяжчою гіпоперфузією, що призводить до значніших розмірів інфаркту та вищих ризиків його геморагічної трансформації (Tu et al., 2010).

S. Elsheikh et al. (2024) здійснили даний описовий огляд з метою: оцінити тягар ФП та інсульту і складний взаємозв'язок цих двох станів; всебічно проаналізувати підходи до лікування та вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, наявні докази та проблеми; висвітлити майбутні напрями досліджень цієї теми.

## Епідеміологія

### Фібриляція передсердь

ФП є найпоширенішою серцевою аритмією та одним із найчастіших серцево-судинних (СС) захворювань. Її частота (1-2% у загальній популяції) зростає з віком, сягаючи ~10% серед осіб віком понад 75 років (Kavousi, 2020). У всьому світі ФП залишається основною причиною захворюваності та смертності (остання становить близько 5 млн випадків на рік) (Odutayo et al., 2016). За оцінками,

~18% осіб у Європі матимуть ФП до 2060 р. (Lipri et al., 2021). Отже, поширеність ФП відповідає епідемії, та цей стан є серйозною проблемою для громадського здоров'я (Kornej et al., 2020).

Існують міжрасові відмінності щодо захворюваності та поширеності ФП. Вищі показники спостерігаються для осіб європейського походження порівняно з азіатами та особами африканського походження (незважаючи на більший тягар супутніх захворювань в останніх) (Rogers et al., 2018; Kornej et al., 2020). Згідно із даними дослідження A. Alonso et al. (2009), скоригований ризик розвитку ФП був на 41% нижчим в афроамериканців порівняно з представниками європейської раси. Можливими причинами нижчої частоти ФП в афроамериканців є обмежений доступ до медичної допомоги, що призводить до гірших показників виявлення ФП, частіших пароксизмів і свідчень щодо меншого розміру лівого передсердя (Kornej et al., 2020).

Генетична схильність є ще однією гіпотезою, висунутою для пояснення міжрасових відмінностей. Так, за даними метааналізу, на кожні 10% підвищення показника європейського походження ризик ФП зростає на 13% (Marcus et al., 2010). Різниця у смертності між етнічними групами також може частково пояснювати розбіжності у поширеності ФП: частота смерті як від усіх причин, так і від СС-захворювань вища серед афроамериканців порівняно із білими. Тому непропорційно менша частка афроамериканської популяції, яка виживає, піддається ризику розвитку ФП (Alonso et al., 2009).

Серед учасників Фремінгемського дослідження серця віком від 40 років кожний четвертий, незалежно від статі, мав ризик розвитку ФП протягом життя; цей показник залишався високим для кожного зостого, навіть за відсутності інфаркту міокарда (ІМ) або застійної серцевої недостатності (СН) в анамнезі (Lloyd-Jones et al., 2004). За оцінками, станом на 2017 р. у світі нараховувалося 19,8 млн чоловіків (95% довірчий інтервал [ДІ] 17,2-22,4) та 17,8 млн жінок (95% ДІ 15,3-20,2) із ФП / тріпотінням передсердь (Wang et al., 2021).

Згідно із даними дослідження глобального тягара захворювань, поширеність ФП з роками зростає. Порівняно із 1990 р., до 2019 р. частота ФП і тріпотіння передсердь підвищилася більш ніж удвічі (+120,7%), причому найбільше зростання було зареєстроване у країнах із середнім рівнем доходів. Абсолютна глобальна поширеність ФП / тріпотіння передсердь сягнула майже 60 млн випадків у 2019 р. порівняно із приблизно 28 млн випадків у 1990 р. (Ohlrogge et al., 2023).

Для пояснення цієї тенденції було запропоновано кілька факторів, включно зі зростанням захворюваності на АГ, особливо в країнах із низьким, нижчим за середній та вищим за середній рівнем доходів, а також зростанням захворюваності на ожиріння у всіх країнах, незалежно від рівня доходів. Інша теорія полягає у поліпшенні

стратегій лікування СС-захворювань, тісно пов'язаних із ФП, як-от СН та ішемічна хвороба серця (ІХС), завдяки чому виживає більше представників старіючого населення з високим ризиком розвитку ФП (Chugh et al., 2014). Ще одним фактором є поліпшення діагностування ФП (Essa et al., 2021).

Фінансовий тягар ФП для закладів громадського здоров'я соціальних служб, що включає вартість амбулаторних консультацій і консультацій лікарів загальної практики, госпіталізацій та медикаментозного лікування (зокрема, антикоагулянтної терапії та моніторингу), є значним. У 2000 р. він становив 459 млн фунтів стерлінгів для Великої Британії (0,88% від загальних витрат Національної служби охорони здоров'я [NHS]) (Stewart et al., 2004). Ця цифра не враховує інші витрати (спричинені крововиливами у мозок на тлі приймання ацетилсаліцилової кислоти [АСК] або варфарину, реабілітацією після інсульту чи токсичністю дигоксину). У 2020 р. витрати, пов'язані з ФП, становили вже 1,6% загальних витрат NHS; натепер очікується, що загальні прямі витрати на ФП зростуть до 4% від таких NHS протягом наступних двох десятиліть (Burdett, Lip, 2022).

Окрім збільшення віку, із розвитком та підвищенням ризиком ФП пов'язані деякі хронічні захворювання і стани, як-от АГ, цукровий діабет (ЦД), СН, ІХС, вади клапанів, гіпертиреоз, ожиріння, вживання алкоголю, хронічні захворювання нирок і легень (Kornej et al., 2020; Chung et al., 2021).

## Інсульт

Під загальний термін «інсульт» підпадають три основних патологічних домени (Tsai et al., 2013; Saini et al., 2021):

- ішемічний інсульт (87%);
- внутрішньомозковий крововилив (ВМК) (10%);
- субарахноїдальний крововилив (САК) (3%).

Інсульт є найпоширенішим неврологічним захворюванням і другою за частотою причиною смерті у світі. Ризик розвитку інсульту протягом життя має щонайменше кожен шостий житель планети (Bos et al., 2014). Інсульт є основною причиною інвалідизації, на яку в 2016 р. припадало близько 116 млн втрачених років життя із поправкою на інвалідність (DALY). Того ж року глобальна поширеність інсульту становила 80,1 млн (95% ДІ 74,1-86,3), причому серед жінок цей показник був вищим (41,1 млн; ДІ 95% 38,0-44,3) порівняно із чоловіками (39 млн; 95% ДІ 36,1-42,1). Кількість нових інсультів зросла до 13,7 млн (95% ДІ 12,7-14,7), 87% із них були ішемічними. У 2017 р. поширеність інсульту зросла на 19,3%, захворюваність — на 5,3%, показник DALY — на 2,7%, а смертність від інсульту — на 5,3% (Goldstein, 2020). Прогнозується, що до 2030 р. 3,9% дорослого населення США перенесуть інсульт, а абсолютна летальність від інсульту зросте на 50% (64 тис. додаткових смертей порівняно із 2012 р.) (Saini et al., 2021).

У частоті інсульту також існують етнічні відмінності: 1,91 на 1 тис. осіб серед афроамериканського населення порівняно із 0,88 на 1 тис. осіб серед представників європейської раси. Расові відмінності спостерігаються і в розподілі підтипів ішемічного інсульту: основною причиною ішемічного інсульту в азіатській популяції є атеросклероз великих артерій (33%), тоді як у популяції білого населення — кардіоемболія (28%) (Saini et al., 2021).

Різниця в доступності ресурсів у світі також впливає на тягар інсульту та його наслідки. Так, рівень смертності від інсульту протягом 30 днів коливався від близько 10% у Діжоні, Франція (2000-2004 рр.) до 42% у Калькутті, Індія (2003-2010 рр.). Окрім того, вік першого інсульту зазвичай є нижчим у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, що спричиняє відносно вищу частку інсультів та більший тягар згідно із показником DALY у країнах, що розвиваються (Saini et al., 2021).

## Підтипи ішемічного інсульту

Класифікації інсультів були присвячені численні дослідження. Визначення підтипів інсультів корисне для клінічних, епідеміологічних та генетичних випробувань, а також може слугувати для класифікації пацієнтів із метою прийняття терапевтичних рішень у повсякденній практиці (Amarengo et al., 2009). До того ж наслідки інсульту, включно із його рецидивом, та стратегії вторинної профілактики відрізняються залежно від підтипу інсульту (Ay et al., 2005).

Гарвардський об'єднаний реєстр даних щодо інсульту був створений у 1972 р. Початковий звіт проспективного реєстру опублікували у 1978 р., що включав дані 694 пацієнтів. Серед них у 233 було діагностовано тромбоз великої артерії, у 131 виявлено лакуни, у 215 — емболії, у 70 — внутрішньочерепні гематоми і в 45 — аневризматичні артеріовенозні мальформації. Однак лише незначній частці цих хворих було здійснено ангиографію або комп'ютерну томографію (КТ): 106 із діагнозом «емболічний інсульт» — ангиографію і лише 49 з них — КТ (Mohr et al., 1978).

У 1989 р. на основі банку даних про інсульт було розроблено класифікацію інсульту за причинними механізмами. Згідно із нею, до геморагічних інсультів призводили паренхіматозні та субарахноїдальні крововиливи; до ішемічних — атеросклеротичні зміни великих артерій, утворення лакун, кардіоемболій, розвиток тандемної артеріальної патології; траплялися також ішемічні інсульти з невизначеною причиною / нормальною ангиограмою. Комп'ютерну томографію було здійснено 98% пацієнтів, ангиографію — 27%. Застосована сувора діагностична схема допомогла виявити підтипи інсультів, які в іншому випадку були б класифіковані як викликані невстановленими причинами. Однак 28,1% від загальної кількості інсультів (39,9% ішемічних) у даному дослідженні все ж були класифіковані як інсульти невизначеної етіології (Sacco et al., 1989).

Класифікація TOAST була створена на основі результатів випробування ефективності препарату Org 10172 для лікування гострого інсульту (Adams et al., 1993). Згідно із нею виділяють:

1. Ішемічні інсульти внаслідок атеросклеротичних змін великих артерій.
2. Кардіоемболії.
3. Оклюзії дрібних судин (лакунарні).



4. Інсульти іншої визначеної етіології (наприклад, неатеросклеротичні васкулопатії, гіперкоагуляційні стани або гематологічні розлади).

5. Інсульти невизначеної етіології (до них також відносять випадки, за яких у пацієнтів наявні принаймні дві потенційні причини інсульту).

Окрім клінічних ознак та візуалізації головного мозку (КТ або магнітно-резонансної томографії [МРТ]), для встановлення діагнозу також використовували артеріографію, візуалізацію серця (наприклад, ехокардіографію), дуплексне сканування екстракраніальних відділів артерій та лабораторні тестування з метою оцінки протромботичного стану. Без підтверджувальних результатів досліджень діагноз конкретного підтипу інсульту не міг бути встановлений на основі анамнестичних та фізикальних ознак. Такі суворі правила дозволили підвищити специфічність класифікації та зменшити ймовірність помилок, зокрема визначень «інсульт невідомої етіології» (Adams et al., 1993).

У 2005 р. на основі оригінального алгоритму TOAST було розроблено систему Stop Stroke Study TOAST (SSS-TOAST) (Ay et al., 2005). Кожна причинно-наслідкова категорія в системі TOAST була поділена на основі вагомості доказів на «очевидні» (коли було виявлено один механізм інсульту, що належить до однієї причинно-наслідкової категорії), «ймовірні» (виявлено більш ніж один «очевидний» механізм інсульту, але один здавався вірогіднішим за інший на основі певних характеристик) або «можливі» (коли не було виявлено жодної очевидної причини).

Основні п'ять механізмів ішемічного інсульту за цим алгоритмом включають:

- атеросклероз великих артерій;
- кардіоорганальна емболія;
- захворювання дрібних артерій;
- інші причини;
- невизначені причини.

Для категорії невизначених причин було виділено два підтипи: криптогенні інсульти (коли не виявлено «очевидних» або «можливих» критеріїв для інших причин) або некласифіковані (за наявності принаймні двох очевидних механізмів із вірогідними доказами для кожного із них або за браку вірогідних доказів, які б дозволили встановити єдину причину).

Ця класифікація дозволила поліпшити узгодженість висновків різних дослідників (міжекспертну узгодженість, показник  $\kappa$ ) порівняно із застосуванням оригінальної системи TOAST з 0,78 до 0,90, а також зменшити кількість пацієнтів, спочатку віднесених до класу «невизначеної/некласифікованої причини інсульту» згідно з оригінальною системою TOAST, із 38-40 до 4%. Комп'ютеризовану автоматизовану версію системи SSS-TOAST було створено у 2007 р., і нині вона відома як Причинна класифікація інсульту (CCS) (Ay et al., 2007).

При застосуванні як TOAST, так і CCS категорія захворювань великих артерій обмежувалася стенозом сонних артерій, при цьому не враховували високий ризик, зумовлений атеросклеротичними бляшками (вимірюваний за загальною площею бляшки) (Bogiatzi et al., 2014). Відомо, що загальна площа бляшки є сильнішим предиктором серйозних наслідків (що включають інсульт, ІМ і смерть), ніж стеноз, оцінений за піковою швидкістю кровотоку методом доплерографії (Lemolo et al., 2004). Комбінований п'ятирічний ризик інсульту, ІМ та судинної смерті становив 19,5% при площі бляшки сонної артерії від 1,19 до 6,73 см<sup>2</sup> (Spence et al., 2002).

У 2014 р. С. Bogiatzi et al. (2014) розробили Систему класифікації підтипів ішемічного інсульту (SPARKLE) як адаптацію класифікації SSS-TOAST, що включає вимірювання загальної площі бляшки для визначення атеросклеротичних змін великих артерій.

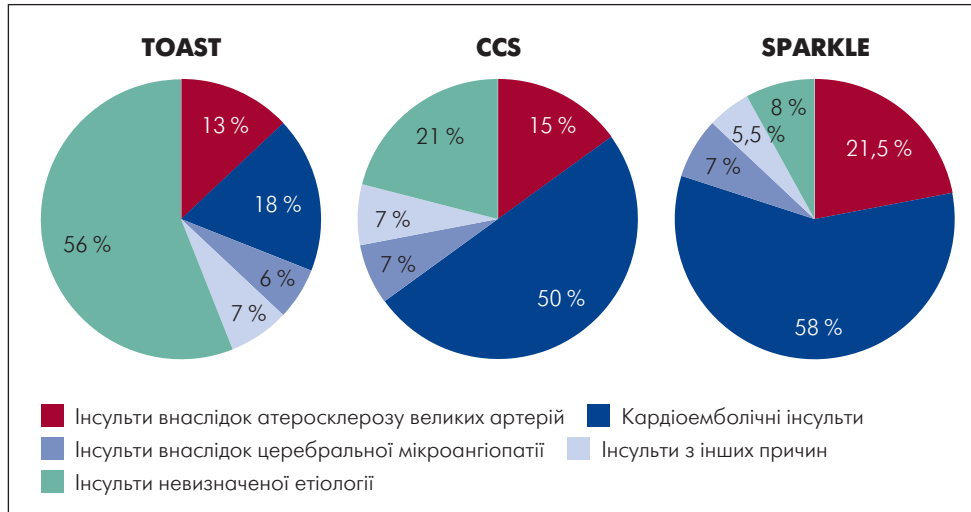


Рис. 1. Порівняння розподілу частоти п'яти підтипів ішемічного інсульту згідно із класифікаціями SPARKLE, CCS та TOAST

Адаптовано за С. Bogiatzi et al. (2014)

Це дозволило зменшити кількість інсультів, які раніше класифікували як інсульти з невідомою етіологією, і, відповідно, призначати ефективніше лікування. У межах дослідження для 18 пацієнтів з інсультами невизначеної етіології (за SSS-TOAST і TOAST) автори виявили причину інсультів – захворювання великих артерій (за класифікацією SPARKLE).

На рисунку 1 наведено порівняння розподілу частоти п'яти підтипів ішемічного інсульту згідно із класифікаціями SPARKLE, CCS та TOAST. За класифікацією SPARKLE, порівняно із TOAST або CCS, частка кардіоемболічних інсультів та інсультів внаслідок атеросклеротичних змін великих артерій є вищою, а частка інсультів невизначеної етіології – нижчою (Bogiatzi et al., 2014).

Крім того, для 131 випадку інсультів / транзиторних ішемічних атак (ТІА), які були віднесені до категорії подій із невизначеними причинами за TOAST, застосування SPARKLE дозволило виявити множинні причини або наявність бляшки з великою загальною площею без каротидного стенозу та інших захворювань великих артерій. Для класифікації SPARKLE було продемонстровано значну міжекспертну узгодженість ( $\kappa=0,76$ ) і відмінну несуперечність експертних оцінок із часом ( $\kappa=0,91$ ) (Bogiatzi et al., 2014).

#### Інсульт як причина виникнення ФП

Встановлено зв'язок між порушеннями вегетативної іннервації та ФП (Chen et al., 2014). До того ж вважається, що ураження центральної нервової системи (як-от при інсульті) відіграє важливу роль у патогенезі ФП (Kamel et al., 2016). У гострому постінсультному періоді виявляють різні форми електрокардіографічних та аритмічних змін, зокрема ФП.

Діагноз ФП встановлюють приблизно 7% пацієнтів із гострим ішемічним інсультом упродовж перших 3-5 днів після розвитку інсульту (Scheitz et al., 2018). Ця частка збільшується до 25% за тривалого кардіомоніторингу (Sposato et al., 2022). Нещодавно дане явище отримало назву «ФП, діагностована після інсульту» (AFDAS) (Cerasuolo et al., 2017). Раніше дослідники зосереджувалися на ФП як на не виявленій до інсульту аритмії і не розглядали її саме як наслідок інсульту. На думку Y. Wang et al. (2019), що раніше після інсульту розвивається ФП, тим із більшою ймовірністю вона може бути наслідком, а не причиною інсульту. Проте нижча частота виникнення ФП після геморагічних інсультів не підтверджує це припущення. Зазвичай в осіб, у котрих ФП розвинулася внаслідок інсульту, немає ознак ураження серця.

В одному випробуванні було показано, що AFDAS асоційована із меншою кількістю повторних інсультів (6,6%) порівняно з попереднім діагнозом ФП (9,6%) (Sposato et al., 2018). У ретроспективному когортному дослідженні на основі даних реєстру AFDAS були класифіковані на дві

різні категорії: ФП, виявлена на електрокардіографії (ЕКГ), і ФП, виявлена за тривалого кардіомоніторингу (яка зазвичай є безсимптомною і менш обтяжливою). Варто зазначити, що відмінності у вихідних характеристиках між ФП, виявленою за допомогою ЕКГ, і ФП, виявленою за допомогою моніторингу серця, нагадували різницю між відомими формами ФП і AFDAS. Окрім того, ФП, виявлена на ЕКГ, асоційовалася з упродовж вищим скоригованим ризиком повторного ішемічного інсульту порівняно з ФП, виявленою за кардіомоніторингу. На думку авторів, ФП, виявлена на ЕКГ, ймовірно, існувала раніше, але не була діагностована до інсульту через відсутність симптомів або недостатню взаємодію з системою охорони здоров'я (Alvarado-Bolanos et al., 2023).

Встановлено декілька механізмів розвитку ФП після інсульту:

1. Існують докази того, що розвиток і підтримка ФП пов'язані з дисбалансом у вегетативній нервовій системі серця, особливо після гострого інсульту. Порушення регуляції частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ), що призводять до підвищення рівня кортизолу й катехоламінів, є одним із чинників (Soros, Nachinski, 2012). Дисбаланс вегетативної нервової системи після інсульту переважно проявляється як гіперактивація симпатичної нервової системи і може спричинити розвиток ФП.

2. Доведено, що локалізація інсульту в головному мозку пов'язана із розвитком ФП. Ураження острівцевої кори головного мозку асоційоване зі зростанням ризику ФП у сім разів (Palareti et al., 2016; Abboud et al., 2006). Інші локалізації інсульту, як-от періакедудальна сіра речовина, гіпоталамус, мигдалеподібне тіло тощо, також корелювали із виникненням ФП після інсульту. Хоча вважається, що ці ділянки спричиняють ФП через вплив на вегетативну нервову систему, точний механізм, який пов'язує певні ділянки мозку із розвитком ФП, наразі невідомий (Wang et al., 2019).

3. Додатковий механізм розвитку ФП після інсульту описує «гіпотеза катехоламінового сплеску», згідно з якою вивільнення катехоламінів із надниркових залоз і симпатичної системи призводить до підвищення частоти виникнення аритмій.

4. Відносно нещодавно було визначено існування синдрому «інсульт–серце». Його прояви зазвичай минулі, проте як коротко-, так і довгострокові результати можуть бути несприятливими для пацієнтів. Цей синдром охоплює всі механізми, описані вище. Однак необхідно більше доказів для визначення його точної патофізіології та терапевтичних мішеней з метою забезпечення індивідуалізованого підходу до терапії (Scheitz et al., 2018).

5. Відомо, що гострий ішемічний інсульт індукує запальну відповідь як на міокардіальному, так і на системному рівнях. Зміни в передсердях на молекулярному та структурному рівнях були виявлені

як на тваринних моделях, так і у клінічних дослідженнях. Це, зокрема, надмірна експресія численних цитокінів та медіаторів запалення, як-от фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкін (ІЛ)-6, що призводить до системного запалення (Wang et al., 2019; Sposato et al., 2020).

6. Нарешті, AFDAS є складним явищем, і до отримання додаткових доказів пацієнти з AFDAS мають приймати антикоагулянти відповідно до сучасної клінічної практики (Sposato et al., 2020).

#### Механізми розвитку інсульту при ФП

ФП є незалежним чинником ризику інсульту (Grond et al., 2013). Проте біологічний градієнт між тягарем ФП та ризиком інсульту чітко не визначений. У літніх пацієнтів із судинними факторами ризику епізод субклінічної ФП збільшує ймовірність інсульту вдвічі (Healey et al., 2012). Своєю чергою клінічно виражена ФП у молодих і загалом здорових осіб із показником 0 балів за шкалою оцінювання ризику тромбоемболічних ускладнень при ФП (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) не призводить до клінічно значущого підвищення ризику інсульту (Chao et al., 2012).

Один із запропонованих механізмів розвитку інсульту при ФП полягає в тому, що порушення скоротливості передсердь, яке спостерігається при ФП, призводить до некоординованої активності міоцитів із подальшим стазом і підвищеним ризиком тромбоемболії (Kamel et al., 2016). Однак докази свідчать про відсутність переваг для виживання або різниці у ризику інсульту в пацієнтів, для яких застосовували стратегії контролю серцевого ритму або ЧСС (AFFIRM, 2002; Al-Khatib et al., 2014). Таким чином, дизритмія та, як наслідок, стаз і тромбоз не можуть бути єдиним механізмом розвитку інсульту при ФП. З іншого боку, ранній контроль серцевого ритму в окремих пацієнтів із ФП, що виникла нещодавно, асоційований із поліпшенням клінічних результатів порівняно зі стандартною терапією (Kirchhof et al., 2020).

У межах міжнародного відкритого сліпого дослідження із паралельними групами EAST AFNET 4 аналізували ефективність ранньої терапії ФП для профілактики інсульту. У ньому взяли участь 2789 пацієнтів із ФП, діагностованою впродовж року після включення, яких рандомізували на групи для проведення контролю серцевого ритму або стандартного лікування. Первинною кінцевою точкою була смерть від СС-причин, інсульт або госпіталізація через погіршення перебігу СН / гострого коронарного синдрому. Первинний результат траплявся рідше у пацієнтів, які отримували ранній контроль серцевого ритму. Дослідження було зупинене на етапі третього проміжного аналізу ефективності через 5,1 року спостереження. Вихідні характеристики між групами були зів'язаними, пацієнти в межах групи отримували однакове лікування. Порівняно із попередніми випробуваннями, до EAST AF-NET 4 були залучені особи із нещодавно встановленим діагнозом ФП, більше половини з яких мали синусовий ритм на момент початку дослідження (Kirchhof et al., 2020).

Атерома дуги аорти, яку часто виявляють у пацієнтів із ФП, також пов'язана з підвищеним ризиком інсульту, а останній може частково бути наслідком емболії через невиявлені ураження дуги аорти (Kamel, Healey, 2017). Однак не всі інсульти, асоційовані з ФП, є емболічними. Так, у дослідженні J. Lodder et al. (1990) ФП було діагностовано в 10% осіб із лакунарними інфарктами, які вважалися некардіоемболічними і виникли внаслідок оклюзії однієї перфорантної артерії.

Взаємозв'язок ФП та інсульту є вельми складним (рис. 2) (Kamel et al., 2016).

Продовження на наст. стор.



Початок на стор. 38

Хоча аномальні передсерді субстрати аритмії, як-от ендотеліальна дисфункція, фіброз, порушення функції міоцитів, дилатація камери серця та механічна дисфункція вухка лівого передсердя, часто спостерігаються за ФП, вони також асоційовані з ризиком інсульту незалежно від ФП. Тобто ФП можна вважати маркером передсердної патології, який, однак, проявляється із затримкою (Kamel, Healey, 2017).

Коморбідності, пов'язані з підвищеною ймовірністю ФП, як-то АГ, ЦД, застійна СН, дисліпідемія, ІХС, апное уві сні, тютюнокуріння та ожиріння, також є факторами ризику інсульту (Chung et al., 2021; She et al., 2022). Такі системні судинні чинники ризику призводять до появи аномальних передсердних субстратів або передсердної кардіоміопатії, що може спричинити як ФП, так і тромбоемболію. Після розвитку ФП порушується скоротлива функція передсердь, а згодом стають тяжкими прояви передсердної кардіоміопатії, що збільшує ймовірність тромбоемболії і пояснює підвищення ризику інсульту після виникнення ФП (Kamel, Healey, 2017).

**Кардіоемболічний, криптогенний інсульт та емболічний інсульт із невизначеним джерелом емболів**

Ці три клінічні терміни позначають інсульт, прояви яких багато в чому збігаються, проте вони не є синонімами.

**Кардіоемболічний інсульт**

У проспективному дослідженні з використанням критеріїв TOAST було виявлено, що кардіоемболічні інсульти становлять близько третини всіх ішемічних інсультів (Kolominsky-Rabas et al., 2001). До джерел високого ризику кардіоемболії належать: ФП або тріпотіння передсердь, механічні протези клапанів, ревматичні захворювання серця, інфекційний ендокардит, тромб лівого передсердя або шлуночка, нещодавній ІМ (який стався <4 тижнів тому), дилатаційна кардіоміопатія, регіональний акінез лівого шлуночка, міксома передсердя та відкрите овальне вікно (ВОВ) із тромбозом *in situ* (Kamel, Healey, 2017).

Класичними клінічними проявами кардіоемболічних інсультів є раптовий початок максимального неврологічного дефіциту та наявність кіркових ознак, як-от порушення мовлення й дефекти поля зору (Arboix, 1999). Зниження рівня свідомості також є предиктором емболічного інсульту (Timsit et al., 1992).

Нейровізуалізаційні дані щодо структури та розподілу вогнищ інфаркту можуть дати підказки щодо його етіології; наприклад, розташування вогнищ інфарктів вздовж меж між ділянками мозкових артерій свідчить про системну гіпотензію або множинні емболи, а невелике глибоке вогнище разом із гіперінтенсивністю білої речовини вказує на хворобу внутрішніх дрібних судин (Saver, 2016).

Томографічні ознаки, що підтверджують емболічний інсульт, також включають:

1. Наявність зони низької щільності, що відповідає зоні однієї поверхневої гілки основної мозкової артерії (Timsit et al., 1992).
  2. Інфаркти, що трапилися на одній ділянці в різний час, що свідчить про емболі артеріального походження (Saver, 2016).
  3. Ознаки церебрального або кортикального інфаркту (Bogiatzi et al., 2014).
  4. Наявність декількох гострих інфарктів на одній ділянці, що свідчить про емболи з проксимального аортокоронального джерела (Saver, 2016).
- При проведенні ангіографії таким маркером є різке «відсікання» судини без значного атеросклеротичного звуження, що розташована вище за током крові (Kamel, Healey, 2017).

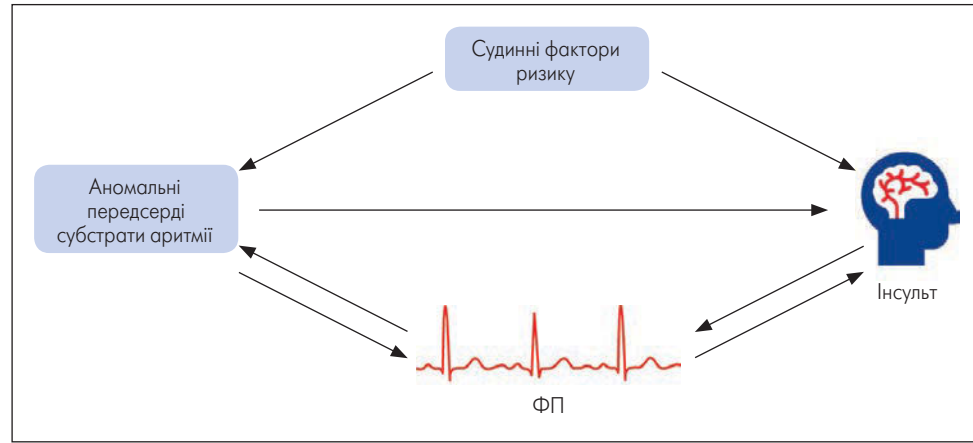


Рис. 2. Складний взаємозв'язок механізмів ФП та інсульту

Адаптовано за H. Kamel et al. (2016)



Примітки: ЕхоКГ – ехокардіографія; УЗД – ультразвукове дослідження.

Рис. 3. Алгоритм встановлення діагнозу ESUS

Адаптовано за R.G. Hart et al. (2017)

Попередні дослідження показали, що рецидив емболії головного мозку виникає протягом двох тижнів після початкового кардіоемболічного інсульту в 10–20% випадків. Результати негайного застосування антикоагуляції в цій популяції були суперечливими. Група дослідників церебральної емболії продемонструвала тенденцію до зниження частоти повторних емболій при застосуванні ранньої антикоагулянтної терапії в пацієнтів без АГ або ознак кровотечі на КТ, виконаній через 24–48 год після інсульту (Cerebral embolism study group, 1983).

**Криптогенний інсульт**

Криптогенний інсульт часто відносять до ішемічного, ймовірна причина якого не виявлена, незважаючи на адекватну діагностику (Saver, 2016). Цей термін також використовується для опису інсультів з неповною оцінкою і поширюється на інсульти, для яких виявлено принаймні дві ймовірні причини, що не дозволяє встановити остаточний діагноз (Adams et al., 1993). На частку криптогенних припадає 10–40% ішемічних інсультів. Спроби визначити їх механізм(-и) важливі для планування стратегії лікування та вторинної профілактики (Yaghi, Elkind, 2014).

Рутинне діагностичне обстеження зазвичай включає: ехокардіографію, кардіотелеметрію серця в умовах стаціонару або холтерівське моніторування, МРТ або КТ та МРТ- чи КТ-ангіографію артерій шії та головного мозку. Більш спеціалізовані тести виявляють причини «криптогенних» інсультів у понад половини таких випадків. Ці причини включають приховані атеросклеротичні зміни (наприклад, нестенозуювальні, але нестабільні бляшки у внутрішньочерепних і шийних ділянках чи стенозуювальні бляшки у грудних відділах загальної сонної та хребетної артерій); не-атеросклеротичні артеріопатії, наприклад: розшарування або васкуліт; гіперкоагуляційні стани; кардіоемболію із джерелами середнього ризику, як-от пароксизмальна ФП за легкого навантаження або дилатаційна кардіоміопатія середнього ступеня;

парадоксальну емболію (Saver, 2016). Приховану ФП було встановлено у 10–20% осіб із криптогенним інсультом за тривалого (7–30 днів) моніторингу серцевого ритму. Однак тривалість пароксизмальної ФП виявилася короткою у багатьох пацієнтів, що повністю виправдовувало застосування антикоагулянтів (Hart et al., 2014).

**ESUS**

Термін ESUS був введений у 2014 р. для опису криптогенних інсультів, які, можливо, викликані емболією після виключення основних джерел ризику кардіоемболії, оклюзійного атеросклерозу проксимальних відділів судин та лакунарних інсультів, спричинених захворюванням дрібних церебральних артерій. Хоча за криптогенних інсультів рекомендовані антиагреганти, підгрупа пацієнтів із ESUS, імовірно, отримує переваги від застосування антикоагулянтів (Hart et al., 2014).

До ESUS належить шоста частина всіх ішемічних інсультів, а річна частота їх рецидивів становить приблизно 4,5%. За систематичним оглядом R.G. Hart et al. (2017), хворі з ESUS були молодшими (середній вік – 65 років), частка жінок становила 42%, а частота стандартних судинних факторів ризику в них була нижчою, ніж серед пацієнтів з ішемічними інсультами інших форм. Науковці запропонували поетапний підхід до встановлення діагнозу ESUS (рис. 3).

Хоча численні докази демонструють, що ФП може бути виявлена у 30% пацієнтів із ESUS, її причинно-наслідковий зв'язок з інсультом залишається невизначеним (Ntaios, 2020). Це було підтверджено даними дослідження, в межах якого здійснювали холтерівське моніторування даних ЕКГ в осіб із гострим ішемічним інсультом (Find-AF RANDOMISED). Результати показали, що серед пацієнтів із криптогенним інсультом не було суттєвої різниці щодо частоти повторних інсультів у групі втручання (інтенсивний тривалий моніторинг; виявлена частота ФП 13,5% впродовж 12 місяців) і групі контролю (кардіотелеметрія в умовах інсультного

блоку із середньою тривалістю 73 год ± додаткове холтерівське ЕКГ-моніторування в середньому протягом 24 год; виявлена частота ФП – 6,1%) (Wachter et al., 2017).

**Роль ВОВ у розвитку криптогенного інсульту / ESUS**

ВОВ є найчастішою причиною праволівого скиду крові (Kany et al., 2023). Ця вада наявна в 25% дорослого населення і виявляється майже у 50% пацієнтів із криптогенним інсультом (Mojadidi et al., 2018). Однак не у всіх пацієнтів із ВОВ розвивається інсульт; вважається, що ВОВ є ймовірною причиною приблизно 5% усіх ішемічних інсультів і 10% інсультів, які виникають у дорослих осіб молодого та середнього віку (Tobis et al., 2020).

Науковці припускають, що до інсульту призводить проходження парадоксального емболу з правого в ліве передсердя через ВОВ (Ntaios, 2020). Проте абсолютний ризик рецидиву інсульту в пацієнтів із ВОВ, які отримували лише медикаментозне лікування, був низьким (1,27 на 100 людинороків), і не спостерігалось підвищеної ймовірності рецидиву інсульту в осіб, які отримували лише антиагреганти (на відміну від терапії пероральними антикоагулянтами) (1,33 vs 1,30%) (Turc et al., 2018).

Шкала оцінювання ризику парадоксальної емболії (RoPE) була розроблена для оцінки причинно-наслідкового зв'язку ВОВ із криптогенними інсультами (Strambo et al., 2021). Вона була валідована у багатоцентровому дослідженні, в межах якого застосовувалася для прогнозування наявності/відсутності ВОВ у пацієнтів з ESUS із подальшим виявленням осіб, які отримують користь від його закриття. Зокрема, було показано, що серед пацієнтів із низьким показником за RoPE / випадково виявленим ВОВ відзначалася значно більша кількість нових випадків ФП (подібна до такої для хворих без ВОВ), тоді як в осіб із патологіями внаслідок ВОВ цей показник був дуже низьким. Частота ВОВ >60% мала місце у пацієнтів із показником за RoPE ≥7 балів. Це означає, що частка зумовленого ВОВ ризику становила >80% (Strambo et al., 2021).

Наявні докази свідчать, що закриття ВОВ може бути ефективнішим за антитромботичну терапію щодо ризику рецидиву інсульту в пацієнтів віком ≤60 років із криптогенним інсультом (Turc et al., 2018).

**Міркування щодо ризику інсульту, пов'язаного із ФП**

**Чи мають значення різновиди ФП?**

ФП вважається пароксизмальною, якщо епізоди тривають <7 днів зі спонтанним поверненням до нормального синусового ритму, персистувальною – коли вони тривають ≥7 днів та стійкою – за постійного порушення серцевого ритму без подальших спроб досягти нормального синусового ритму (Heijman et al., 2014). Роль ФП (пароксизмальної, персистувальної чи стійкої) у зв'язку із ризиком інсульту була предметом дискусій, оскільки дослідження продемонстрували суперечливі результати (Vanassche et al., 2015; Al-Khatib et al., 2013).

Аналіз частоти інсульту та системної емболії у 6563 пацієнтів із ФП, які отримували терапію АСК (згідно з базами даних ACTIVE-A та AVERROES) показав, що після поправки на інші незалежні фактори ризику за персистувальної та стійкої ФП спостерігалася приблизно вдвічі вища частота інсульту або системної емболії, ніж за пароксизмальної ФП (Vanassche et al., 2015). Подібні дані були отримані в дослідженні ARISTOLE (Al-Khatib et al., 2013). З іншого боку, в межах випробування щодо профілактики інсульту при ФП (SPAF) за участю пацієнтів із персистувальною та стійкою ФП, які отримували АСК, було виявлено подібну частоту інсульту в обох групах (Hart et al., 2000).



### Чи має значення тривалість ФП?

Роль нетривалих епізодів ФП (нерегулярних циклів надшлуночкової тахікардії <30 с) для розвитку інсульту наразі не доведено. У ретроспективному дослідженні частота нестійкої ФП не була вищою у пацієнтів із криптогенними інсультами порівняно з учасниками з іншими причинами інсульту (Argava et al., 2015).

З іншого боку, дослідження з використанням даних, отриманих завдяки імплантованим кардіостимуляторам, свідчать про підвищену частоту емболічних ускладнень за тривалості ФП >5 хв і більшу ймовірність інсульту за тривалості ФП >24 год (Botto et al., 2009; Sarucci et al., 2005). У випробуванні, метою якого була оцінка безсимптомної ФП та ризику інсульту в пацієнтів із кардіостимулятором та впливу кардіостимуляції на зменшення ФП (ASSERT), субклінічні передсердні тахіаритмії (при ЧСС щонайменше 190 уд./хв протягом >6 хв), виявлені з допомогою кардіостимуляторів / ІКД, незалежно підвищували ризик ішемічного інсульту чи системної емболії в 2,5 раза із тенденцією до зростання ризику за більшої тривалості епізодів (Healey et al., 2012).

Результати дослідження MOST показали, що високочастотні передсердні події (АНРЕ) тривалістю понад 5 хв в осіб із захворюванням синусового вузла, яким були встановлені кардіостимулятори, асоціювалися з підвищеним ризиком інсульту та смерті. Ці пацієнти також мали у шість разів більшу ймовірність розвитку ФП порівняно з учасниками без документально підтверджених АНРЕ (Glutzer et al., 2003). Лікування едоксабаном у хворих із підтвердженими АНРЕ тривалістю щонайменше 6 хв не зменшувало ймовірності інсульту. До того ж приймання едоксабану в профілактичних дозах для запобігання інсульту призводило до підвищення ризику великої кровотечі (Kirchhof et al., 2023).

Наведені дані свідчать, що метою лікування пацієнтів із ФП має бути зниження тягара ФП, частоти її епізодів та їх тривалості.

### Чи є стратегія контролю серцевого ритму кращою за контроль ЧСС?

У проведених раніше дослідженнях із вивчення різниці в результатах застосування стратегій контролю ЧСС і серцевого ритму для лікування ФП було отримано зіставні дані (Roy et al., 2008; Gillinov et al., 2016). У дослідженні AFFIRM (2002) не спостерігалось переваг стратегії контролю серцевого ритму для виживання пацієнтів із ФП і високим ризиком інсульту/смерті порівняно із такою контролю ЧСС; не було також різниці в частоті інсульту між двома групами. До того ж отримані результати підтвердили, що терапія антикоагулянтами (варфарином) знижує високий ризик інсульту в осіб із ФП, навіть за відновлення та підтримки синусового ритму. Ретроспективний аналіз даних дослідження показав, що наявність синусового ритму (як окрема змінна відносно застосування антиаритмічних препаратів) також була пов'язана зі зниженням ризику смерті (AFFIRM, 2004).

Було показано, що навіть у пацієнтів із застійною СН стратегія контролю серцевого ритму не зменшувала ймовірності інсульту чи смерті від будь-якої причини (Roy et al., 2008). Подібним чином, для осіб із новими випадками ФП після хірургічних втручань контроль серцевого ритму не забезпечував переваг щодо зниження частоти ускладнень над стратегією контролю ЧСС (Gillinov et al., 2016).

Метою випробування EAST AFNET 4 було перевірити, чи сприятиме ранній контроль серцевого ритму (в пацієнтів із ФП, діагностованою протягом <12 місяців до включення) кращим результатам порівняно зі стандартним лікуванням. Дослідження охоплювало 2789 пацієнтів (медіана часу після встановлення діагнозу ФП – 36 днів) та показало значне

зниження частоти первинного результату (комбінація смерті від СС-причин, інсульту або госпіталізації з приводу погіршення стану за СН чи гострого коронарного синдрому [ГКС]) на користь раннього контролю серцевого ритму порівняно зі стандартним лікуванням на основі методів доказової медицини. На відміну від попередніх випробувань, у межах EAST AFNET 4 для контролю серцевого ритму використовували катетерну абляцію ФП, а також протиаритмічні препарати.

Поліпшення результатів завдяки ранньому контролю серцевого ритму в цьому дослідженні було досягнуто завдяки застосуванню стратегій відповідно до поточних рекомендацій, як-то (Kirchhof et al., 2020):

- катетерна абляція;
- контроль ЧСС;
- приймання антикоагулянтів;
- лікування супутніх захворювань.

У поточній постанові Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностування та лікування ФП рекомендовано контроль серцевого ритму в осіб із симптоматичною ФП (Hindricks et al., 2021). Згідно з окремим субаналізом даних дослідження EAST AFNET 4, первинний результат не відрізнявся для безсимптомних пацієнтів (1 бал за шкалою Європейської асоціації серцевого ритму [EHRA]) та учасників із симптомами ФП. Це свідчить про необхідність обговорення раннього контролю серцевого ритму з усіма хворими, незалежно від симптомів (Willems et al., 2022). Слід зазначити, що базові характеристики та використані методи контролю серцевого ритму були визнані порівнянними для обох проаналізованих груп.

Аналіз даних EAST AFNET 4 з урахуванням статі пацієнтів не продемонстрував суттєвих відмінностей щодо первинних результатів між чоловіками та жінками (Van Gelder et al., 2023). Субаналіз з урахуванням попереднього статусу інсульту показав збереження позитивного впливу раннього контролю серцевого ритму (Jensen et al., 2023). Проведення генотипування та розрахунок полігенних оцінок ризику як для ФП, так і для ішемічного інсульту підтвердили ефективність раннього контролю серцевого ритму за різних генетично зумовлених ризиків ФП та інсульту (Kany et al., 2023).

### Дані реальної клінічної практики: контроль серцевого ритму та ЧСС

У 2023 р. були опубліковані результати обсерваційного дослідження з використанням Національної медичної бази даних щодо звернень по допомогу Національної служби медичного страхування (NHIS) Республіки Корея за період 2005–2015 рр. Обстежувана популяція була подібною до такої у випробуванні EAST AFNET 4 і включала загалом 20 611 пацієнтів, які отримували терапію для контролю серцевого ритму або ЧСС протягом 12 місяців після встановлення діагнозу ФП. Було оцінено вплив астенії на результати застосування раннього контролю серцевого ритму. Частота комбінованої первинної кінцевої точки (СС-смерть, ІМ, госпіталізація з приводу СН та ішемічного інсульту) була нижчою в контрольній групі з раннім застосуванням стратегії (учасники без астенії). Спостерігалася також тенденція до зниження ризику первинного результату на тлі раннього контролю серцевого ритму для хворих із помірним і тяжким ступенем астенії (Yu et al., 2023).

Оцінка впливу статі на наслідки застосування контролю серцевого ритму порівняно із контролем ЧСС (за даними того ж дослідження) показала, що ризик первинного комплексного результату був нижчим за першого підходу в представників обох статей. Однак відносна користь поступово зменшувалася для жінок і залишалася стабільною для чоловіків впродовж 12 місяців (Kang et al., 2022).

У дослідженні EAST AFNET 4 оцінювали вплив стратегії раннього контролю

серцевого ритму для представників британської популяції із нещодавно (<1 року тому) діагностованою ФП, використовуючи базу даних британського біобанку (n=10 321). Загальний результат щодо ефективності (частота СС-смерті, інсульту/ГІА або госпіталізації з приводу СН чи ГКС), а також сукупний результат щодо безпеки (інсульт, смерть або серйозна побічна подія, пов'язана з терапією контролю ритму) були значуще нижчими у групі раннього контролю серцевого ритму. Проте узгоджений аналіз не показав різниці між порівнюваними групами щодо первинних результатів ефективності та безпеки. Отже, ймовірно, застосування у рутинній клінічній практиці стратегії раннього контролю серцевого ритму для пацієнтів із ФП є безпечним (Kany et al., 2022).

Можливість узагальнення результатів EAST AFNET 4 було оцінено у дослідженні, в межах якого аналізували дані реєстру EHRAESCEORP-AF щодо 10 707 європейських пацієнтів із ФП (проте лише 34% цієї популяції відповідали критеріям прийнятності попереднього випробування). Хоча стратегія раннього контролю серцевого ритму корелювала із більшим використанням ресурсів охорони здоров'я, вона сприяла досягненню значно нижчої частоти первинних результатів (СС-смерть, інсульт, ГКС і посилення тяжкості СН). Проте різниця не була статистично значущою у повністю скоригованому аналізі, що, ймовірно, зумовлено відмінностями в базових характеристиках пацієнтів (Proietti et al., 2022).

Позитивні результати стратегії раннього контролю серцевого ритму в дослідженні EAST AFNET 4 були також відображені у ретроспективному аналізі J. Dickow et al. (2022), який включав дані щодо 109 739 пацієнтів із ФП (72,9% відповідали критеріям прийнятності EAST AFNET 4). Згідно із систематичним оглядом і метааналізом результатів п'яти об'єднаних обсерваційних досліджень, стратегія раннього контролю серцевого ритму сприяла значущому зниженню ризику первинного комбінованого результату (смерть, ішемічний/геморагічний інсульт, госпіталізація з приводу СН або ГКС). До того ж отримані результати узгоджувалися із даними реальної клінічної практики (Zhu et al., 2022).

Отже, на відміну від попередніх випробувань, результати EAST AFNET 4, а також нещодавніх обсерваційних досліджень, основаних на реальних базах даних пацієнтів, свідчать про перевагу стратегії раннього контролю серцевого ритму над стратегією контролю ЧСС.

### Вплив статі на ризик інсульту при ФП

ФП асоційована зі збільшенням смертності у 1,5–1,9 раза незалежно від статі. Хоча передбачуваний ризик смерті від ФП не зростає з віком, існує явна розбіжність у впливі ФП на летальність залежно від статі, причому ризик, імовірно, є вищим для жінок (Vejamin et al., 1998).

До того ж жіноча стать порівняно із чоловічою значно корелює із більшою тяжкістю інсультів (Lang et al., 2017). У пацієнок із ФП частіше трапляється інсульт у басейні сонної артерії, що свідчить про оклюзію проксимальних судин. Є припущення, що ця оклюзія зумовлена біологічними відмінностями, оскільки жінкам притаманний менший діаметр інтра- та екстракраніальних судин порівняно із чоловіками (Lang et al., 2017). Вплив таких можливих причин, як відмінності в рівнях статевих гормонів і неналежний антикоагулянтний контроль, не був підтверджений (Lang et al., 2017; Nielsen et al., 2018).

Жіноча стать також є сильним модифікатором ризику ФП, і підвищений ризик для пацієнок особливо очевидний серед

тих, хто має  $\geq 2$  незалежних від статі факторів ризику інсульту (Nielsen et al., 2018).

### Напрями майбутніх досліджень: кальцифікація артерій як новий маркер ризику ФП та інсульту

Кальцифікація судин – це відкладення мінералів у шарах стінки судини (інтими та медії) внаслідок таких процесів, як старіння, хронічна СН, ЦД або певні спадкові захворювання. Цей процес пов'язаний із підвищеним ризиком несприятливих СС-наслідків (Wu et al., 2013).

Запропоновано декілька механізмів кальцієвої васкулопатії, зокрема (Demer, Tintut, 2014):

- запальний (вплив на інтиму судини; асоційований з атеросклерозом);
- метаболічний (вплив на медію; асоційований із хронічною СН і ЦД);
- генетичний (при синдромі Марфана).

У низці досліджень вивчали кальцифікацію внутрішньочерепних артерій, зокрема внутрішньочерепних відділів внутрішньої сонної артерії та коронарних артерій, а також зв'язок цього процесу із несприятливими СС-подіями (Budoff et al., 2018; Vos et al., 2018;). Дослідження переважно були сфокусовані на процесі кальцифікації внутрішньочерепного відділу внутрішньої сонної артерії. Раніше вважалося, що він свідчить про наявність атеросклерозу, який зазвичай уражає інтиму. Натепер підтверджено, що кальцифікація внутрішньої сонної артерії переважно відбувається в медіальному шарі. Якщо кальцифікація інтими пов'язана зі стенозом судин, цей процес у медії призводить до жорсткості артеріальної стінки, підвищення пульсового АТ та судинного опору (Goluke et al., 2022; Wu et al., 2018).

Кальцифікація інтими та/або медії внутрішньої сонної артерії та їх тяжкість є незалежними факторами ризику інсульту (Goluke et al., 2022). У роттердамському дослідженні було виявлено, що вона призводить до 75% усіх інсультів у представників європейської популяції середнього й літнього віку (Bos et al., 2014). Крім того, тяжка кальцифікація внутрішньої сонної артерії була пов'язана із гіршими наслідками інсульту, включно із рецидивами та смертю, а також асоціювалася з певною етіологією інсульту, як-от серцева емболія або атеросклероз великих судин (Wang et al., 2022). Слід зазначити, що кальцифікація інтими внутрішньої сонної артерії також є незалежним фактором ризику ІМ (Goluke et al., 2022).

Також науковці вивчали кальцифікацію коронарних артерій. У когорті випробування MESA вона була значуще асоційована із 10-річним ризиком розвитку атеросклеротичного СС-захворювання, складовими якого є смерть від ІХС, нефатальний ІМ, фатальний та нефатальний інсульт (Budoff et al., 2018).

На додаток, кальцифікація коронарних артерій пов'язана із зростанням ризику розвитку ФП, який був вищим для молодших учасників популяції випробування MESA порівняно зі старшими. Ймовірність ФП зростала зі збільшенням прогресування кальцифікації коронарних артерій (O'Neal et al., 2015).

У ретроспективному дослідженні типу «випадок – контроль» випадкове виявлення кальцифікації коронарної артерії також було незалежно пов'язане із підвищеним ризиком інсульту та смерті у пацієнтів із ФП (Hillerson et al., 2020). Подібні висновки зробили також Wang et al. (2021). Це може потребувати подальших досліджень, щоб включити САС в оцінку ризику інсульту при ФП.

Підготувала **Наталія Купко**

Продовження читайте у виданні «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія», № 1, 2025 р.





Прокинься з  
ПК-МЕРЦ!



**ПК-МЕРЦ®**  
амантадину сульфат

◆ Рекомендований при  
черепно-мозкових травмах,  
розладах свідомості  
та акінетичних станах<sup>1-4</sup>

◆ Єдиний в Україні  
амантадин в формі  
розчину для інфузій<sup>5</sup>

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. Фармакотерапевтична група. Прогінаркінсонні 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 позитивну 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 синергічного дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різних загострених симптомах паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (більшості) у посткоматозних станах різної етіології в ліжкованих умовах. Протипоказання. Падіння чутливості до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV); кардіоміопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Вазет QTc >420 мс) або з позитивними L-хвиллями, або з укороченим QT-синдромом у сімейному анамнезі; також шлуночкова аритмія, включаючи хронічну поліморфну шлуночкову тахікардію; одночасне лікування будніном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судинні розлади; також ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Гіпертермія, запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із захворюваннями простати, нетримання сечі, зміна лібідю, «мрамурова шкіра», що супроводжується набряками нізких частин голівки і гемілововастилою судилою, ортостатична дисрегуляція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія вірусусу. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. Наказ МОЗ України 05.01.2017 №7. Д.п. №UA/9031/02/01. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарських засобів, детальної довідки просимо звертатися до відділу фармакологічного ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Воєнова Гавала, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Wojciesz Danysz, Andrzej Dekundy, Astrid Schaschok & Peter Riederer | Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169.  
2. Butterworth RF. Amapantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. | 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. Amapantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. | Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2020;(7):7. 5. http://www.drfg.com.ua.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавала, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швеція acino.ua

# Постінсультні стани: фокус на порушення уваги

**Проблема мозкових інсультів є найактуальнішим питанням сьогодення. Розлади уваги та свідомості після інсульту накладають суттєвий тягар на пацієнтів і являють собою серйозний виклик для клінічної практики. Детальніше про наслідки інсульту, його вплив на увагу та стратегії лікування розповів Владислав Миколайович Міщенко, д.мед.н., професор, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина НАМН України» (м. Харків) у межах науково-практичного симпозиуму «Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни», що відбувся торік у жовтні.**

## Особливості постінсультних станів

Владислав Миколайович зауважив, що патогенез постінсультних станів зумовлений структурними і функціональними ушкодженнями мозку. Це активація гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, нейрозапалення, імуносупресія, порушення коагуляційного гомеостазу. Водночас у період реабілітації після інсульту відбувається нейровідновлення – динамічний і багатифакторний процес, що є найбільш помітним у перші 30 днів після епізоду (Wieloch, Nikolich, 2006). Значну роль у нейровідновленні відіграє нейропластичність, що є центральним ядром функціонального відновлення. Тож важливо розробити потужні стратегії, здатні полегшити цей процес, щоб забезпечити ефективне лікування пацієнтів (Muresanu et al., 2012).

## Дефіцит уваги як наслідок інсульту

Нейрокогнітивні порушення є одним із найпоширеніших наслідків інсульту (Lokinen, 2015). Основні когнітивні функції, які страждають внаслідок інсульту, включають пам'ять, увагу, мислення, мовлення, письмо, орієнтацію в часі та просторі, рахункові операції. В.М. Міщенко детальніше зупинився на порушенні уваги внаслідок інсульту.

Увага – це здатність людини зосереджуватися на кількох об'єктах чи явищах одночасно, або вибирати, на чому саме зосередитися, а що проігнорувати (Трищинська, 2024). До процесів уваги залучаються мережі нейронів кіркових та підкіркових ділянок в межах правої півкулі мозку. Порушення уваги спостерігається зазвичай у пацієнтів із кірковим або підкірковим інсультом (Hillis et al., 2018).

Постінсультна когнітивна дисфункція, що включає дефіцит уваги, негативно впливає на клінічні результати та призводить до порушення повсякденної діяльності хворих (Schnakers et al., 2009). Розлад уваги після інсульту може суттєво знизити когнітивну продуктивність, навіть якщо інші когнітивні функції не порушені (Warm et al., 2008).

## Стратегії лікування пацієнтів після інсульту

Основні підходи до лікування пацієнтів після мозкового інсульту включають: вторинну профілактику; вплив на когнітивну та психо-емоційну сфери, функціонування й поведінку; реабілітаційні заходи (Robinson, Jorge, 2020). Реабілітація на тлі вторинної профілактики в осіб з інсультом і транзитною ішемічною атакою передбачає визначення підтипу інсульту, корекцію факторів ризику, призначення статинів, застосування антитромбоцитарних засобів, антикоагулянтів у хворих із кардіоемболічним інсультом та каротидну ендартеректомію. Комбінування цих стратегій знижує ризик розвитку повторного нападу на 80%, запобігає 4 із 5 можливих інсультів, інфаркту міокарда та іншим серцево-судинним захворюванням (AHA/ASA, 2021).

До ключових стратегій терапії пацієнтів із хронічними порушеннями свідомості належать (Royal College of Physicians, 2019):

1. Догляд за пацієнтами.
2. Адекватна нутритивна підтримка.
3. Усунення причин ноцицептивної пульсації, спастичності.
4. Лікування інфекційних ускладнень.
5. Фармакотерапія.

## Фармакотерапія амантадином

Найбільш дослідженими на сьогодні препаратами для лікування осіб із хронічними порушеннями свідомості є амантадин, золпідем, леводопа, баклофен та ламотриджин. Водночас конкретних рекомендацій щодо термінів терапії, дозування, одночасного або окремого їх застосування поки що немає (Schiff et al., 2019).

Доповідач сфокусував свою увагу на характеристиках амантадину. Препарат був вперше синтезований понад 50 років тому і спочатку застосовувався як противірусний засіб. Надалі було продемонстровано ефективність амантадину для лікування хвороби Паркінсона, медикаментозного зловиясного нейролептичного та екстрапірамідного синдромів, розладів свідомості.

Механізм дії амантадину досі повністю не вивчений, але вважається, що він є антагоністом рецептора N-метил-D-аспаргату. Препарат збільшує інтенсивність синтезу та вивільнення допаміну в смугастому тілі, необхідного для багатьох фізіологічних функцій, включно з мотивацією, моторним контролем, емоціями та когнітивною обробкою (Li et al., 2021). При порушенні свідомості застосування амантадину сприяє зниженню негативного впливу глутамату на глутаматергічну систему. Завдяки цьому шляхом зменшення ексайтотоксичності глутамату відновлюється баланс нейромедіаторів і підвищується рівень допаміну. До того ж препарат сприяє відновленню здатності до концентрації уваги, ініціативності та спонукання (Butterworth, 2020).

На фармацевтичному ринку України амантадин для парентерального введення представлений єдиним препаратом ПК-Мерц, розчин для інфузій (Merz Pharma GmbH), що рекомендований для підвищення здатності зосереджувати увагу за посткоматозних станів різної етіології.

## Переваги амантадину за даними досліджень

Доказова база застосування амантадину включає рандомізоване дослідження за участю 184 осіб із хронічними порушеннями свідомості після ЧМТ у період від 4 до 16 тижнів. За отриманими результатами, через шість тижнів лікування препаратом сумарний показник за шкалою оцінки делірію (RDS) значно поліпшився (Giacino et al., 2012). Це та інші дослідження стали підставою для включення Американською академією неврології (AAN)



В.М. Міщенко

амантадину в рекомендації щодо лікування пацієнтів із хронічними порушеннями свідомості (Giacino et al., 2018).

Окрім того, амантадин сприяє пробудженню та активізації пацієнтів у межах ранньої реабілітації після інсульту. Монотерапія препаратом, розпочата в середньому через сім днів після інсульту в осіб із сонливістю (77%), невиконанням команд (32%), без розплющування очей (28%) або з низькою оцінкою за шкалою коми Глазго (GCS) (17%), виявилася ефективною у 55% хворих (Leclerc et al., 2021).

У дослідженні M. Shimia et al. (2023) амантадину гідрохлорид пришвидшував процес поліпшення функціональних можливостей у пацієнтів із тяжкою ЧМТ за сприятливої переносимості. Також раннє застосування препарату асоціювалося зі зниженням смертності в осіб з інфарктом великої півкулі мозку, які отримували консервативне лікування (Li et al., 2021). За результатами іншого випробування, приймання амантадину сприяло відновленню пацієнтів після тяжкого мозкового крововиливку (Gao et al., 2020).

A. Hoffman et al. (2023) оцінювали ефект амантадину в лікуванні персистувальної коми за нетравматичного ушкодження мозку. Очікується, що за умови помірного ризику на тлі терапії препаратом певна частка пацієнтів може отримати користь завдяки поліпшенню уваги відповідно до підвищення показника за шкалою GCS щонайменше на 3 бали. Це сприятиме кращому реабілітаційному потенціалу та поліпшенню функціональних неврологічних результатів.

На додаток, амантадин (100-200 мг/добу) пришвидшував одужання у хворих зі стійким вегетативним станом після тяжких мозкових крововиливків за показниками GCS через п'ять місяців після початку лікування. Також є докази, що амантадин (200 мг/добу) поліпшував швидкість мовлення у пацієнтів з афазією після інсульту або інших мозкових порушень (Gao et al., 2020).

## Амантадин у настановах

Відповідно до американської настанови, пацієнтам із травматичним синдромом та вегетативним станом / синдромом несвідомого неспання або станом мінімальної свідомості через 4-16 тижнів після травми за відсутності протипоказань чи інших специфічних ризиків слід призначати амантадин по 100-200 мг/добу для прискорення функціонального відновлення та зниження ступеня інвалідизації на ранніх стадіях (рівень рекомендації B) (AAN, ACRM, NIDLR, 2019). За даними МОЗ Канади (2017), слід розглянути застосування препарату для поліпшення уваги в осіб із ЧМТ без посттравматичної амнезії, які не відповіли на інше лікування (рівень рекомендації B). Також призначення амантадину може бути доцільним для посилення активації та свідомості, прискорення функціонального відновлення за негативного або мінімально сприйнятливою стану в пацієнтів після ЧМТ (рівень рекомендації A). Крім того, амантадин у дозуванні 100-200 мг/добу можна розглядати для осіб із ЧМТ, коли є підозра, що порушення активації та уваги є чинником агітації (рівень рекомендації B).

Згідно із бразильськими рекомендаціями, у пацієнтів зі стійким вегетативним станом або мінімальною свідомістю через 4-16 тижнів після ЧМТ препарат прискорює функціональне відновлення впродовж перших 4 тижнів терапії порівняно із плацебо (рівень рекомендації A) (Anghinah et al., 2018). У французькій постанові йдеться про зменшення проявів апатії та мотиваційних розладів, а також поліпшення процесу прийняття рішень на тлі терапії амантадином у дозі 300 мг/добу (SOFMER, 2016).

За настановою AAN (2018), для поліпшення уваги в осіб із посткоматозними станами різної етіології можна розглянути терапію амантадину сульфатом по 200 мг/добу в формі повільної інфузії (>3 год) протягом початкового періоду 3-5 днів. Залежно від клінічного перебігу, лікування можна продовжити із застосуванням пероральної лікарської форми препарату в дозі 200 мг/добу курсом до 4 тижнів.

Таким чином, амантадин (ПК-Мерц) рекомендовано застосовувати як нейропротектор на етапі реабілітації після інсульту. Амантадин є основним препаратом фармакологічної підтримки, використання якого підтримується багатьма рекомендаціями.

Підготувала **Олена Коробка**



# Ефективність амантадину в пацієнтів після інсульту в умовах інтенсивної терапії та стаціонарної реабілітації

Частота госпіталізації пацієнтів із постінсультними захворюваннями та ускладненнями невпинно зростає. Значна частка осіб після перенесеного інсульту страждають від зниження рухових функцій і тривалого когнітивного дефіциту. Такі хворі часто прикуті до ліжка або знаходяться в коматозному стані, тож мають труднощі з отриманням стаціонарного лікування, що призводить до погіршення віддалених клінічних результатів. Тож наразі існує нагальна потреба в ефективних фармакологічних втручаннях під час госпіталізації в умовах нейрореанімації. E.G. Plaitano et al. провели дослідження, присвячене вивченню ефекту амантадину в пацієнтів з інсультом в межах інтенсивної терапії та стаціонарної реабілітації. Пропонуємо до вашої уваги огляд отриманих результатів, опублікованих у статті «Informing future randomized controlled trials of amantadine hydrochloride in neurocritical care and post-neurocritical care stroke patients through a retrospective study» (BMC Neurology, 2024; 24: 338).

Амантадин – синтетичний трициклічний амін, що спершу призначали як засіб для профілактики грипу завдяки його противірусним властивостям. Вважається, що амантадин підвищує рівень свідомості за рахунок збільшення інтенсивності синтезу дофаміну й блокування зворотного захоплення, завдяки чому зростає його кількість, доступна для зв'язування із рецепторами постсинаптичного нейрона. Препарат чинить антагоністичний ефект щодо рецептора N-метил-D-аспартату, діючи як неконкурентний антагоніст рецептора, – інгібує транспортер дофаміну і блокує розпад дофаміну в синаптичній щілині (Krzystanek, Palasz, 2020). Точний механізм дії амантадину досі неясний і широко обговорюється.

За доступними даними, амантадин має переваги як потенційний нейростимулятор у пацієнтів, що перенесли черепно-мозкову травму (ЧМТ) або гострий інсульт (Leclercg et al., 2021). Однак у поточній настанові Американської кардіологічної асоціації / Американської асоціації інсульту (AHA/ASA) не надано рекомендацій щодо використання нейростимуляторів під час відновлення осіб з інсультом, найімовірніше, через відсутність рандомізованих контрольованих досліджень у цій популяції хворих (Powers et al., 2019).

У цьому контексті E.G. Plaitano et al. (2024) провели ретроспективний аналіз для детальнішого вивчення ефекту амантадину в пацієнтів з інсультом в умовах нейрореанімації та подальшого відновлення.

## Матеріали й методи

### Дизайн дослідження та когорта учасників

Основна мета E.G. Plaitano et al. (2024) полягала в оцінюванні кореляції та різниці у характеристиках учасників і режимі дозування амантадину в госпіталізованих пацієнтів з ішемічним або геморагічним інсультом, які відповіли та не відповіли на лікування. Це було ретроспективне одноцентрове дослідження за участю хворих віком  $\geq 18$  років із гострим інсультом, у період із 2016 по 2019 рр. госпіталізованих до інсультного центру з можливістю надання нейрореанімаційної допомоги м. Бостон (Massachusetts, США). Пацієнтам був призначений амантадин з метою нейростимуляції, включно із поліпшенням свідомості та мовлення.

Загальна когорта включала 34 хворих (середній вік – 65,5 року): 22 із геморагічним та 12 з ішемічним інсультом. Значна частка пацієнтів мали цереброваскулярні фактори ризику, що включали артеріальну гіпертензію (61,8%), інсульт в анамнезі (26,4%), гіперліпідемію (35,3%), цукровий діабет (23,5%), фібриляцію передсердь (17,7%), ішемічну хворобу серця (20,6%), куріння (20,6%) та вживання психоактивних речовин (14,7%). Середній показник за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) на момент госпіталізації становив 5 балів.

Середня початкова доза амантадину становила 100 мг. Максимальна доза, яку отримували пацієнти під час госпіталізації, була 100–200 мг. На момент виписки з лікарні 21 хворому було призначено амантадин для амбулаторного лікування. Із них 9 отримували 100 мг/добу, 10 – 200 мг/добу і 2 – 400 мг/добу.

## Проаналізовані дані

Демографічні та вихідні дані включали вік, стать, расу, етнічну належність і попередні показники стану здоров'я пацієнтів. Характеристики інсульту передбачали тип інсульту (ішемічний або геморагічний), преморбідні особливості за mRS та бали на момент госпіталізації (Banks, Marotta, 2007). Дані, специфічні для амантадину, включали: показання для призначення (порушення свідомості, афазія); тривалість перебування в лікарні до початку терапії; оцінку за шкалою коми Глазго (GCS); ступінь інтубації на момент початку застосування препарату (Reith et al., 2016). Дані щодо дозування амантадину: початкова доза, добова доза на 9-й день (останній день для визначення відповіді на лікування), максимальна доза, загальна кількість амантадину, використаного у перші 9 днів (дні для визначення відповіді на лікування), і призначені амбулаторні дози.

## Визначення пацієнтів, які відповіли на терапію

На сьогодні не існує загальноприйнятих показників ефективності нейростимуляторів у пацієнтів, які перенесли інсульт. Тому A.M. Leclercg et al. (2021) адаптували ті, що використовувалися у дослідженнях амантадину в осіб із ЧМТ на основі відомих даних із фармакокінетики. Отже, до групи хворих, які досягли терапевтичного ефекту, увійшли ті, що відповідали двом із таких критеріїв протягом 9 днів після початку курсу амантадину:

1. Підвищення показника за шкалою GCS на  $\geq 3$  бали від вихідного рівня до лікування.
2. Спонтанне клінічне поліпшення свідомості або чутливості, зафіксоване лікарем-неврологом.
3. Спонтанне клінічне поліпшення свідомості або чутливості, зафіксоване фізіотерапевтом, ерготерапевтом або логопедом.

## Статистичний аналіз

Взаємозв'язок відповіді на амантадин і показників, специфічних для госпіталізації, оцінювали за допомогою багатофакторних регресійних моделей, які були скориговані з урахуванням потенційних спотворювальних факторів. З огляду на ретроспективний характер дослідження і невеликий розмір вибірки, демографічні дані були проаналізовані на наявність статистичних відмінностей з використанням двобічного точного тесту Фішера для дихотомічних і категоріальних змінних, а також критеріїв Вілкоксона та Краскела – Уоліса для безперервних змінних. Безперервні дані були представлені як медіани та міжквартильні діапазони.

## Результати та обговорення

Згідно із результатами, отриманими E.G. Plaitano et al. (2024), загалом 19 і 15 пацієнтів досягли та не досягли терапевтичного ефекту при застосуванні амантадину відповідно. Науковці не встановили суттєвої кореляції або різниці в оцінюваних прогностичних параметрах між хворими обох груп. Однак вагомим результатом було те, що показник GCS виявився значно вищим у тих, хто відповів (медіана – 12 балів), ніж у тих, хто не відповів на терапію амантадином (медіана – 9 балів). До того ж в усіх респондентів було чітко відзначено поліпшення свідомості у перший день терапії, з яких у 17 – згідно із записами фізіотерапевта, ерготерапевта або логопеда, тоді як у 2 інших – завдяки підвищенню показника GCS на  $\geq 3$  бали порівняно із попереднім днем. Окрім того, після початку лікування хворі, які відповіли на амантадин, були виписані з лікарні на 15 днів раніше, ніж ті, хто не відповів на лікування препаратом.

Також автори припустили, що початок застосування амантадину під час гострої фази інсульту в госпіталізованих хворих міг асоціюватися зі сприятливою відповіддю на амантадин. Наявна література із цього питання є обмеженою, але нещодавній систематичний огляд показує, що ініціація лікування амантадином у відділенні інтенсивної терапії може пришвидшити відновлення після інсульту (Gagnon et al., 2020). Для підтвердження цих даних необхідні дослідження з більшими вибірками пацієнтів.

Зокрема, не було виявлено істотної різниці між групами щодо ефекту дозувань амантадину на початку лікування, на 9-й день або за максимальної дози. Однак фундаментальні дослідження на моделях гризунів із ЧМТ показали, що вищі дози амантадину (40 мг/кг) не були ефективнішими для сприяння неврологічному відновленню порівняно із нижчими (20 мг/кг) (Okigbo et al., 2019). Проте варто зазначити, що дози препарату на основі ваги у цих експериментах є значно більшими порівняно із дослідженнями за участю людей (загальна доза – 50–200 мг), що може свідчити про ймовірно недостатнє дозування у пацієнтів з інсультом (Powers et al., 2012). Це питання потребує подальшого вивчення.

На додаток, аналіз не виявив зв'язку між відповіддю на терапію та початком застосування амантадину на ранньому етапі госпіталізації. Це означає, що раннє лікування може не бути кориснішим за більш пізнє. За даними дослідження L. Ruhl (2022), рання (розпочата протягом 3 днів) терапія амантадином у госпіталізованих пацієнтів із нетравматичним ураженням головного мозку також переважно не корелювала із вищою ймовірністю поліпшення свідомості порівняно із пізнім початком лікування (протягом 13 днів).

Також, за результатами E.G. Plaitano et al. (2024), середній час досягнення відповіді на амантадин становив 2 дні. В іншому невеликому ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із геморагічним інсультом середній час відповіді на препарат був 3–7 днів після початку терапії (Gao et al., 2020). Зазначені часові межі узгоджуються з відомими фармакокінетичними характеристиками амантадину, як-от максимальна тривалість періоду напіввиведення з плазми приблизно 2 дні та досягнення стійкої відповіді на лікування впродовж 4–7 днів в осіб із хворобою Паркінсона, що також може бути характерним для пацієнтів з інсультом (Deleu et al., 2002).

## Висновки

Таким чином, за даними дослідження E.G. Plaitano et al. (2024), спостерігалася сприятлива відповідь на терапію амантадином у госпіталізованих осіб з інсультом згідно з оцінкою за шкалою GCS. Окрім того, на тлі початку застосування амантадину під час гострої фази інсульту в пацієнтів було відзначено помітний терапевтичний ефект. Автори вважають, що в майбутніх рандомізованих контрольованих випробуваннях слід зосередити увагу на вивченні впливу різних режимів дозування препарату за окремих типів та фаз інсульту, а також того, за яких показників GCS початок лікування є найефективнішим. Необхідні також додаткові дослідження для оцінки ефекту амантадину в госпіталізованих пацієнтів з інсультом у критичному стані.

Підготувала **Олена Коробка**

UA-PKMZ-IMI-022025-126



Пам'ятай  
ЯСКРАВІ МОМЕНТИ  
ЖИТТЯ!



**ДОНЕКС®**  
донепезил

- ◆ Рекомендований для лікування легкої та помірної деменції альцгеймерівського типу<sup>1</sup>
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному донепезилу<sup>2</sup>
- ◆ Зручне застосування – диспергована таблетка, 1 раз на добу<sup>3,4</sup>

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Донекс®. Склад: 1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Фармакологічна група: Засоби, які застосовують при деменції. Інгібітори холінергези. Код АТХ N06D A02. Фармакологічні властивості: Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібитором ацетилхолінергези, яка є основним типом холінергези у головному мозку. В умовах in vitro було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бугініліхолінергези, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи (ЦНС). Показання: Лікарський засіб Донекс®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції Альцгеймерівського типу легкої або середньої ступеня тяжкості. Протипоказання: Підвищена чутливість до донепезилу гідрохлориду, похитливі ліквідни або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу. Побічні реакції: Застуда, нудота, анорексія, головний біль, запорова, агресивна поведінка, порушення сну, нічні жахи, збудження, синкопе, запаморочення, безсоння, діарея, нудота, блювання, дискомфорт у животі, висипання, свербіж, судороги м'язів, затримання сечі, головний біль, підвищена втомиваність, біль (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Дженефарм С.А. Масштабування виробника та адреса місця провадження його діяльності: 18-й км Маратонс Аве, Палм-Біч, Флоріда, 33535, США.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзору ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Валова Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Донекс® РЛ, МОЗ України № UA/19064/01/01, Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Pirk J et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2018. P. 361. 2. Randomised, open-label, 2-way crossover, bioequivalence study of donepezil 10 mg ODT and Ancept 10 mg (reference) ODT: integrated clinical and statistical report № 10023. PharmSci Canada INC. 3. Parkash V, Manji S, D, Yadav SK, H, Jaggal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Tech Res. 2011;2:223–35. 4. Інструкція для медичного застосування Донекс® РЛ, МОЗ України № UA/19064/01/01 UA/19064/01/02, Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021.

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





# Постінсультні нейропсихіатричні ускладнення: типи, патогенез і терапевтичні втручання

Інсульт є однією з основних причин інвалідизації та смерті в усьому світі, а також спричиняє серйозний економічний тягар через витрати на довгострокову реабілітацію. Стрімке зростання частки населення похилого віку зумовлює тривожну тенденцію збільшення захворюваності на інсульт як серед чоловіків, так і серед жінок. Попри те, що вдосконалення медикаментозного лікування та прогрес у сфері охорони здоров'я асоційовані зі зниженням рівня смертності від інсульту, в пацієнтів після перенесеного епізоду часто спостерігаються несприятливі наслідки, що супроводжуються вторинними ускладненнями. Це порушення когнітивної функції та деменція, больовий синдром, тривожність, депресія, втомлюваність, апатія й епілепсія, що істотно підвищують ризик подальшого рецидиву й летальних випадків. J. Zhou et al. у статті «Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention» проаналізували наявні сучасні докази для висвітлення постінсультних ускладнень, а також уточнення їх визначення, факторів ризику, поширеності, потенційних механізмів та терапевтичних втручань з урахуванням того, що вони можуть перетинатися і бути взаємопов'язаними. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної публікації, розміщеної у виданні *Aging and Disease* (2023; 14 (6): 2127-2152).

У значної частки пацієнтів, які перенесли інсульт, спостерігаються обмеження фізичних можливостей та нейропсихічні розлади. З останніми пов'язані численні фактори ризику, як-то вік, стать, спосіб життя, тип інсульту й локалізація ураження, супутні захворювання та фармакотерапія. У нещодавніх дослідженнях було виявлено низку критичних механізмів, що є вельми складними і лежать в основі нейропсихічних ускладнень після інсульту (НУП) (Fornaro et al., 2017). Серед них нейрозапалення, дизрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГН) осі, холінергічна й мітохондріальна дисфункції, зниження рівня серотоніну (5-гідрокситриптаміну – 5-НТ) та опосередкована глутаматом ексайтотоксичність (Chamorro et al., 2016).

Хоча глутамінергічна, холінергічна та серотонінергічна дисфункції були запропоновані як ключові детермінанти НУП, автори зазначають, що НУП, подібно до інших психічних розладів, є наслідком функціональних порушень нейрометаболізму головного мозку. Дофамін як найкраще досліджений нейромедіатор, що бере участь у регулюванні емоційного стану й настрою, відіграє певну роль у коморбідності серцево-судинних захворювань із розладами настрою, тож роль дофаміну в розвитку НУП, безперечно, заслуговує на подальше вивчення (Tomasetti et al., 2017).

Профілактика та лікування пацієнтів із постінсультними вторинними симптомами залишаються складними завданнями, що частково пояснюється численними факторами ризику, різними типами та характеристиками інсульту (O'Sullivan et al., 2022; Gu et al., 2022). Належна обізнаність та обговорення можливих вторинних гострих і довгострокових НУП дозволяє лікарям здійснювати відповідну профілактику й терапію у межах як невідкладної допомоги, так і реабілітації хворих (Esenwa, Gutierrez, 2015). Окрім того, розроблені на сьогодні фармацевтичні стратегії, такі як застосування протизапальних ліків, інгібіторів ацетилхолінергастери (АХЕ) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), а також різноманітні методи реабілітації допомагають пацієнтам відновитися як фізично, так і психічно. Однак необхідні подальші дослідження для винайдення та оцінки ефективних методів лікування осіб із НУП.

## Класифікація та клінічні особливості НУП

НУП розподіляються на неврологічні захворювання, як-то больовий синдром, епілепсія і деменція, та психічні

розлади, що включають депресію, тривогу, апатію та втомлюваність. J. Zhou et al. (2023) розглянули поширеність, особливості розвитку, фактори ризику й прогресування різних НУП (рис. 1).

### Неврологічні захворювання

#### Постінсультні порушення когнітивної функції та деменція

Як відомо, довгострокові функціональні порушення виникають у більшості осіб, які перенесли інсульт, що призводить до хронічної інвалідності. Когнітивні розлади та деменція після інсульту (КРДП) є досить поширеними. Деменція визначається як помірне або тяжке когнітивне порушення,

після епізоду інсульту. Також є припущення, що вплив гострого інсульту на когнітивні функції не пов'язаний із расовими відмінностями серед літніх осіб.

Фактори ризику КРДП є багатофакторними та включають такі, як:

- старший вік;
- генетична схильність;
- низький рівень освіти;
- соціально-економічні диспропорції;
- супутні серцево-судинні захворювання;
- психічні розлади.

Похилий вік є провідним чинником ризику КРДП, що узгоджується з високою захворюваністю на деменцію,

Крім того, дослідження продемонстрували, що тривале підвищення обізнаності населення щодо перенесеного інсульту асоційоване із нижчою частотою КРДП, що забезпечує довгострокове виживання хворих (Pendlebury, Rothwell, 2009; Levine et al., 2021).

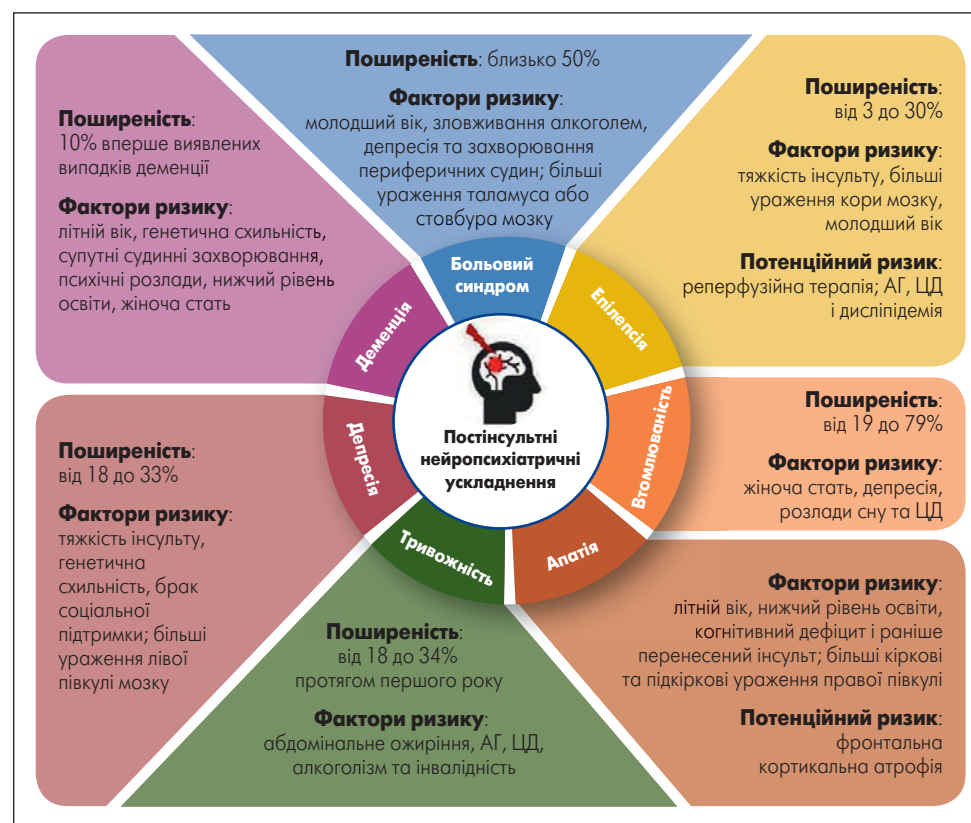
Нині широко визнано, що КРДП корелюють із психічними розладами. Наявні дані свідчать, що епізод делірію у гострій фазі інсульту асоційований із суттєвішими когнітивними порушеннями, а КРДП часто співіснує із розладами настрою та апатією (Dros et al., 2020). Крім того, деменція тісно пов'язана із погіршенням пам'яті. Дослідження підтвердили, що особи, які перенесли інсульт, зазнали швидшого погіршення пам'яті порівняно із популяцією без інсульту (Wang et al., 2012). Варто зауважити, що хоча КРДП є досить поширеними, часто вони лишаються поза увагою клініцистів, коли перетинаються з іншими подібними симптомами. Таким чином, критично важливо проводити спеціальну оцінку КРДП під час подальшого спостереження за хворими, щоб зменшити ймовірність госпіталізації та подовжити виживання (Sibolt et al., 2021).

### Постінсультний біль центрального походження

Біль супроводжує хворого практично на всіх стадіях інсульту. Дійсно, на постінсультний больовий синдром (ПБС) страждають до 50% пацієнтів, які перенесли інсульт (Harrison, Field, 2015). Зазвичай ведення хворих після інсульту зосереджене на зниженні ризику рецидиву та відновленні моторних і неврологічних функцій, а також на лікуванні афазії, деменції або синдрому неглекту (однобічного просторового ігнорування), що є прямим наслідком недостатньої діагностики та лікування ПБС.

Поширеність і щорічну захворюваність на ПБС важко точно визначити, враховуючи різні типи, інтенсивність, постінсультні фази та періоди спостереження за пацієнтами. Дані деяких досліджень показують, що майже половина хворих мають біль різного ступеня і типу в різні постінсультні періоди, причому найбільша частота постінсультного болю центрального походження (ЦПБ) припадає на підгостру фазу після інсульту (Choi et al., 2021; Atalan et al., 2021). ПБС умовно поділяють на ЦПБ, регіональні больові синдроми, біль у суглобах, больовий синдром, пов'язаний зі спазмом м'язів паретичних кінцівок, головний (ГБ) і м'язово-скелетний біль (найчастіше – геміплегічний біль у плечі), які негативно впливають на щоденні функціональні можливості осіб, які перенесли інсульт (Delpont et al., 2018).

Серед цих типів ЦПБ є найбільш поширеним і нестерпним. Це динамічний стан, що проявляється постійними або періодичними симптомами нейропатичного болю, які супроводжуються сенсорною гіпочутливістю, такою як температурна дизестезія (Klit et al., 2011).



Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет.

Рис. 1. Поширеність, фактори ризику та потенційний ризик різних НУП

Адаптовано за J. Zhou et al. (2023)

що виникає протягом трьох місяців після інсульту. Когнітивна дисфункція часто являє собою предиктор або наслідок інсульту (Gottesman, Hillis, 2010). За наявними даними, понад 50% пацієнтів, які перенесли інсульт, мають когнітивні порушення різного ступеня (Sibolt et al., 2021). При цьому частота деменції, вперше виявленої після первинного інсульту, становить 10%, і в понад третини хворих вона виникає після повторного нападу (Pendlebury, Rothwell, 2009). Крім того, доведено, що в жінок ризик постінсультної деменції вищий, ніж у чоловіків, особливо в ранньому періоді

пов'язану з інсульту, серед літніх осіб (Allan et al., 2011). Зокрема, пацієнти похилого віку, які мають будь-яку супутню патологію із судинними факторами ризику, як-то цукровий діабет (ЦД) і фібриляція передсердь, мають вищий ризик появи КРДП. Цікаво, що артеріальна гіпертензія (АГ), високий рівень холестерину, куріння та вживання алкоголю, які значною мірою призводять до розвитку інсульту, не чинять прямого впливу на підвищення ризику КРДП, однак терапевтичні втручання, спрямовані на контроль цих факторів, запобігають повторному інсульту (Dros, Klimkowicz-Mrowiec, 2021).



Оскільки біль, викликаний ішемічним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), буває важко чітко охарактеризувати або класифікувати, пацієнти можуть описувати больові відчуття, які мають невизначену локалізацію або змінюються з часом. За результатами низки досліджень, ГБ виникає переважно у гострій стадії після ішемічного інсульту; первинний ГБ подвоює ризик ішемічного інсульту (Paolucci et al., 2016). Хоча геміплегічний біль у плечі зазвичай є відстроченим ускладненням, що з'являється через 2-3 місяці після інсульту, він часто є незначним у гострій фазі, а потім помітно посилюється у підгострій фазі (Huang et al., 2017).

Літній вік і жіноча стать є загальновищезначними демографічними характеристиками, асоційованими з будь-яким больовим синдромом після інсульту (Harrison, Field, 2015). Проте молодші пацієнти мають вищий ризик розвитку ЦПБ (Pollak et al., 2017).

Незалежними факторами ризику посилення ПБС у пацієнтів до перенесеного інсульту є (Pleash et al., 2019):

- зловживання алкоголем;
- приймання статинів;
- депресія;
- захворювання периферичних судин.

Клінічно ПБС супроводжується підвищенням тону м'язів, порушенням чутливості та паралічем верхніх кінцівок. На додаток, локалізація та механізм розвитку інсульту також відіграють важливу роль в ініціації та появі ПБС (Delpont et al., 2018). Відповідно, біль може призвести до виникнення низки супутніх проявів, таких як депресія, втомлюваність, порушення сну, а у тяжких випадках – навіть до суїцидальних намірів (Naess et al., 2012; Ma et al., 2021). Із метою поліпшення віддалених результатів і якості життя пацієнтів, які перенесли інсульт, активне вивчення клініцистами спонтанних скарг хворих щодо больових відчуттів сприятиме ранньому виявленню ПБС та запровадженню своєчасної терапії.

#### Постінсультна епілепсія

Інсульт є основною причиною епілепсії серед осіб похилого віку: на нього припадає майже половина всіх випадків епілепсії. Постінсультна епілепсія (ПІЕ) тісно пов'язана із підвищенням захворюваності та смертності серед пацієнтів (Lin et al., 2021). Згідно із визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), ранні (гострі) симптоматичні епілептичні напади – це ті, що виникають протягом семи днів після інсульту, тоді як пізні (віддалені) з'являються через сім днів після епізоду (Fisher et al., 2014). Зазвичай лише пізні епілептичні напади вважаються ПІЕ, оскільки, на відміну від ранніх, пов'язані з високою частотою рецидивів (приблизно 70%), що є важливою основою для діагностики ПІЕ (Pitkanen et al., 2016).

Загальна частота захворюваності на ПІЕ коливається від 3 до 30%, без істотної різниці серед чоловіків та жінок (Lekouboi et al., 2020). Пацієнти більшою мірою схильні до розвитку епілепсії після перенесення геморагічного інсульту, ніж ішемічного: з частотою приблизно 10 і 6% відповідно (Zou et al., 2015).

Наразі загальновищезначними факторами ризику ПІЕ є (Brondani et al., 2019):

- тяжкість інсульту;
- ступінь і великий об'єм неврологічного ураження (особливо кори головного мозку);
- крововилив;
- молодший вік.

Автори зазначають, що ішемічний інсульт трапляється в значній частці осіб молодшого віку, які мають більшу схильність до епілептогенезу та віддалених несприятливих функціональних наслідків (Billinghurst et al., 2017).

Зв'язок між реперфузійною терапією та ризиком постінсультних епілептичних нападів є суперечливим. У більш ранньому дослідженні було показано, що судомні напади можуть бути маркером успішної реперфузії (Rodan et al., 2006). За даними метааналізу, недостатнього доказів на підтвердження того, що реперфузійна терапія за допомогою внутрішньовенного тромболізу рекомбінантним активатором плазміногену тканинного типу або механічної тромбектомії безпосередньо підвищує ризик епілептичних нападів, хоча ймовірність їх розвитку може збільшитися на тлі геморагічної трансформації (Thevathasan et al., 2018). Згідно із результатами клінічних випробувань, комбіноване лікування із застосуванням цих стратегій не підвищувало додатково ризик виникнення епілептичних нападів.

Загалом вплив реперфузійної терапії на розвиток ПІЕ потребує подальшого вивчення. Крім того, остаточно не встановлено, чи впливають безпосередньо на розвиток ПІЕ захворювання, пов'язані з інсультом, такі як АГ, ЦД і дисліпідемія. За даними кількох досліджень, депресія та деменція асоційовані з ПІЕ, а пацієнти із депресією або порушенням когнітивних функцій, які перенесли інсульт, мають підвищений ризик виникнення ПІЕ (Pitkanen et al., 2016; Tsrka et al., 1995).

#### Психічні розлади

Через частий руйнівний вплив інсульту на фізичні можливості пацієнтів лікарі можуть не надавати належної уваги впливу інсульту на психічне здоров'я. Це може призвести до розвитку стабілізації психічних порушень, а також затримання (або навіть відсутності) діагностування й лікування.

#### Постінсультна депресія

Депресія є найпоширенішим психічним розладом після інсульту із частотою від 18 до 33%. Пацієнти, які страждають на постінсультну депресію (ПІД), більш схильні до виникнення когнітивних порушень, суїцидальних намірів і тривалої втрати працездатності, що зрештою призводить до зниження якості життя та підвищення рівня смертності. Встановлено, що захворюваність на ПІД є більшою протягом першого року після епізоду інсульту та становить приблизно 33%, зменшувачься через один рік до 25% (Medeiros et al., 2020; Guo et al., 2022).

На сьогодні отримано чимало результатів досліджень, присвячених оцінюванню факторів ризику ПІД, які допомагають клініцистам виявляти симптоми ПІД та запобігати їх розвитку. За деякими даними, жінки більш схильні до депресії після інсульту, але рідше отримують лікування, ніж чоловіки (Ayerbe et al., 2011). Однак питання щодо того, чи залежить частота ПІД від статі, залишається суперечливим (De Ryck et al., 2014).

Тяжкість інсульту, включно із різними типами ураження, об'ємом, локалізацією та латеральністю, вважається найбільш надійним фактором, що корелює із ПІД (Zhang, Liao, 2020). Як відомо, пацієнти із великим об'ємом інфаркту,

ураженням лівої півкулі та передньої/лобової частки й базальних ганглії мозку мають вищий ризик розвитку ПІД (Medeiros et al., 2020). Варто зазначити, що між геморагічним та ішемічним інсультом немає різниці щодо частоти й механізмів розвитку ПІД. Окрім того, як індивідуальний, так і сімейний анамнез психічних захворювань, а також відсутність соціальної підтримки під час інсульту можуть підвищити ймовірність виникнення ПІД (Shi et al., 2017).

#### Постінсультна апатія

Пацієнти із депресією, які перенесли інсульт, часто страждають на апатію – поширений нейропсихіатричний симптом, що спостерігається приблизно у третини осіб з інсультом. Апатія являє собою зменшення цілеспрямованої активності у когнітивній, поведінковій, емоційній або соціальній сферах життя пацієнта через зниження мотивації (Tau et al., 2020). Постінсультна апатія (ПІА) часто помилково діагностується як депресія. Незважаючи на деякі спільні симптоматичні прояви, ПІА і депресія відрізняються за поширеністю, патогенезом, супутніми захворюваннями та наслідками.

Емоційний дистрес є ключовим фактором для розрізнення апатії та депресії: у пацієнтів із ПІД зазвичай відзначаються песимізм і відчуття безнадійності, тоді як на тлі ПІА – байдужість та пасивна поведінка. Крім того, результати нейровізуалізації показали, що при ПІА здебільшого уражається підкіркова зона правої півкулі, тоді як ПІД пов'язана із пошкодженням передньої частини лівої півкулі мозку (Douven et al., 2020). J. Zhou et al. зазначають, що в осіб з апатією має місце суттєве зменшення щільності білої речовини мозку (Saleh et al., 2021). Для клініцистів та осіб, які доглядають за хворими, надзвичайно важливо відрізнити ПІА від депресії, щоб пацієнти могли отримати відповідне лікування.

Цікаво, що за винятком добре відомих факторів ризику, таких як літній вік, низький рівень освіти та когнітивний дефіцит, ПІА не залежить від тяжкості поточного чи попереднього епізоду інсульту. Дослідження показали, що саме апатія, а не депресія, може бути продромальним симптомом деменції при інсульті, що є допоміжним чинником у розпізнаванні пацієнтів із ризиком легких когнітивних порушень (Tau et al., 2020). Доведено, що ПІА пов'язана з іншими несприятливими наслідками інсульту, як-от функціональні порушення, делірій та втомлюваність, а особливо – труднощі з концентрацією уваги та знижена швидкість обробки інформації (Kos et al., 2016).

#### Постінсультна тривожність

Постінсультна тривожність (ПІТ) – поширений психічний розлад, що є наслідком порушеної моторної функції та негативно впливає на реабілітацію і якість життя пацієнтів. Попередні дослідження показали, що ПІТ зустрічається у 18-34% хворих протягом першого року після інсульту, при цьому стан лишається стабільним упродовж п'яти років після епізоду (Chun et al., 2018; Yao et al., 2021). Проте ПІТ все ж є серйозною психологічною та фізіологічною проблемою, якій на даний час приділяють замало уваги порівняно з іншими постінсультними ускладненнями.

ПІТ зазвичай проявляється як надмірна стурбованість особистим прогнозом, включно із рецидивом інсульту, поверненням до роботи, падіннями та здатністю зберігати незалежність, що нерідко вважається нормальною реакцією на інсульт і ускладнює діагностику ПІТ (Wang et al., 2021). За наявними даними, пацієнти, які перенесли геморагічний інсульт, мали вищий ризик розвитку ПІТ, при цьому мозковий крововилив був основним предиктором тривожності в перший рік після нападу. Однак зв'язку між локалізацією або стороною ураження та ПІТ не простежувалося (Ojagbemi et al., 2020).

Клініцистам слід приділяти пильну увагу проявам тривожності в осіб із геморагічним інсультом. Подібно до ПІД, дані стосовно кореляції між статтю та ПІТ є суперечливими. У деяких дослідженнях було виявлено, що ймовірність розвитку ПІТ після інсульту була вищою для жінок. Можливо, це пов'язано з тим, що жінки більш уразливі до соціального тиску та інших психологічних факторів. Своєю чергою інші дослідники вважають, що чоловіки частіше страждають на ПІТ, ніж жінки (Chun et al., 2018; Yao et al., 2021).

ПІТ зазвичай співіснує з іншими загрозливими станами, такими як когнітивні порушення, депресія та безсоння, формуючи хронічний взаємозв'язок з інсультом. ПІТ може посилювати депресію та когнітивну дисфункцію, а також погіршувати прогноз хворих, що, ймовірно, пояснюється зниженням соціальної активності та підвищенням функціональної залежності в повсякденній діяльності (Raju et al., 2010).

Результати багатьох досліджень демонструють, що вік не є фактором ризику розвитку ПІТ (Wang et al., 2021). Доступні докази, що абдомінальне ожиріння незалежно пов'язане із ПІТ, але не з ПІД (DeJesus et al., 2016).

Крім того, було виявлено, що ЦД, АГ, вживання алкоголю та інвалідність збільшують ймовірність ПІТ, а вищий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові асоційований зі зниженням ризику ПІТ (Wang et al., 2021). Також було показано, що дефіцит вітаміну D і рівні маркерів оксидативного стресу (малонного діальдегіду, супероксиддисмутази, каталази), оцінювані під час госпіталізації з приводу інсульту, можуть бути предикторами ПІТ через один місяць після нападу. У сукупності зазначені кореляції можуть слугувати орієнтиром при виявленні й діагностуванні ПІТ у клінічній практиці.

#### Постінсультна втомлюваність

Утомлюваність є одним із найпоширеніших і найстійкіших наслідків після інсульту. З огляду на значну неоднорідність доступних досліджень, поширеність постінсультної втомлюваності (ПІВ) оцінюється приблизно в 19-79% (Zhang et al., 2021; Vitturi et al., 2021). Донедавна ПІВ залишалася поза увагою клініцистів, оскільки її важко оцінювати кількісно.

ПІВ характеризується раннім виснаженням і суб'єктивною нестачею енергії, що спричиняє зниження фізичної активності, когнітивні порушення та емоційний дистрес; стан пацієнта зазвичай не поліпшується при оптимізації режиму відпочинку (Acciarresi et al., 2014).

Продовження на наст. стор.



На додаток, ПІВ негативно впливає на функціональні результати пацієнтів, що призводить до (Gurkova et al., 2023):

- погіршення якості життя;
- небажання брати участь у житті суспільства;
- зменшення ймовірності повернення до роботи;
- підвищення рівня смертності.

ПІВ не лише спричиняє розвиток депресії та безсоння, але й викликає саркопенію (Su et al., 2021). Фактори ризику розвитку ПІВ включають вік, стать, депресію, локалізацію вогнища інсульту, порушення сну та ЦД (Pedersen et al., 2022). З іншого боку, хронічна ПІВ здатна призвести до розвитку супутніх захворювань, таких як депресивний розлад (Wei et al., 2016).

За більш ранніми даними, депресія і тривога можуть прискорити виникнення втомлюваності протягом пів року після інсульту, та іноді вони є наслідком втомлюваності, а не причинними факторами (Raju et al., 2010; Gurkova et al., 2023). Хоча вік є найбільш вивченим чинником, дані щодо зв'язку із ПІВ все ще суперечливі. Більшість доказів свідчить, що особи похилого віку частіше страждають на ПІВ (Varbour, Mead, 2012). Однак результати інших досліджень демонструють, що у молодших пацієнтів, які перенесли інсульт, відзначалася вища частота ПІВ (Parks et al., 2012; Snaphaan et al., 2011). Виявлено, що жінки мають підвищену сприйнятливості до ПІВ (Zhang et al., 2021; Pedersen et al., 2022).

На даний час дані про те, чи пов'язана локалізація вогнища інсульту із ПІВ, є непереконливими, хоча ураження базальних гангліїв, стовбура мозку або таламуса частіше спостерігалися в осіб із ПІВ (Wei et al., 2016; Tang et al., 2010). Також J. Zhou et al. (2023) зазначають, що більша частка пацієнтів із повторним інсультом мала ПІВ порівняно із тими, хто переніс перший епізод (Glader et al., 2002). З урахуванням серйозного тягаря ПІВ та її негативного впливу на виживання хворих, краще розуміння її етіології та патогенезу є важливим для розробки нових стратегій профілактики й лікування.

**Механізми, що лежать в основі постінсультних ускладнень**

Попри різноманітність симптомів НУПІ, їм притаманні певні спільні механізми розвитку. Це нейрозапалення, дизрегуляція ГГН-осі, холінергічна й мітохондріальна дисфункції, зниження рівня 5-НТ та опосередкована глутаматом ексайтотоксичність.

У гострій фазі інсульт як стресор ініціює активацію ГГН-системи і одночасно стимулює секрецію імунними клітинами прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін (ІЛ)-1 та ІЛ-6. Спалах системного запалення після інсульту послаблює гальмівну зворотну дію глюкокортикоїдів на гіпоталамус і таким чином подовжує активацію осі ГГН. Окрім того, каскадні патологічні реакції на тлі інсульту впливають на різні нейротрансмітерні шляхи, що призводить до зниження рівня 5-НТ і холінергічної дисфункції.

Інсульт спричиняє порушення вивільнення та зворотного захоплення глутамату, а також перевантаження внутрішньоклітинним  $Ca^{2+}$ , що зумовлює

швидке підвищення рівня глутамату в спинномозковій рідині. Активация глутаматних рецепторів, чутливих до N-метил-D-аспартату (NMDA) й  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонової кислоти (AMPA) додатково викликає токсичність глутамату. Надлишок активних форм кисню (АФК) і накопичення  $Ca^{2+}$  спричиняє мітохондріальну дисфункцію, що призводить до оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів. Далі відбувається відкривання мітохондріальних пор транзйентної проникності (МППТ), після чого цитохром С вивільняється із мітохондрій у цитоплазму.

Ці порушення призводять до розвитку НУПІ, наприклад, когнітивних порушень, болнового синдрому, епілепсії, депресії, апатії та тривоги. Однак які саме ділянки мозку відповідають за серото-

Довгострокове нейрозапалення здатне спричинити значне пошкодження сірої та білої речовин, що призводить до тривалих сенсомоторних та когнітивних порушень (Liu et al., 2016). Біль може бути зумовлений нейрозапаленням через сенсйбілізацію на периферії або у ЦНС. Загалом наявні дані демонструють, що запалення та імунна відповідь є дуже важливими факторами, які слід враховувати при реабілітації пацієнтів із НУПІ (Shi et al., 2019).

До нейрозапальних процесів залучені мікроглія та астроцити як основні імунокмпетентні клітини. Аномальна нейропластичність може спостерігатися на тлі таких НУПІ, як депресія та тривога, біль і когнітивні порушення (Wardlaw et al., 2019; Jurueua et al., 2020). Мікроглія регулює нейропластичність різними способами. Після ішемічного інсульту

захворювання — епілепсії. На ранній стадії інсульту астроцити здатні виробляти надлишкову кількість запальних цитокінів, таких як ІЛ-1 $\beta$ , або вивільняти глутамат і металопротеїназу-2, що зумовлює деградацію матричного білка та подальше порушення гематоенцефалічного бар'єра. Як наслідок, це викликає зниження життєздатності нейронів і набряк мозку (Zhao, Remp, 2010). Процес астрогліозу також залучений до формування гліального рубця, який спричиняє порушення регенерації нейронів, що тісно пов'язано із нейрозапаленням (Lima et al., 2016).

Накопичені докази демонструють, що ЦНС взаємодіє із периферією за допомогою різних механізмів. Інсульт стимулює клітини периферичних органів імунної системи до секреції прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, які можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр і додатково активувати мікроглію та астроцити у ЦНС для виділення більшої кількості прозапальних цитокінів. Зрештою це викликає поширення нейрозапалення й розвиток нейродегенеративних розладів, як-то деменція та епілепсія (Wardlaw et al., 2019; Kalaria et al., 2016).

**Дизрегуляція осі ГГН**

Вісь ГГН є важливою ланкою нейроендокринної системи, що задіяна в контролі реакцій на стрес і регуляції багатьох фізіологічних процесів — метаболічних, серцево-судинних, імунних та поведінкових (Jurueua et al., 2020). Давно підтверджено зв'язок між підвищеною активністю осі ГГН і прогнозом після ішемічного інсульту. Гіперактивація осі ГГН асоційована із низкою негативних наслідків для функціонального стану організму і є ймовірним предиктором гіршого функціонального прогнозу в пацієнтах із гострим ішемічним інсультом (Olsson, 1990). Крім того, гіперактивація осі ГГН може мати вирішальне значення для формування патофізіологічних реакцій на ішемію.

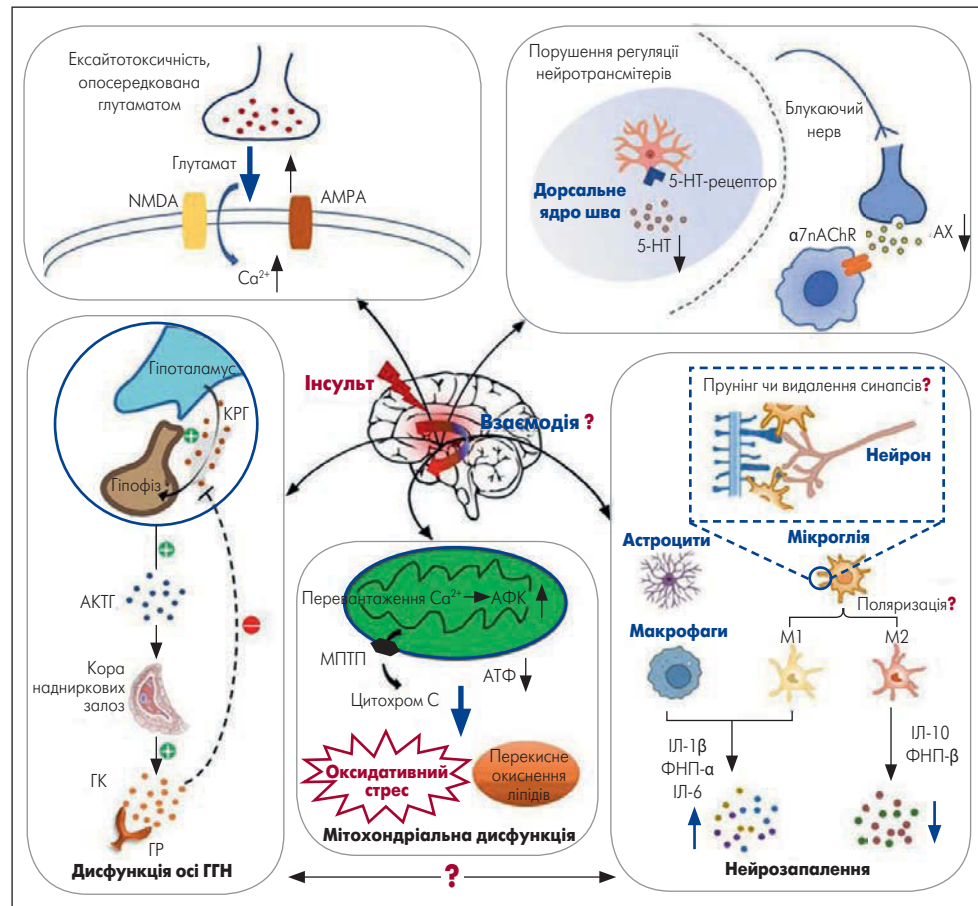
Встановлено, що гіперактивація осі ГГН корелює із розвитком таких психічних захворювань, як (Gulyaeva et al., 2021):

- панічний розлад;
- депресивний розлад;
- тривожно-фобічні розлади.

На додаток, вісь ГГН пасивно впливає на структуру та функцію скроневої частки мозку, яка часто є локалізацією епілептогенного вогнища (Basu et al., 2021). Епілептичні напади, викликані інсультом, уражають структури скроневої частки мозку, що може ще більше порушити вісь ГГН, запустити порочне коло пошкодження нейронів і спричинити подальші судомні напади та супутні психічні розлади (Maguire et al., 2013).

У гострій фазі інсульт ініціює гіперактивну послідовність осі ГГН: гіпофізіотропні нейрони секретують більше кортикотропін-релізінг-гормону, гіпофіз виділяє більше адренокортикотропного гормону, який потім спонукає кору надниркових залоз синтезувати та секретувати більше глюкокортикоїдів (ГК), включно із кортизолом (див. рис. 2).

Як клінічні дані, так і результати досліджень на моделі ішемії демонструють, що ГК можуть потенційно посилювати пошкодження мозку при інсульті шляхом активації рецепторів ГК, а також підвищувати вразливість нейронів (Gulyaeva et al., 2021).



Примітки:  $\alpha 7nAChR$  – нікотинні рецептори, що містять субодиницю  $\alpha 7$ ; КРГ – кортикотропін-релізінг-гормон; АКГ – адренокортикотропний гормон; ГК – глюкокортикоїди; ГР – глюкокортикоїдні рецептори; АФК – активні форми кисню; МППТ – мітохондріальна поря транзйентної проникності; ФНП – фактор некрозу пухлини; ІЛ – інтерлейкін; АТФ – аденозинтрифосфат; NMDA – N-метил-D-аспартат; AMPA –  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота; АХ – ацетилхолін.

**Рис. 2. Схематичне зображення механізмів, що лежать в основі НУПІ**

Адаптовано за J. Zhou et al. (2023)

нінергічну та холінергічну дисфункцію, все ще залишається не до кінця зрозумілим. На додаток, довгий час вважалося, що опосередковане мікроглією нейрозапалення відіграє важливу роль у розвитку інсульту, але зміни мікроглії (як-от поляризація, прунінг [«обрізання»] і видалення синапсів) не спостерігалися в динаміці *in vivo* в контексті НУПІ. Взаємодія цих патологічних явищ потребує подальшого вивчення (рис. 2).

**Нейрозапалення**

За наявними даними, збільшення рівня маркерів запалення може бути предиктором таких ускладнень, як КРДПІ, ПІД або ПІБС (Kim et al., 2022). Клінічні випробування та експериментальні дослідження на тваринних моделях показують, що оксидативний стрес, викликаний запальною реакцією, спричиняє загибель нейронів і епілептичні напади (Pitkanen et al., 2011). Пацієнти із ПІД мають вищі концентрації прозапальних цитокінів у крові, включно із ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та іншими білками, як-то С-реактивний білок під час гострої фази (Levada, Troyan, 2018).

мікроглія активується протягом декількох хвилин і швидко реагує на сигнали ураження мозку, вивільняючи прозапальні цитокіни. Вивільнені прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , можуть бути причиною гіперзбудливості в нейронних мережах, що лежать в основі ПЕ (Wang et al., 2020). Також було показано, що активація мікроглії пригнічує нейрогенез у гіпокампі, — це спричиняє погіршення когнітивної дисфункції після інсульту (Zhao et al., 2017).

Проте дані щодо сприятливого впливу мікроглії на НУПІ є суперечливими. Відповідно до них, активована мікроглія може посилювати нейрональний апоптоз і посилювати нейрогенез шляхом поглинання клітинного детриту та секреції цитокінів ІЛ-10 і ФНП- $\beta$  (Chamorro et al., 2016). Поляризація клітин мікроглії може пояснити наявні суперечливі відомості, але прямих доказів наразі бракує.

Астроцити також активуються та проліферують після інсульту, що призводить до гіпертрофії та ремоделювання іонних каналів, імовірно, спричиняючи розвиток вторинного неврологічного



Активізація цих гормонів після ішемічного інсульту може безпосередньо призвести до нейрогормональної дисфункції та пошкодження нейронів і клітин, що асоційовано із поганим довгостроковим прогнозом (Radak et al., 2014).

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом підвищений вміст кортизолу в плазмі крові негативно корелює з рівнем нейротрофічного фактора мозку (BDNF), когнітивною функцією, неврологічним та емоційним статусом, функціональними реакціями, що вказує на зв'язок між погіршенням показників загального та біохімічного аналізів крові та підвищенням концентрації стрес-індукованого кортизолу (Casas et al., 2017). За даними деяких досліджень, пацієнти із депресією мали нижчий рівень BDNF у крові та гіпокампі (Pang et al., 2015).

Каскади патологічних реакцій на тлі інсульту пов'язані з надмірним вивільненням глутамату, а спричинена глутаматом ексайтотоксичність відіграє значну роль за низки неврологічних та психічних розладів. Деякі дослідники припускають, що глутамат здатний впливати на такі ділянки мозку, як гіпоталамус, гіпокамп і скронева кора, до того ж глутамат може безпосередньо активувати вісь ГГН.

Окрім того, відомо, що прогресування нейрозапалення, викликане дисфункцією осі ГГН, стимулює експресію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, що може додатково активувати вісь ГГН та викликати підвищення рівня кортикостерону (Kim et al., 2022). Таким чином, взаємовплив запалення, нейротрансмітерів та осі ГГН після інсульту призводить до широкого спектра ускладнень.

### Холінергічна дисфункція

Як відомо, холінергічна система у ЦНС відіграє ключову роль у функціях навчання та пам'яті. Проте вона також може бути залучена до різних патологічних процесів, таких як епілепсія, депресія та тривога (Martinowich et al., 2012). Широкий вплив холінергічної системи може бути зумовлений її потужною регуляторною роллю у запальних імунних реакціях (Sonner et al., 2005). Є вагомні докази того, що центральна холінергічна недостатність впливає на патогенез судинної деменції (O'Sullivan et al., 2022).

У попередніх дослідженнях було виявлено холінергічний дефіцит на тлі інсульту, про що свідчить зниження рівня холінергічних маркерів. Зокрема, було продемонстровано, що активність димерів АХЕ знижується з віком. Це є додатковим доказом того, що літні пацієнти частіше страждають на постінсультну деменцію (Saldanha, 2017).

Каскад патологічних реакцій, які запускаються на тлі ішемії, включає:

- нейрозапалення;
- оксидативний стрес;
- апоптоз.

Він може призвести до розвитку центральної холінергічної недостатності в уразливих ділянках мозку, таких як гіпокамп і кора, тим самим погіршуючи пошкодження нейронів та когнітивну дисфункцію (Ray et al., 2014). Експериментальні дані свідчать, що церебральна ішемія / реперфузійне пошкодження або гіпоперфузія також призводять до багатьох негативних наслідків, що включають втрату нейронів гіпокампа (O'Sullivan et al., 2022).

Ацетилхолін чинить нейропротекторний ефект як периферичну відповідь через холінергічний протизапальний шлях у головному мозку. Своєю чергою в мозку пацієнтів із когнітивними порушеннями було відзначено зниження рівня ацетилхоліну та активності АХЕ. Відповідно, використання холіноміметиків, таких як інгібітори холінестерази та агоністи ацетилхолінових рецепторів, є ефективним лікувальним підходом при КРДП. Також ці препарати вважаються дієвою терапевтичною стратегією при гострій церебральній недостатності (Winek et al., 2021). Однак холіноміметики не завжди є ефективними при когнітивних порушеннях, і можливо, що вони мають переваги лише в осіб зі встановленим холінергічним дефіцитом (Barrett et al., 2011). Крім того, застосування інгібіторів АХЕ знижує ризик ішемічного інсульту та смерті у пацієнтів із деменцією (Tan et al., 2018).

Таким чином, активація холінергічного протизапального шляху може бути потенційною стратегією терапії у постінсультних хворих. Проте молекулярний механізм ацетилхоліну при інсульті потребує подальшого детального вивчення.

### Зниження серотоніну

На даний час СИЗС є основними терапевтичними засобами, які призначають при ПІД і ПІА, болю та когнітивних порушеннях, що підкреслює важливу роль 5-НТ у патогенезі НУПІ (Shimodono et al., 2002; Jorge et al., 2010). Серотонінергічні нейрони розташовані переважно у дорсальному ядрі шва, а також наявні у мозку і нервовій системі.

Попередні дослідження показали значне підвищення експресії серотонінергічних рецепторів після початку інсульту (Gu et al., 2022). Ураження у лобовій частці лівої півкулі мозку може спричинити зниження рівня 5-НТ, що може призвести до розвитку пригніченого настрою та когнітивних порушень (Medeiros et al., 2020).

Подібним чином, нейрозапалення залучене до метаболізму 5-НТ. BDNF взаємодіє із 5-НТ, регулюючи пластичність нейронів, а екзогенний BDNF підвищує рівень 5-НТ. Крім того, підтверджено зв'язок між віссю ГГН та 5-НТ: дисфункція осі ГГН на тлі інсульту впливає на вивільнення 5-НТ, своєю чергою зниження рівня 5-НТ додатково активує вісь ГГН, про що свідчить вищий рівень кортизолу в пацієнтів із депресією (Khodanovich et al., 2018).

### Ексайтотоксичність, опосередкована глутаматом

Глутамат є основним збуджувальним нейромедіатором у ЦНС. Численні дослідження показали, що ексайтотоксичність, викликана патологічним надмірним вивільненням глутамату, відіграє значну роль при інсульті (Shen et al., 2022). Зокрема, дисфункція системи передачі глутамату тісно пов'язана із патогенезом нейродегенеративних захворювань та НУПІ, включно із депресією, епілепсією та когнітивними розладами (Liu et al., 2020). Після інсульту в тканинах головного мозку виникає гостра ішемія/гіпоксія, що призводить до дисфункції іонного транспорту та змін іонного гомеостазу. Також спостерігаються порушення вивільнення і зворотного захоплення глутамату

та перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що додатково призводить 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 здатне спричинити синаптичну ексайтотоксичність через загострення оксидативного стресу й запалення. Своєю чергою медіатори запалення можуть впливати на рівень позаклітинного глутамату, знижуючи здатність мікроглії та астроцитів до поглинання останнього (Haroony et al., 2017).

Інтенсивна активація NMDA-рецептора, керованого глутаматом іонного каналу, є однією з основних причин токсичності глутамату. Як наслідок, відбувається пригнічення синтезу й вивільнення нейротрофічних факторів, таких як BDNF, та інших синаптичних білків. Показано, що інший рецептор глутамату – AMPA – також асоційований із підвищенням вивільнення запальних цитокінів (Cheng et al., 2014). Це зумовлює збільшення рівня синаптичного глутамату та розвиток ексайтотоксичності, яка своєю чергою спричиняє синаптичну пластичність і погіршення пам'яті (Wang et al., 2019). Отже, порушення активації даного рецептора зрештою руйнує тонкий баланс між нейропротекторним та нейротоксичним ефектами глутамату в мозку, що суттєво збільшує ймовірність виникнення психічних розладів, таких як депресія.

Крім того, підтверджено зміну рівня глутамату в мозку на тлі епілепсії. Показано, що концентрація глутамату виявилася підвищеною в епілептогенних ділянках кори мозку порівняно із неепілептогенною (Cavus et al., 2016). Оскільки роль глутамату в ураженні мозку після інсульту стає все більш очевидною, глутаматна ексайтотоксичність може бути потенційною терапевтичною мішенню у разі НУПІ.

### Мітохондріальна дисфункція

Значення мітохондріальної дисфункції у розвитку пошкодження мозку, пов'язаного з інсультом, є широко визнаним. Інсульт викликає деполаризацію мітохондріального мембранного потенціалу, що ініціює послідовність катастрофічних подій, як-то генерація аномально великої кількості активних форм кисню, зниження продукції мітохондріального аденозинтрифосфату (АТФ) і накопичення  $Ca^{2+}$ , що посилює дизрегуляцію мітохондріального біогенезу (Ng et al., 2022). Дефіцит енергозабезпечення та метаболізму є найбільш очевидною причиною мітохондріальної дисфункції при церебральній ішемії.

Крім того, надлишок АФК, викликаний мітохондріальною дисфункцією, призводить до розвитку оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, що активує мікроглію і згодом спричиняє нейрозапалення (Petrovic et al., 2020; Scaini et al., 2022). Перевантаження  $Ca^{2+}$  і незворотний колапс металопротеїназ потенційно активують відкриття мітохондріальної пори транз'єнтної проникності. Це супроводжується вивільненням цитохрому С із мітохондрій у цитоплазму, що своєю чергою ініціює апоптотичний каскад і призводить до загибелі нейронів.

Таким чином, ці каскади патологічних реакцій, викликані мітохондріальною дисфункцією, впливають на ускладнення після інсульту, як-то деменція, епілепсія та психічні розлади. Вирішальна роль мітохондріальної дисфункції в НУПІ також підтверджується порушенням енергетичного метаболізму в пацієнтів із депресією, а також тим, що підвищена доступність АТФ у мозку може чинити антидепресивний ефект (Bansal, Kuhad, 2016; Renshaw et al., 2001).

### Терапевтичні втручання Медикаментозне лікування

Нині за постінсультних ускладнень використовуються такі методи реабілітації, як фармакологічні і нефармакологічні підходи до лікування: акупунктура, транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) і психологічне консультування. Загальні характеристики різних методів терапії постінсультних ускладнень наведені в таблиці.

#### Когнітивні розлади та деменція після інсульту

Наразі поки що не існує фармакологічних методів лікування КРДПІ, схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA). Доведено, що деякі препарати, такі як інгібітори холінестерази (галантамін, донепезил або ривастигмін), мемантин і гінкго білоба ефективні за судинної деменції (Kavirajan, Schneider, 2007). Однак лікування КРДПІ не повинно обмежуватися протидементними засобами; переваги можуть мати ліки, які застосовують для терапії цереброваскулярних захворювань (Sun et al., 2014).

#### Постінсультна епілепсія

У поточних настановах щодо ведення пацієнтів з інсультом не рекомендоване призначення протинападкових препаратів (ПНП) для профілактичного лікування ПІЕ через поширені побічні ефекти та медикаментозну взаємодію, а доказів щодо переваг їх використання за цим показанням бракує (Powers et al., 2018; Gilad et al., 2007). У зв'язку із малою кількістю фундаментальних досліджень і клінічних випробувань, присвячених вивченню лікарських засобів за постінсультних ускладнень, на сьогодні жоден із них не схвалений для лікування ПІЕ. Ще більше утруднює ситуацію відсутність тваринних моделей, які б точно відтворювали постінсультний спонтанний епілептичний напад для отримання надійних доклінічних даних.

Тож не дивно, що клініцисти не завжди дотримуються наявних рекомендацій, які базуються на доказах, і призначають ПНП, що добре переносяться і не мають значних медикаментозних взаємодій, аби запобігти рецидиву в осіб, які страждають від гострого симптоматичного епілептичного нападу після інсульту. На даний час лікування ПІЕ залежить головним чином від віку пацієнта, коморбідних захворювань і супутньої терапії (Holtkamp et al., 2017). Результати кількох останніх досліджень показали, що статини можуть знизити частоту епілепсії після інсульту, хоча результати були суперечливими (Matsubara et al., 2020).

Продовження на наст. стор.



Таблиця. Загальні характеристики різних методів лікування НУПІ

| Типи НУПІ                        | Дослідження  | Критерії включення   | Лікування   | Діапазон доз  | Тип або механізм дії препарату  | Результати чи користь   | Побічні ефекти   |
|----------------------------------|--|--|---|---|---|---|--|
| Когнітивні порушення та деменція | K. Narasimhalu et al. (2010)   | Хворі на ішемічний інсульт віком 55-85 років із когнітивним дефіцитом без деменції   | Ривастигмін   | 1,5-4,5 мг двічі на добу  | iXE   | Добре переносився, потенційно поліпшував виконавчу функцію  | Нудота, порушення сну, ГБ, розлади ШКТ, біль у грудях, запаморочення тощо  |
|                                  | M. Dichgans et al. (2008)  | Чоловіки та жінки віком 25-70 років із CADASIL, що відповідали критеріям когнітивних розладів, як-то опис когнітивних проблем, наданий іншими, та показник 10-27 балів за шкалою MMSE або норма часу за формою В тесту TMT на 1,5 стандартного відхилення нижча за середній показник | Донепезил   | 5 мг/добу протягом перших 6 тижнів і 10 мг/добу після цього   | iXE   | Не впливав на первинну кінцеву точку за шкалою V-ADAS-cog, дещо поліпшував виконавчу функцію  | Розлади ШКТ, нудота, діарея та блювання, м'язові спазми, запаморочення, безсоння   |
|                                  | C. Kos et al. (2016)   | Пацієнти з інсультом правої півкулі та когнітивними порушеннями  | Донепезил   | 5 мг/добу   | Підвищення залучення тім'яно-лобових часток   | Значно поліпшував стан за шкалою MMSE   | -  |
|                                  | R.E. Jorge et al. (2010)   | Пацієнти віком 50-90 років протягом трьох місяців після інсульту   | Есциталопрам  | Для пацієнтів <65 років 10 мг/добу; для пацієнтів ≥65 років 5 мг/добу   | СИЗЗС   | Значно поліпшував стан за шкалою RBANS  | Сухість у роті, закріп, розлад травлення, анорексія тощо   |
|                                  | S. Black et al. (2003)   | Пацієнти (середній вік – 73,9 року) із можливою судинною деменцією згідно з критеріями NINDS/AIREN   | Донепезил   | 5-10 мг/добу  | iXE   | Значно поліпшував когнітивні, загальні функції та повсякденну діяльність  | Нудота, діарея, спазми в животі, судоми ніг, анорексія, блювання, ГБ, порушення сну, АГ тощо   |
|                                  | T. Erkinjuntti et al. (2002)   | Пацієнти, що відповідають клінічним критеріям ймовірної судинної деменції  | Галантамін  | 24 мг/добу  | Пригнічення АХЕ та модулювання нікотинних рецепторів                                | Значний ефект за шкалами ADAS-cog і CIBIC-plus, щодо повсякденної діяльності та поведінкових симптомів  | Нудота, блювання   |
|                                  | E.M. Whyte et al. (2008)   | Пацієнти з інсультом протягом останніх 30 днів і когнітивними порушеннями  | 1. Галантамін<br>2. Донепезил   | 1. 8-24 мг/добу<br>2. 5-10 мг/добу  | iAXE  | Донепезил сприяв кращому функціональному відновленню, ніж галантамін  | Побічні ефекти з боку ШКТ  |
|                                  | P.G. Vick et al. (2001)  | Пацієнтка віком 68 років із центральним больовим синдромом після геморагічного інсульту  | Кетамін   | Від 50 мг на ніч до 50 мг тричі на добу   | Антагоніст NMDA-рецепторів  | Сприяв зменшенню проявів алодинії та гіпералгезії, поліпшенню функціональних можливостей  | Побічних ефектів не було   |
|                                  | C. Lampl et al. (2002)   | Пацієнти віком 36-68 років із ЦПІБ   | Амітриптилін  | 10-75 мг у формі пролонгованого вивільнення протягом 3 тижнів, лікування впродовж принаймні 1 року після усунення симптомів | Підвищення рівня серотоніну та норадреналіну, блокування NMDA-рецепторів            | Зменшував прояви, але не повністю запобігав розвитку ЦПІБ   | Жодних нових побічних ефектів  |
|                                  | S.P. Kruszewski et al. (2007)  | Пацієнти >18 років із центральним нейропатичним болем, пов'язаним з ураженням спинного мозку   | Прегабалін  | 150-600 мг/добу   | Зниження притоку іонів кальцію у гіперзбуджені нейрони                              | Ефективно полегшував центральний нейропатичний біль, поліпшував сон та загальний стан, зменшував тривожність  | Сонливість і запаморочення   |
|                                  | K. Vestergaard et al. (2001)   | Пацієнти віком 37-77 років із ЦПІБС  | Ламотриджин   | 25-200 мг/добу  | Антиглутаматергічний ефект та блокування натрієвих каналів                          | Добре переносився та чинив помірний ефект щодо ЦПІБ   | Легкі висипання  |
|                                  | A.J. Pellicane et al. (2013)   | Пацієнти із ЦПІБ   | Метилпреднізолон  | 4-12 мг/добу  | Не згодуються   | Ефект майже еквівалентний дії інших препаратів (як-то прегабалін, амітриптилін, ламотриджин)  | -  |
|                                  | O. Hesami et al. (2015)  | Пацієнти з інсультом у таламічній ділянці та ЦПІБ  | Габапентин  | 300 мг двічі на добу протягом 1 міс.  | Імовірно, підвищення рівня ГАМК у мозку   | Безпечний, ефективний, добре переносився і не взаємодівав з іншими препаратами  | Побічних ефектів не було   |
|                                  | M. Shimodozono et al. (2002)   | Пацієнти із геміплегією та важковиліковним ЦПІБ  | Флувоксамін   | 25-125 мг/добу  | СИЗЗС   | Ефективний для контролю ЦПІБ на ранній стадії   | ГБ, свербіж шкіри, втрата апетиту  |
| G.J. Jungehulsing et al. (2013)  | Пацієнти віком >18 років, ЦПІБ тривалістю >3 міс., оцінка болю ≥4 бали за 11-бальною шкалою Лайкерта | Леветирацетам  | Від 1000 мг двічі на добу до 3000 мг/добу                                     | -   | Неефективний при лікуванні ЦПІБ   | Втомлюваність, посилення болю, запаморочення, свербіж і ГБ  |  |
| Епілепсія                        | R. Gilad et al. (2007)   | Пацієнти із першим єдиним епілептичним нападом після ішемічного інсульту   | 1. Ламотриджин<br>2. Карбамазепін   | 1. 25-100 мг щотижня<br>2. 100-300 мг/добу  | 1. Інгібування вольтаж-залежного натрієвого каналу та вивільнення глутамату<br>2. - | Ламотриджин відносно краще переносився, ніж карбамазепін та був імовірно прийнятним як початкове лікування при епілептичних нападах після інсульту  | 1. Сонливість і запаморочення<br>2. Сонливість, запаморочення, нудота та блювання, шкірний висип, сплутаність свідомості, симптоми передозування |
|                                  | V. Belcastro et al. (2008)   | Пацієнти віком 71,9±7,3 року із пізнім початком постінсультних епілептичних нападів  | Леветирацетам   | 1000-2000 мг/добу   | -   | Безпечний та ефективний препарат першої лінії за постінсультних епілептичних нападів  | Сонливість, агресивна поведінка  |
|                                  | G. Kutlu et al. (2008)   | Пацієнти віком ≥60 років із принаймні 2 пізніми постінсультними епілептичними нападами   | Леветирацетам   | 1000-3000 мг/добу   | -   | Ефективний та добре переносився у пацієнтів літнього віку із пізньою появою епілептичних нападів після інсульту   | Сонливість, ГБ, запаморочення  |
|                                  | P.F. Hsieh et al. (2020)   | Пацієнт, госпіталізований із приводу інсульту, що виник вперше   | Статини (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, симвастатин і ловастатин)   | Детально не зазначено   | Імовірно, інгібування активності ГМГ-КоА-редуктази                                  | Незначний ефект у профілактиці ПІЕ, зниження постінсультної смертності лише у чоловіків   | -  |
|                                  | S. Matsubara et al. (2020)   | Пацієнти з ішемічним інсультом, що виник вперше, без епілепсії перед інсультом в анамнезі  | Статини (пітавастатин, аторвастатин, симвастатин, розувастатин і правастатин) | Детально не зазначено   | Імовірно, інгібування активності ГМГ-КоА-редуктази та нейропротекторні властивості  | Ефект щодо зниження ризику ранніх епілептичних нападів після інсульту, запобігання прогресуванню первинної нейродегенерації, спричиненої епіпадами після інсульту, до хронічної епілепсії | -  |
|                                  | R. Gilad et al. (2011)   | Пацієнти зі спонтанним нетравматичним та неаневризматичним внутрішньомозковим крововиливом   | Вальпроєва кислота  | 800 мг/добу   | -   | Поліпшення неврологічних результатів та зменшення частоти ранніх епілептичних нападів; лікування не запобігало їх виникненню після внутрішньомозкового крововиливом                       | Легка дисфункція печінки   |
|                                  | S. Alvarez-Sabin et al. (2002)   | Пацієнти віком >18 років із постінсультними пізніми епілептичними нападами, що виникли вперше  | Габапентин  | 900-1800 мг/добу  | -   | Ефективний і безпечний при епілептичних нападах після інсульту  | Сонливість і запаморочення, ГБ, втомлюваність, нудота або блювання, диспепсія, збільшення маси тіла та периферичні набряки                       |



| Типи НУПІ                     | Дослідження  | Критерії включення  | Лікування  | Діапазон доз   | Тип або механізм дії препарату  | Результати чи користь   | Побічні ефекти   |
|-------------------------------|--|---|--|--|---|---|--|
| Депресія                      | S. Choi-Kwon et al. (2006)   | Пацієнти із постінсультною депресією, емоційною нестриманістю або схильністю до гніву   | Флуоксетин   | 20 мг/добу   | СІЗЗС   | Ефективний при лікуванні постінсультної емоційної нестриманості та ПІА; вплив на ПІД не підтверджено                | Нудота, ГБ, безсоння, сексуальна дисфункція тощо   |
|                               | J.S. Kim et al. (2017)   | Пацієнти віком >20 років із гострим інсультом протягом останнього 21 дня та показником >2 бали за mRS   | Есциталопрам   | 10 мг/добу протягом 3 міс.   | СІЗЗС   | Незначно зменшує помірні або тяжкі прояви депресії у пацієнтів із гострим інсультом                                 | Закреп, м'язовий біль, безсоння, діарея  |
|                               | N.F. Ribeiro et al. (2021)   | Пацієнт віком 82 роки із тяжкою депресією після інсульту, без психічних розладів в анамнезі   | 1. Сертралін<br>2. Кветіапін   | 1. 100 мг/добу<br>2. 50 мг/добу  | Вплив на лобову ділянку / підкіркові центри та суміжні зони                             | Повна ремісія симптомів депресії  | Не згадуються  |
|                               | C. Ding et al. (2021)  | Пацієнти віком 18-75 років, які не приймали антидепресанти протягом останніх 2 тижнів, відповідали діагностичним критеріям інсульту та депресії; показник за шкалою HAMD >18 балів                | 1. Порошок Ден Чжи Сяо Яо Сан (Danzhi Xiaoyao)<br>2. Есциталопраму оксалат | 1. 3 саше/добу<br>2. 10 мг/добу  | Імовірно, пригнічення гіперактивності ГН-осі та регулювання нейромедіаторів у гіпокампі | -   | Без посилення побічних ефектів   |
|                               | H. Palomaki et al. (1999)  | Пацієнти віком <71 року з ішемічним інсультом, що стався не більш ніж 30 днів тому  | Міансерин  | 10-60 мг/добу  | ТЦА   | Не запобігав ПІД  | Діарея і нудота  |
|                               | A. Rasmussen et al. (2003)   | Пацієнти з інсультом без поточної депресії, значної афазії чи деменції, шизофренії в анамнезі, психозу або тяжкого зловживання наркотиками та лікування антидепресантами                          | Сертралін  | 50-100 мг/добу   | СІЗЗС   | Мав значно вищу профілактичну ефективність  | Втомлюваність, підвищення ваги, сухість у роті, біль та висип на щоках   |
|                               | R.G. Robinson et al. (2008)  | Пацієнти без депресії протягом 3 міс. після гострого інсульту   | Есциталопрам   | 10 мг/добу для пацієнтів віком <65 років,<br>5 мг/добу для пацієнтів віком >65 років | -   | Значно нижча частота депресії   | Побічні ефекти з боку ШКТ (сухість у роті, закреп, розлад травлення тощо); побічні ефекти з боку сечостатевої системи (зниження лібідо); побічні ефекти із боку серцево-судинної системи (тахікардія); інші побічні ефекти (запаморочення, втомлюваність тощо) |
| Апатія                        | J. Tay et al. (2022)   | Пацієнти віком ≥18 років зі стійким неврологічним дефіцитом, від 2 до 15 днів після початку інсульту  | Флуоксетин   | 20 мг/добу   | СІЗЗС   | Неефективний щодо профілактики ПІА  | -  |
|                               | N. Kohno et al. (2010)   | 80-річний пацієнт із тяжкою апатією після інфаркту мозку в префронтальній корі  | Ропінірол  | 0,75 мг/добу   | Селективний агоніст дофамінових рецепторів D <sub>2/3</sub>                             | Значно поліпшував вербальну комунікацію і спонтанність у повсякденному житті  | -  |
|                               | B. Aragona et al. (2018)   | Пацієнт віком 62 роки із виразною апатією, який переніс геморагічний інсульт у лівому таламусі  | Бупропіон  | 150 мг/добу  | Вплив на мезокортикальний шлях  | Знижував загальні прояви апатії   | -  |
|                               | K. Autret et al. (2013)  | Пацієнт віком 44 роки із тяжкою інвалідизувальною апатією, майже через 2 роки після геморагічного інсульту в правій півкулі   | Золпідем   | Одноразова доза 10 мг/добу на 2, 4 і 5-й дні протягом 9 днів                         | -   | Значущий ефект щодо зменшення проявів апатії  | Побічних ефектів не було   |
|                               | R.G. Robinson et al. (2009)  | Пацієнти із діагностованою ПІА  | Нефірацетам  | 600 або 900 мг/добу  | -   | Препарат у дозі 900 мг асоціювався зі значущими змінами за шкалою апатії  | Побічні ефекти з боку ШКТ, нервової системи тощо   |
|                               | K. Mikami et al. (2013)  | Пацієнти віком 50-90 років протягом 3 міс. після інсульту, які не відповідали діагностичним критеріям DSM-IV щодо великої або малої депресії та не мали серйозних супутніх соматичних захворювань | Есциталопрам   | 10 мг для пацієнтів ≤65 років;<br>5 мг для пацієнтів ≥65 років                       | -   | Ефективний для запобігання новому епізоду апатії після інсульту   | Закреп, розлад травлення, анорексія, аноргазмія, порушення еякуляції, біль у грудях і тахікардія   |
|                               | M.D. Watanabe et al. (1995)  | Пацієнт віком 38 років із виразною апатією після ураження підкіркових структур мозку внаслідок інсульту   | Метилфенідат   | 5 мг двічі на добу   | -   | Вибіркове поліпшення функцій, за які відповідає лобова частка   | -  |
| S.E. Starkstein et al. (2016) | Пацієнти віком 40-90 років з апатією через 8 тижнів після інсульту | Нефірацетам   | 900 мг двічі на добу   | -  | Виявився неефективним при ПІА   | Втомлюваність, біль у м'язах або суглобах тощо. Препарат не викликав більшу кількість побічних ефектів, ніж плацебо |  |
| Тривожність                   | V. Rao et al. (2012)   | Пацієнти із діагностованою ПІТ  | Сертралін  | 25-200 мг/добу   | СІЗЗС   | Добре переносився, спостерігалось поліпшення показника за шкалою CAS  | Побічні ефекти відсутні  |
|                               | K. Mikami et al. (2013)  | Пацієнти віком 50-90 років, інсульт розвинувся протягом 3 міс., не відповідали діагностичним критеріям DSM-IV для депресивного розладу  | Есциталопрам   | 10 мг/добу для пацієнтів віком ≤65 років;<br>5 мг/добу для пацієнтів віком ≥65 років | -   | Ефективний для запобігання вперше виявленому генералізованому тривожному розладу після інсульту                     | Щодо побічних ефектів не було істотної різниці між різними групами хворих  |
| Втома                         | S. Choi-Kwon et al. (2006)   | Пацієнти із ПІВ   | Флуоксетин   | 20 мг/добу протягом 3 міс.   | СІЗЗС   | Неефективний щодо зменшення проявів ПІВ   | Не згадуються  |

Примітки: CADASIL – церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією; MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу; TMT – тест дотримання маршруту; iXE – інгібітор холінергези; iAXE – інгібітор АХЕ; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза; ТЦА – трициклічні антидепресанти; V-ADAS-cog – когнітивна підшкала шкали оцінки судинної деменції; RBANS – шкала для оцінки нейропсихологічного статусу; критерії NINDS/AIREN – критерії за шкалою Національного інституту неврологічних порушень та інсультів; CIBIC-plus – шкала оцінки стану пацієнта на підставі враження лікаря та осіб, які доглядають за пацієнтом; mRS – модифікована шкала Ренкіна; HAMD – шкала Гамільтона для оцінки депресії; DSM-IV – діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів 4-го видання; CAS – клінічна шкала тривоги; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Адаптовано за J. Zhou et al. (2023)

### Постінсультний біль центрального походження

Все більше досліджень демонструють ефективність медикаментозного лікування при ЦПІБ. Доступні методи включають внутрішньовенне введення лідокаїну та опіоїдів, а також застосування трициклічних антидепресантів (ТЦА), як-то габапентин, амітриптилін і ламотриджин, що рекомендовані як препарати першої лінії (Attal et al., 2000). Останні дані свідчать, що жирні кислоти та пептиди можуть мати

потенціал у лікуванні ЦПІБ шляхом модуляції функції гіпокампу (Chen et al., 2022).

Проте нині застосування таких фармакологічних засобів при ЦПІБ обмежене через резистентність до ліків і побічні ефекти, особливо у літніх пацієнтів (Sasaki et al., 2020). Крім того, пацієнти із ЦПІБ часто мають супутні захворювання, тому комплексна оцінка необхідності швидкого полегшення болю, несприятливих явищ і потенційної користі, а також

індивідуальний вибір препаратів є вирішальними для забезпечення належного лікування. При розробці лікарських засобів для терапії ЦПІБС потрібно враховувати високу частоту коморбідних патологій у даній когорті хворих.

### Постінсультна депресія

Фармакологічні втручання є ключовим терапевтичним підходом при ПІД, особливо в підгострій фазі після інсульту. Основними препаратами

для лікування ПІД є антидепресанти: ТЦА, СІЗЗС та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Клінічні та доклінічні дані свідчать, що різні фітохімічні речовини у природних сполуках натуральних продуктів чинять потужну антидепресивну дію за низької частоти побічних ефектів, завдяки чому можуть являти собою нові перспективні стратегії при ПІД (Fang et al., 2022).

Закінчення на наст. стор.



На відміну від клінічно доступних препаратів, в основі механізму дії ліків, які вивчаються в межах фундаментальних досліджень щодо ПД, головним чином лежить регуляція осі ГГН та процесу запалення (Vaune, 2017). Крім того, профілактичне застосування антидепресантів може бути прийнятним варіантом лікування пацієнтів з інсультом.

#### Постінсультна апатія

Доступні фармакологічні методи лікування ПІА наразі обмежені. На сьогодні проведено мало фундаментальних досліджень щодо ПІА, і більшість опублікованих клінічних даних представлені окремими випадками та переважно зосереджені на дофамінергічних засобах, інгібіторах холінестерази та стимуляторах.

Через спільну симптоматику апатії з депресією для її лікування часто призначають СІЗЗС (Mauro, 2009). Однак докази на підтвердження того, що антидепресанти чинять вплив на пацієнтів без додаткових проявів депресії, обмежені. Отже, терміново необхідні додаткові дослідження на тваринах і контрольовані клінічні випробування, щоб вивчити ефективність поточних терапевтичних варіантів і протестувати ефективність інших препаратів при ПІА.

#### Постінсультна тривожність

Подібно до інших постінсультних психічних розладів, не було розроблено конкретних рекомендацій щодо лікування пацієнтів, які перенесли інсульт, з метою зменшення тривожності. Наразі здійснено лише кілька клінічних випробувань, присвячених саме ПІТ, а досліджень на тваринах не проводилося.

Проте слід зазначити, що загалом за тривожності можна використовувати такі групи ліків, як (Chun et al., 2018):

- СІЗЗС;
- ТЦА;
- бензодіазепіни;
- Z-препарати (зопіклон, золпідем, залеплон).

Крім того, результати декількох досліджень показали, що СІЗЗС, імовірно, є ефективними за тривожних розладів після інсульту. До того ж попередні дані свідчать, що фітотерапія окремо або у поєднанні з традиційним фармакологічним лікуванням може бути ефективною та безпечною стратегією при ПІТ, що супроводжується іншими симптомами (Shyu et al., 2021; Ding et al., 2021).

#### Постінсультна втомлюваність

На сьогодні не існує ефективних втручань для лікування або профілактики ПІВ. Більшість сучасних клінічних практичних настанов ґрунтуються на досвіді й консенсусі експертів, що частково пояснюється відсутністю розуміння основних механізмів ПІВ. Важливим нерозв'язаним питанням залишається те, чи справді пацієнти з ПІВ потребують медикаментозної терапії. На даний час фармакологічне лікування втомлюваності часто вивчається у пацієнтів із розсіяним склерозом, але рідко – на тлі інсульту. Зазвичай подальше ведення осіб із ПІВ зосереджене на медико-екологічній та фізичній реабілітації.

Є дані про полегшення проявів ПІВ за допомогою антидепресантів навіть за відсутності проявів депресії у хворих із ПІВ, але без досягнення суттєвих

ефектів (Choi-Kwon et al., 2006). Потрібні додаткові дослідження для з'ясування причинних факторів ПІВ і вивчення дієвих методів лікування.

Іншим важливим моментом є застосування статинів: завдяки нейропротекторній дії їх зазвичай призначають пацієнтам з інсультом. Однак показано, що статини призводять до збільшення проявів ПІВ, і частково це пов'язують з нервово-м'язовими побічними ефектами на тлі їх приймання (Vitturi et al., 2021). Необхідно підвищувати обізнаність фахівців і пацієнтів щодо таких несприятливих реакцій і контролювати застосування статинів, якщо показник за шкалою тяжкості втомлюваності (FSS) становить  $\geq 4$  бали. J. Zhou et al. (2023) зазначають, що, за даними ретроспективного когортного дослідження, лікування статинами було асоційоване із суттєвим зниженням рівня віддаленої смертності у чоловіків після інсульту (Hsieh et al., 2020). Отже, у разі призначення статинів при ПІВ слід враховувати гендерний фактор.

#### Немедикаментозне лікування

##### Акупунктура

Акупунктура та термопунктура є поширеними методами нефармакологічної терапії, особливо в межах реабілітації, високу ефективність яких за низької частоти несприятливих явищ переконливо продемонстровано. Впродовж останнього десятиліття спостерігається помітне зростання кількості досліджень, присвячених впливу акупунктури при НУПІ, більшість з яких мають позитивні результати. Згідно із даними систематичних оглядів, акупунктура є ефективною та безпечною щодо зменшення постінсультних когнітивних порушень і проявів депресії, без очевидних серйозних побічних реакцій (Hung et al., 2019). Інший систематичний огляд і метааналіз показали, що акупунктура чинить суттєвіший вплив на ПІД і має кращий профіль безпеки, ніж терапія антидепресантами (Liu et al., 2021).

Крім того, акупунктура може бути допоміжним методом лікування ПІЕ: у пацієнтів після інсульту відзначалося зниження частоти та ризику епілепсії (Zhang et al., 2021). Було показано, що акупунктура є ефективним варіантом терапії за постінсультного болю у плечі та центрального болю (Lee et al., 2012). Своєю чергою дослідження на тваринах підтверджують, що електроакупунктура здатна полегшувати ЦПБ шляхом інгібування автофагії у гіпокампі (Zheng et al., 2020).

Проте автори зауважують, що механізм, за допомогою якого акупунктура впливає на рецидив та реабілітацію ішемічного інсульту, залишається недостатньо вивченим. Тож для кращого розуміння її ефективності та механізму необхідні додаткові дослідження.

##### Інші методи

Нині потреба в терапії постінсультних ускладнень залишається незадоволеною (Liao et al., 2021). Продемонстровано ефективність нових підходів, як-от ТМС, психотерапія, поведінкова терапія, освітні програми та музична або арт-терапія, для лікування ускладнень після інсульту. В пацієнтів, які перенесли інсульт, часто значно погіршується психологічний стан внаслідок раптового початку та потенційної втрати фізичного функціонування. Тож вважається, що психосоціальні втручання є

необхідними для таких хворих, особливо тих, хто має психічні розлади, та тих, для кого застосування монотерапії було неефективним. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження, короточасне психосоціально-поведінкове втручання у поєднанні з фармакотерапією асоціювалося із суттєвішим зменшенням проявів депресії та кращою ремісією, ніж лікування лише антидепресантами, як у короткій перспективі, так і протягом двох років спостереження (Mitchell et al., 2009).

Було показано, що ТМС є корисною для хворих, які мають фармакорезистентність. За результатами рандомізованого дослідження, яке включало 13 осіб із хронічним інсультом, високочастотна повторювана ТМС у ділянці від дорсальної частини передньої поясної кори до медіальної префронтальної кори зменшує апатію порівняно із фіктивною стимуляцією (Sasaki et al., 2017). Згідно із даними метааналізу, ТМС є ефективним варіантом лікування ПІД, причому продемонстровано, що азіати отримують від цього методу більше користі (Shao et al., 2021). Крім того, використання ТМС для підвищення збудливості кіркових нейронів у пацієнтів із високим рівнем ПІВ сприяло зменшенню проявів втоми.

Останніми роками музична терапія використовувалася в межах реабілітації після інсульту з метою поліпшення відновлення функцій мозку, пов'язаних із рухом, пізнанням, настроєм і сенсорним сприйняттям. Кілька досліджень показали, що музичні втручання чинять позитивний вплив на ходу, моторику кінцівок, мовлення та загальне самопочуття після інсульту (Raglio et al., 2017; Jones, 2020). Щоб підтвердити ці перспективні результати, необхідні високоякісні дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів, які дозволять надати конкретні рекомендації для застосування у клінічній практиці.

#### Висновки і перспективи

Хоча за останні десятиліття було досягнуто значного прогресу в менеджменті осіб із НУПІ, фактори ризику та взаємодія основних механізмів, наведених вище, вивчені недостатньо. До того ж бракує ефективних та безпечних терапевтичних втручань для пацієнтів із НУПІ. Крім того, не слід ігнорувати побічні явища за невідповідного лікування, які, ймовірно, виникають через несвоєчасне діагностування та складні клінічні симптоми. Загалом проведення подальших досліджень є вкрай важливим для розробки нових терапевтичних стратегій при НУПІ.

#### Прогрес у фундаментальних дослідженнях

1. Створення надійних і практичних експериментальних моделей для НУПІ. Дотепер фундаментальні дослідження механізмів, що лежать в основі НУПІ, просувалися повільно, переважно через відсутність моделей на тваринах. Примітно, що для вивчення в експериментальних умовах нерідко використовуються здорові молоді самці тварин, але пацієнти з інсультом часто мають супутню АГ, ЦД, атеросклероз та інші захворювання. Отже, при дослідженні нових тваринних моделей необхідно враховувати коморбідні патології при НУПІ.

2. Використання передових фармакологічних технологій. На даний час загальноновизнано, що запалення пов'язане

з ускладненнями на тлі інсульту. Проте за яким саме механізмом запалення або запальні цитокіни/хемокіни впливають на фенотипи після інсульту, залишається незрозумілим. У дослідженнях виявлено, що поглинання мікрогліальних синапсів може специфічно стимулюватися ІЛ-33, отриманим з астроцитів (Vainchtein et al., 2018). Тому, можливо, варто проаналізувати специфічні функції клітин у контексті НУПІ з використанням сайт-специфічної рекомбіназної системи Cre-LoxP.

Окрім того, багато зон мозку можуть чинити холінергічні або серотонінергічні ефекти на кору та гіпокамп. Однак досі неясно, які саме ділянки мозку відповідають за холінергічну й серотонінергічну дисфункцію після інсульту. Для роз'яснення цього питання може знадобитися поєднання методів опто- або хемогенетики із експериментами на тваринних моделях НУПІ. На додачу, двофотонна візуалізація *in vivo* є додатковим способом спостереження за динамічними змінами імунних клітин після інсульту. Детальні дані щодо їхніх рухів і морфології допоможуть краще зрозуміти суперечливу роль запалення.

#### Розробка нових інструментів для швидкої діагностики

В осіб, які перенесли інсульт, часто відзначаються афазія та порушення координації рухів, а також значні соціально-психологічні проблеми, через які їм буває важко формулювати свої потреби та виражати почуття. Тому деякі постінсультні симптоми залишаються поза увагою осіб, які здійснюють догляд. За допомогою сучасних інструментів можна точно визначити локалізацію вогнища інсульту та отримувати візуалізацію пошкодженого мозку високої чіткості. Ці зображення можуть бути повторно використані для встановлення зв'язку між патернами уражень та постінсультними симптомами за допомогою серії обчислювальних аналізів, що стане цінним інструментом для прогнозування НУПІ.

#### Проведення високоякісних рандомізованих клінічних досліджень

Більшість наявних досліджень, присвячених НУПІ, мають обмеження, які включають необ'єктивний вибір учасників й відносно невеликі розміри вибірки, а також короткі періоди спостереження, через що отримані дані часто є непереконливими. Отже, для заповнення прогалів у знаннях необхідні високоякісні рандомізовані клінічні випробування та дослідження із залученням загальної популяції.

#### Поєднання кількох терапевтичних стратегій

Застосування багатьох нефармакологічних підходів, на додаток до фармакологічних, дозволило продемонструвати суттєві протективні ефекти при НУПІ. Відповідно, комплексне застосування лікарських засобів та інших терапевтичних стратегій (наприклад, акупунктури/термопунктури й ТМС) є перспективним для ефективної реабілітації після інсульту. Однак необхідне своєчасне надання клінічних рекомендацій, щоб уникнути призначення надмірного лікування.

Підготувала **Олена Коробка**





# Health-ua.com




Спеціалізований  
медичний  
портал





# СПІТОМІН®

Ясний розум без тривоги буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Інструкція з медичного застосування.

**Показання.** Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксиолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксиолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілесія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

**Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

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

