

РАННЄ ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ: ДОКАЗОВА БАЗА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ЦЕРЕБРОЛІЗИН®



У світі кількість осіб, які переносять інсульт, продовжує зростати. Пріоритетне значення мають проблеми як профілактики інсульту, так і ранньої медикаментозної реабілітації. За останні декілька років у провідних країнах світу препарат Церебралізин® включено до клінічних настанов щодо відновлення після інсульту, які є референтними для України.

Якість доказів і рекомендацій Європейської академії неврології (EAN) коментує експерт світового рівня, австрійський невролог та почесний професор Дунайського університету Кремс (Австрія), експрезидент Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO, 2018–2020) та Європейської організації боротьби з інсультом (ESO, 2012–2014) професор Майкл Брайнн.

— Шановний професоре Брайнн, дуже вдячні вам за те, що знайшли час для інтерв'ю. Хотіли б обговорити з вами фармакологічний засіб Церебралізин®, зростання клінічної ефективності якого ви відзначаєте і підтримуєте вже понад 20 років. Чому цей препарат становить для вас інтерес?

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

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

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

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

— Як ви поясните той факт, що поєднання стандартної програми нейрореабілітації з лікуванням Церебралізином може настільки ефективно поліпшити відновлення після інсульту?

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

Тому я переконаний, що це був детально продуманий і доцільний дизайн, який згодом стали використовувати у подальших клінічних дослідженнях.

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

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

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

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

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

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

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

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® У КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЯХ

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

Що стосується циталопраму, на підставі доказів середньої якості було надано рекомендацію призначити його для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після гострого ішемічного інсульту в дозі 20 мг/добу (але не 10 мг/добу).

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

Експерти вважають, що включення Церебралізину до стратегії терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього і важкого ступенів (бал за NIHSS > 8) (Bornstein et al., 2018). Таким чином, призначення Церебралізину (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) є доцільним для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього й важкого ступенів.

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

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

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

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

ВИСНОВКИ

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

Підготувала Олександра Демецька

Уперше опубліковано у газеті «Здоров'я України»

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

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

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®
Воз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

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

***Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі загрозливі, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальпальні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення. Безпосередньо впливає на нейрональний і симпатичний пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, віку пацієнта, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для філіалів у галузі охорони здоров'я.** Р. л. М03 Україна: № ІА/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. www.cerebralysin.com.ua

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



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



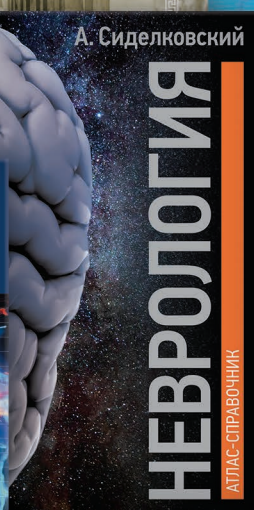
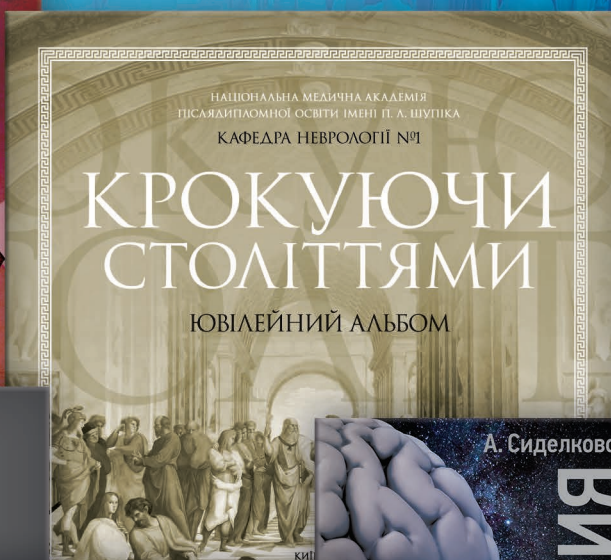
Том 18, № 1, 2022



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензійна МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 18, № 1, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 18, № 1, 2022

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 2 від 23.02.2022 р.

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 7,91.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-ijn-127.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74
Tel. +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Євтушенко С.К. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Міщенко В.М. (Харків, Україна)

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

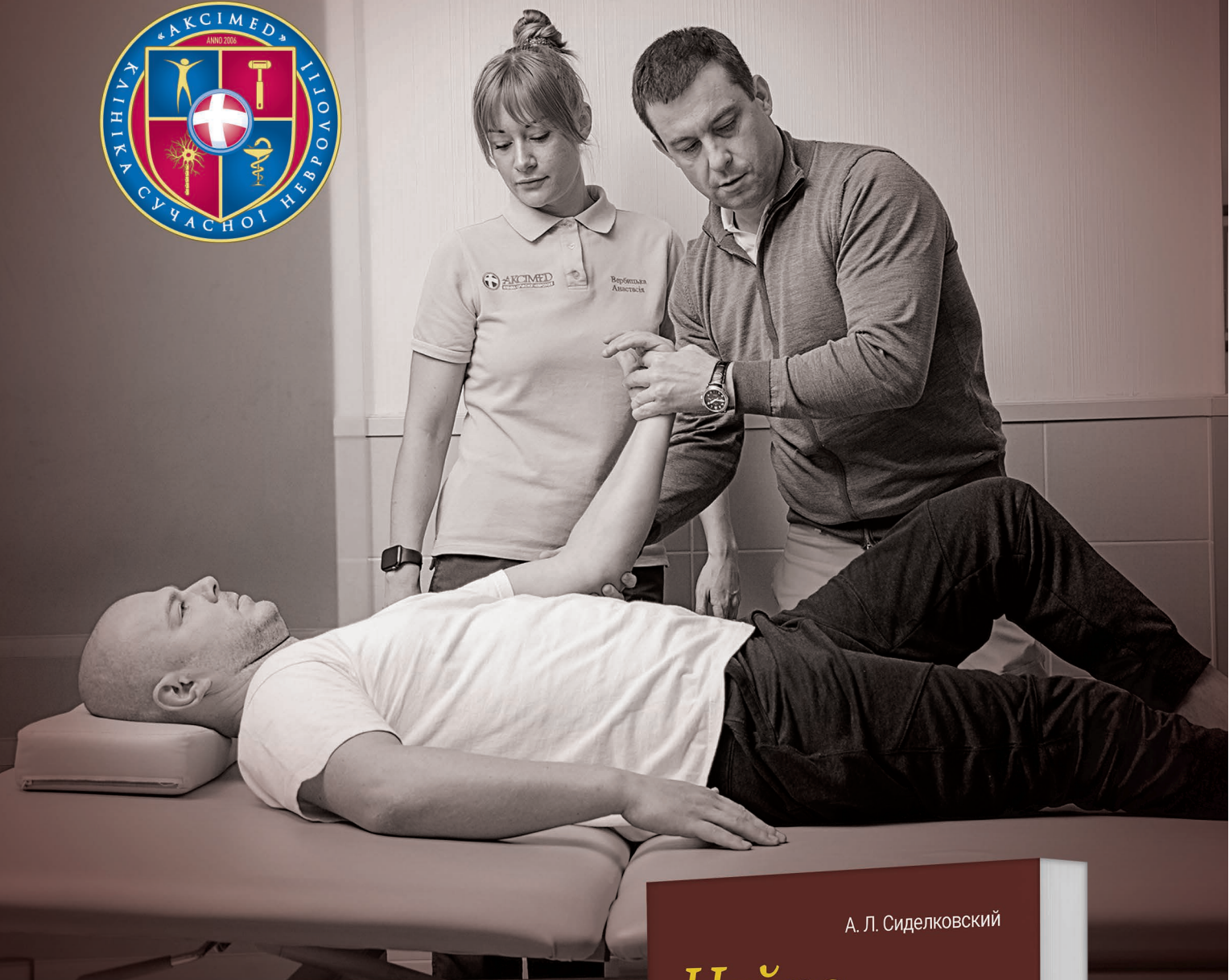
ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



А. Л. Сиделковский

Нейро реабилітація



Основы теории
и практики

*Скоро
у продажу!*

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Прокопів М.М., Євтушенко С.К., Фартушна О.Є.
Класифікація мостових інфарктів7

Z. Poljakovic, S. Supe, J. Ljevak, K. Starcevic, I. Peric, N. Blazevic, M. Krbot-Skoric, I. Jovanovic, D. Ozretic
Ефективність та безпека Церебролізину після неефективної реканалізації у пацієнтів із тяжким інсультом 12

Практикуючому неврологу

Т. Чистик
Ефективна терапія тривожних, депресивних розладів та нейропатичного болю: новий погляд на проблему21

Мар'єнко Л.Б., Мар'єнко К.М.
Леветирацетам — сучасне рішення проблеми епілепсії в нейропедіатричній практиці.....33

Сіделковський О.Л.
Досвід застосування досягнень хрономедицини у комплексній реабілітації неврологічних хворих42

Original Researches

M.M. Prokopiv, S.K. Yevtushenko, O.Ye. Fartushna
Classification of pontine infarctions7

Z. Poljakovic, S. Supe, J. Ljevak, K. Starcevic, I. Perica, N. Blazevic, M. Krbot-Skoric, I. Jovanovic, D. Ozretic
Efficacy and safety of Cerebrolysin after futile recanalisation therapy in patients with severe stroke 12

To Practicing Neurologist

T. Chistyuk
Effective treatment of anxiety, depressive disorders and neuropathic pain: a new approach to the problem21

L.B. Maryenko, K.M. Marienko
Levetiracetam is a modern solution to the problem of epilepsy in neuropaediatric practice33

A.L. Sidelkovskiy
Experience of application of chronomedicine achievements in comprehensive rehabilitation of neurological patients.....42

Огляд**Review**

*Діпак Чаулагаїн, Смоланка В.,
Смоланка А.*

Діагностика і лікування астроцитому:
огляд літератури47

*Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka,
Andriy Smolanka*

Diagnosis and management of astrocytoma:
a literature review47

Нассар А.М., Смоланка В.І.

Оновлена інформація про менінгіоми крила
клиноподібної кістки54

Abdallah Nassar, Volodymyr Smolanka

Update on sphenoid
wing meningiomas.....54

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.926>M.M. Prokopiv¹, S.K. Yevtushenko², O.Ye. Fartushna³¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Classification of pontine infarctions

Abstract. Background. A pontine stroke is challenging to diagnose because of the complexity of presenting symptoms, clinical evaluation, diagnostic testing, and management strategy. Little is published about the classification of pontine stroke. We aimed to provide a narrative review of the classification of pontine stroke. **Materials and methods.** A comprehensive electronic literature search was performed on Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, United Kingdom, and the USA. It was done to identify scientific publications that discussed the classification of pontine stroke. **Results.** A narrative review of the classification of pontine stroke is presented and discussed. **Conclusions.** We provided a comprehensive narrative review of the classification of pontine stroke.

Keywords: posterior stroke; classification; pontine stroke; vertebrobasilar stroke; review

Introduction

Pontine infarctions (PI) cause a varied range of symptoms and are difficult to diagnose [1]. They can range from the classical crossed syndrome, the less common pure motor hemiparesis/hemiplegia, or pure sensory stroke to respiratory and cardiac dysfunction, decreased consciousness, and the rare condition known as a locked-in syndrome [2–4]. Early diagnosis is critical as PI is associated with high mortality and morbidity [5–7]. An adequate understanding of anatomy, clinical presentation, and classification is required for evaluating and managing the disease [8, 9]. This article reviews the classification of pontine infarctions.

The purpose was to provide a narrative review of the classification of pontine stroke.

Materials and methods

A comprehensive electronic literature search was conducted on Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC databases, and databases of government scientific libraries of Ukraine, European Union, Uni-

ted Kingdom, and the USA. It was performed to identify scientific publications that discussed the classification of pontine stroke. The applicable articles are cited and referenced. No limit is placed on publication time or the language of the article. All relevant articles were identified and screened by three authors (MP, SYe, OF), and disagreements were resolved by consensus. The results are summarized narratively.

Results and discussion

It is known that pons (i.e., pons Varolii) belongs to the middle vascular and anatomical area of the posterior circular territory [10, 11]. The infarctions in pons Varolii are the most common among ischemic strokes of the brainstem [12]. They might be isolated (with ischemic foci in the pons) and/or *combined* (manifested in simultaneous pontine and extra-pontine lesions of the cerebellum or other structures of the posterior circulation territory). The most common causes of isolated PI are lesions of the basal artery (BA) branches, long and short circumflex arteries (43 %), lesions of small paramedian arteries (34 %), and less often — occlusion of BA (21 %) [13].

Eponymous classification

The first classification of PI (Dejerine J., 1914) [14] was based on the existing information at that time about so-called classical pontine syndromes [15, 16]:

— *Millard-Gubler caudal ventral pontine syndrome* is one of the classical brainstem-crossed syndromes caused by a unilateral lesion in ventral pons manifesting in ipsilateral peripheral paresis of facial muscles and heterolateral central hemiparesis [17];

— *Foville caudal tegmental pontine syndrome* is a peripheral paresis of the muscles innervated by the afferent and facial nerves on the affected side, with contralateral central hemiparesis [18];

— *Raymond-Céstan rostral tegmental pontine syndrome* debuts with homolateral paresis of the eye in combination with hemihypesthesia and hemiataxia on the opposite side [19].

Subsequently, the territories of the ventral, lateral, and dorsal pontine arteries were identified [20, 21]. This information has been summarized and expanded by other authors [22, 23].

Anatomical classification

Given the relatively rare incidence of classical pontine alternating syndromes, a new classification instead of the eponymous classification of pontine infarctions was proposed. It took into account the areas of pons arteries, highlighting ventral caudal, mid-pontine, and tegmental syndromes.

Ventral caudal pontine infarction debuts with contralateral motor hemiparesis or hemiplegia caused by the decreased blood flow in the paramedian perforating arteries arising from the basilar artery.

Mid-pontine base infarction arises due to decreased blood flow in the paramedian arteries or the short circumferential arteries arising from the basilar artery. Various combination of these symptoms results in distinct syndromes like pure motor hemiparesis (lacunar infarcts of the corticospinal tract), ataxic hemiparesis (lacunar infarcts of the pontine nuclei), dysarthria-clumsy hand syndrome (dysarthria, dysphagia, impaired dexterity and weakness of hand), and rare presentations like dysarthria-dysmetria and dysarthria-facial paresis.

Tegmental pontine syndrome can affect various structures, including cranial nerve (trigeminal, abducens, facial, and vestibulocochlear) nuclei, medial lemniscus, medial longitudinal fasciculus, respiratory centers, and the pontine reticular formation.

The existence of isolated PI was also confirmed by C.M. Fisher, who described the syndromes of pure motor hemiparesis, ataxic hemiparesis, dysarthria, and clumsy hand in patients with lacunar pontine infarcts caused by occlusion of small branches of BA [24–27].

At the end of the twentieth century and the beginning of the twenty-first century, clinical CT and MRI studies aimed to describe individual symptoms, clinical and radiological manifestations of isolated PI. This expands an understanding of the anatomical-neurological correlation of PI clinical course. In particular, it was shown [28] that

PI can occur in the intramural segment of penetrating branches of the dorsal part of BA. In a publication of a later period [29], the author described impaired sensitivity of the face by segmental dissociated type, motor disorders such as pure motor hemiparesis in patients with PI. In addition, hemiparesis may recur repeatedly over several days. Such transient hemiparesis was named “herald hemiparesis” and might indicate occlusion of BA [30, 31]. In the case of PI located in the rostral part of the pons, dysmetria and ataxia of the contralateral extremities occur. If PI is localized closer to the midline of the pons, bilateral ataxia occurs due to lesions of the corticopontine and pontocerebellar pathways [32–34].

J.S. Kim and co-authors (1995) [35] studied the clinical manifestations of acute PI and determined the correlation of clinical syndromes with the results of neuroimaging. Among the 37 examined patients, 17 (46 %) had a clinical picture of pure motor hemiparesis or hemiplegia, 3 (8 %) had sensorimotor hemiparesis, 4 (11 %) had ataxic hemiparesis, and 6 (16 %) had dysarthria syndrome and a clumsy hand. One patient (3 %) had dysarthria-hemiataxia as a variant of ataxic hemiparesis, two (5 %) had quadrataxic paresis and four (11 %) had dysarthria syndrome — facial paresis as a variant of a dysarthria syndrome and a clumsy hand. Various lacunar syndromes are caused by lesions of the corticospinal, corticonuclear, corticopontine, and pontocerebellar tracts.

Even in MRI-positive PI cases, stroke symptoms might be transient, lasting from seconds to 24 hours, causing so-called mini-stroke or transient ischemic attack [36–41]. The duration of the symptoms should be considered by the physicians while diagnosing and managing PI as 7–40 % of patients experience a TIA before a stroke [42–45]. About one third of people who have a TIA go on to have a more severe stroke within one year [46, 47]. According to the lesion shapes and locations, isolated PI might be two types: paramedian and lacunar, i.e., small deep PI [48, 49].

Taking into account the classification and clinical presentation of PI, a prompt diagnosis, adequate therapeutic approach, and educational programs for the prevention of transient ischemic attacks and/or stroke have to be applied promptly, reducing disability and mortality and improving the quality of life of these patients [50–56].

Conclusions

Classifications of PI are extremely important in clinical practice when making a design about a patient’s diagnosis, management, and prognosis. We provided a comprehensive narrative review of the anatomical and etiological classification of PI.

References

1. Malla G., Jillella D.V. *Pontine Infarction*. [Updated 2021 Jul 25]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554418/>
2. Sciacca S., Lynch J., Davagnanam I., Barker R. *Mid-brain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes*. Radio-

- graphics. 2019 Jul-Aug. 39 (4). 1110-1125. doi: 10.1148/rg.2019180126.
3. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Case analysis of crossed pontine-cerebellar diaschisis in acute stroke patients. *International Neurological Journal*. 2018. 8(102). 20-24. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153537.
 4. Yevtushenko S.K. Geterogennyi ishemicheskii insult u detei [Heterogeneous ischemic stroke in children]. *International Neurological Journal*. 2011. 370. 92-100. (In Russian).
 5. Gowda S.N., De Jesus O. Brainstem Infarction. 2021 Aug 30. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32809731.*
 6. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A. et al. Osnovnyye i novyye faktory riska, sposobstvuyushchiye razvitiyu ishemicheskikh insult'ov u lits molodogo vozrasta [The Main and New Risk Factors that Contribute to the Development of Ischemic Strokes in Young Adults]. *International Neurological Journal*. 2013. 6 (60). 92-100. (In Russian).
 7. Prokopiv M.M., Slabkiy G.O., Fartushna O.Y. Prospective analysis of the epidemiology of cerebrovascular disease and stroke among the adult population of Kyiv City, Ukraine. *Wiad. Lek.* 2021. 74 (10 p. II). 2599-2604. doi: 10.36740/WLek202110213.
 8. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. 50 (12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
 9. Prokopiv M., Fartushna O.Ye. Modern classification of posterior circulation stroke: clinical decision making and diagnosis (review). *Georgian Med. News*. 2021 Nov. 320. 96-100. PMID: 34897052.
 10. Sparaco M., Ciolli L., Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke — a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol. Sci.* 2019. 40 (10). 1995-2006. doi: 10.1007/s10072-019-03977-2.
 11. Tatu L. Arterial territories of human brain. *Stroke Syndromes; ed by J. Bogousslavsky, L. Caplan. 2nd ed. Cambridge UK: Cambridge University Press, 2001. P. 375-404.*
 12. Prokopiv M.M., Vynychuk S.M. Vertebroazyarni insulty [Vertebrobasilar strokes]. Kyiv: PH "Avitsena", 2021. 240 p. (In Ukrainian).
 13. Vemmos K.N., Spengos K., Tsvigoulis G. et al. Aetiopathogenesis and long-term outcome of isolated pontine infarcts. *J. Neurol.* 2005. 252. 212-217.
 14. Dejerine J. *Semiologie des affections du systeme nerveux. Paris, France: Massonet Cie, 1914. 529 p.*
 15. Wolf J.K. *The classical brainstem syndromes. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publishing, 1971.*
 16. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Classification of posterior circulation stroke: a narrative review of terminology and history. *International Neurological Journal*. 2021. 5 (19). 11-19. doi: 10.22141/2224-0713.17.5.2021.238517.
 17. Gubler A. De l'hémiplégie alterne envisagée comme signe de lésion de la protuberance annulaire. *Gaz. Hebd. Sei. Med.* 1856. 5. 721-723.
 18. Foville A. Note sur une paralysie peu connue de certains muscles de l'oeil, et sa liaison avec quelques points de l'anatomie et la physiologie de la protuberance annulaire. *Bull. Soc. Anat. Paris.* 1858. 33. 393-414.
 19. Raymond F., Cestan E.J.M.R. Le syndrome protuberantiel supérieur. *Gazette des hopitaux. Paris, 1903. P. 829.*
 20. Stopford J.S.B. The arteries of the pons and medulla oblongata. *J. Anat. Physiol. (Lond).* 1916. 50. 131-164, 225-280.
 21. Duret H. Sur la distribution des artères nourricières du bulbe rachidien. *Arch. de Physiol. Norm.* 1873. 50. 88-120.
 22. Prokopiv M.M. Vertebroazyarni infarkty: pryntsyipy klasyfikatsiyi, kliniko-neyrovizualizatsiyyny analiz i terminolohichni vyznachennya diahnozu [Vertebrobasilar infarctions: principles of classification, clinical and neuroimaging analysis and terminological definitions of the diagnosis]. *UMJ Heart & Vessels*. 2019. 2 (66). 7-17. (In Ukrainian). doi: 10.30978/HV2019-2-7.
 23. Vynychuk S.M., Fartushna O.Y. Istoriya kyyivskoyi nevrolohichnoyi shkoly, pro velykykh uchyteliv i mudrykh poperednykiv (Istoriya kyyivskoyi nevrolohichnoyi shkoly) [History of the Kyiv Neurological School, about great teachers and wise predecessors (History of the Kyiv Neurological School)]. Kyiv: PH "Advance-Print", 2015. 55 p. (In Russian).
 24. Foix C., Hillemand P. Irrigation de la protuberance. *C. R. Soc. Biol. Paris.* 1925. 92. 35-36.
 25. Fisher C.M., Curry H.B. Pure motor hemiplegia of vascular origin. *Arch. Neurol.* 1965. 13 (1). 30-44.
 26. Fisher C.M., Cole M. Homolateral ataxia and crural paresis: a vascular syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1965. 28. 48-55.
 27. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Clinical and imaging features of lacunar and non-lacunar subtypes of ischemic posterior circulation stroke. *Wiad. Lek.* 2021. 74 (12). 3214-3220. doi: 10.36740/WLek202112116.
 28. Fisher C.M. A lacunar syndrome: the dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology.* 1967. 17. 614-617.
 29. Fisher C.M. Bilateral occlusion of basilar artery branches. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1977. 40. 1182-1189.
 30. Fisher C.M. The 'herald hemiparesis' of basilar artery occlusion. *Arch. Neurol.* 1988. 45. 1301-1303.
 31. Fartushna O.Y. Patohenetychni pidtypy tranzytornykh ishemichnykh atak: osoblyvosti nevrolohichnoyi kliniky, hemodynamiky ta likuvannya [Pathogenetic subtypes of transient ischemic attacks: features of neurological clinic, hemodynamics, and treatment]. Kyiv, 2012. 217 p. (In Ukrainian).
 32. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Diaschisis: brief historical review. *International Neurological Journal*. 2018. 4 (98). 6-10. doi: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139419.
 33. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Cerebrospinal and commissural diaschisis in acute stroke patients: case study. *International Neurological Journal*. 2018. 5 (99). 20-25. doi: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142959.
 34. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Case analysis of crossed pontine-cerebellar diaschisis in acute patients. *International Neurological Journal*. 2018. 8 (102). 20-24. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153537.
 35. Kim J.S., Lee J.H., Im J.H. et al. Syndromes of pontine base infarction. A clinical-radiological correlation study. *Stroke*. 1995. 26 (6). 950-5. doi: 10.1161/01.str.26.6.950.
 36. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Tranzytorni ishemichni ataky [Transient ischemic attacks]. Kyiv: PH "Avitsena", 2014. 216 p. (In Ukrainian). Available from: https://play.google.com/store/books/details/ТРАНЗИТОРНІ_ІШЕМІЧНІ_АТАКИ_

TRANSIENT_ISCHEMIC_ATT?id=kodjDwAAQBAJ&hl=en_US&gl=US

37. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Terminolohichni poznachennya ta vyznachennya tranzitorynykh ishemichnykh atak. Istorychnyy ekskurs [Terminology and definitions of transient ischemic attacks. A historical journey]. *International Neurological Journal*. 2017. 4 (90). 17-20. doi: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107257. (In Ukrainian).

38. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Patohenez tranzitorynykh ishemichnykh atak: problema pidtypiv [Pathogenesis of transient ischemic attacks: the problem of subtypes]. *International Neurological Journal*. 2017. 6 (92). 11-16. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111581. (In Ukrainian).

39. Fartushna O.Ye. TIA with new ischemic lesions: clinical features and stroke risk for patients with different TIA pathological subtypes. *Eur. J. Neurol*. 2011. 18 (2). P. 108.

40. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Brain injury in patients with acute TIA: clinical features in different TIA subtypes. *International Neurological Journal*. 2017. 3 (89). 13-18. doi: 10.22141/2224-0713.3.89.2017.104238.

41. Fartushna O. Air pollution and inflammatory biomarkers in patients with TIA: Severity and stroke risk for patients with different TIA pathological subtypes. *Atherosclerosis*. 2015. 241 (1). e41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.147.

42. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A. et al. Osnovnyye i novyye faktory riska, sposobstvuyushchiye razvitiyu ishemicheskikh insul'tov u lis molodogo vozrasta [The Main and New Risk Factors that Contribute to the Development of Ischemic Strokes in Young Adults]. *International Neurological Journal*. 2013. 6 (60). 92-100. (In Russian).

43. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Dyferentsiyovane likuvannya tranzitorynykh ishemichnykh atak — efektyvnyy sposib profilaktyky povtornykh hostrykh tserebral'nykh podiy [Differential treatment of transient ischemic attack is an effective way to prevent recurrent acute cerebral events]. *International Neurological Journal*. 2014. 6 (68). 87-92. (In Ukrainian).

44. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Rannya reabilitatsiya pislya hostrykh ishemichnykh porushen' mozkovoho krovoobihu [Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events]. *International Neurological Journal*. 2016. 8 (86). 34-39. (In Ukrainian) doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909.

45. Fartushna O.Ye. Etiopathogenetic subtypes of transient ischemic attacks: features of neurological clinics, haemodynamics and treatment. *Eur. J. Neurol*. 2012. 19 (Suppl. 1). 506.

46. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Epidemiolohiya tranzitorynykh ishemichnykh atak u strukturi hostrykh porushen' mozkovoho krovoobihu v Ukrayini ta inshykh krayinakh [Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries]. *International Neurological Journal*. 2017. 5 (91). 105-111. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863.

47. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Prohnozuvannya ryzyku rozvytku povtornoho insul'tu pislya perenesenoyi tranzitorynoi ishemichnoyi ataky u patsiyentiv z oseredkom infarktu za danyumu MRT ta bez takoho [Prediction of risk of recurrent stroke after transient ischemic attack in patients with and without infarction on MRI]. *Ukrainian Medical Journal*. 2009. 5 (73). 53-57. Available from: [https://www.umj.com.ua/article/2867/prognozuvannya-riziku-rozvitku-povtornogo-insultu-pislya-perenesenoi-tranzitorynoi-ishemichnoi-ataki-u-](https://www.umj.com.ua/article/2867/prognozuvannya-riziku-rozvitku-povtornogo-insultu-pislya-perenesenoi-tranzitorynoi-ishemichnoi-ataki-u)

[paciyentiv-z-oseredkom-infarktu-za-danimi-mrt-ta-bez-takoho](https://www.umj.com.ua/article/2867/prognozuvannya-riziku-rozvitku-povtornogo-insultu-pislya-perenesenoi-tranzitorynoi-ishemichnoi-ataki-u-paciyentiv-z-oseredkom-infarktu-za-danimi-mrt-ta-bez-takoho). (In Ukrainian).

48. Erro M.E., Gallego J., Herrera M. et al. Isolated pontine infarcts: etiopathogenic mechanisms. *Eur. J. Neurol*. 2005. 12 (12). 984-8.

49. Klein I.F., Lavallee P.C., Mazighi M. et al. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions: a high-resolution MRI study. *Stroke*. 2010. 41 (7). 1405-9.

50. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021. 52 (7). e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.

51. Prokopiv M.M. Yakist' zhyttya meshkantsiv mehapolisu, shcho perenesly tserebral'nyy insul't [The quality of life of metropolitan residents who have suffered a cerebral stroke] *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2020. 1 (58). 43-46. doi: 10.24144/2077-6594.1.2020.196420. (In Ukrainian).

52. Vynychuk S.M., Fartushna O.Y. Osvitni prohramy profilaktyky tranzitorynykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Educational programs for the prevention of transient ischemic attacks and/or stroke]. *Ukrainian Medical Journal*. 2014. 5 (103). 49-51. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/80526/osvitni-programi-profilaktiki-tranzitornix-ishemichnix-atak-ta-chi-insultu>. (In Ukrainian).

53. Prokopiv M.M., Fartushna O.Y. Clinical syndromes of the thalamic stroke in the classical vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. *Wiad. Lek*. 2020. 73 (3). 489-493. doi: 10.36740/WLek202003115.

54. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Modyfikatsiya povedinkovykh chynnykiv ryzyku yak skladova pervynnoyi profilaktyky tranzitorynykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Behavioral risk factors modification as a component of primary prevention of the transient ischemic attack and/or stroke]. *Ukrainian Medical Journal*. 2014. 6 (104). 42-44. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/81661/modifikaciya-povedinkovix-chinnikov-riziku-yak-skladova-pervynnoi-profilaktiki-tranzitornix-ishemichnix-atak-ta-chi-insultu>. (In Ukrainian).

55. Fartushna O.Y., Vynychuk S.M. Vyyavlennya ta usunennya vaskulyarnykh chynnykiv ryzyku — vazhlyvyi napryamok pervynnoyi profilaktyky tranzitorynykh ishemichnykh atak ta/chy insul'tu [Detection and removal of vascular risk factors as important area of primary prevention of transient ischemic attack]. *Ukrainian Medical Journal*. 2015. 1 (105). 23-27. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_1_8. (In Ukrainian).

56. Fartushna O.Ye., Prokopiv M.M. Aktual'nist' problemy tserebrovaskulyarnykh zakhvoryuvan', tranzitorynykh ishemichnykh atak ta vdoskonalennya yikh diahnozyky v systemi okhorony zdorov'ya v Ukrayini [Actuality of the problem of cerebrovascular diseases, transient ischemic attacks, and improvement of their diagnostics in the health care system in Ukraine]. *Problemy viys'kovoyi okhorony pratsi: Zb. nauk. prats' Ukrayins'koyi viys'kovo-medychnoyi akademiyi* [Problems in military health care. Collection of Science of the Ukrainian Military Medical Academy]. Kyiv: UMMA, 2007. 19. 335-342. (In Ukrainian).

Received 12.01.2022

Revised 21.01.2022

Accepted 25.01.2022 ■

Information about authors

Mariya Prokopiv, MD, PhD, DM, Honored Medical Doctor of Ukraine, Associate Professor at the Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prokopivmm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5467-3946>.

Olena Fartushna, MD, M.Med.D., PhD, clinical neurologist, Senior Lecturer at the Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4641-0836>.

Stanislav Yevtushenko, MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: centerkramatorsk@gmail.com.

Information about funding. This article is a part of the research topic named "To determine the features of the course and consequences of stroke in patients of different age groups, taking into account genetic and infectious factors and comorbid pathology" for 2018–2021 with the state registration number 0118U003695. Authors declare the absence of any funding source in the process of work with this article.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contributions. Maria M. Prokopiv — work concept and design, data collection and analysis, writing the article, final approval of the article; Stanislav K. Yevtushenko — work concept and design, critical review, final approval of the article; Olena Ye. Fartushna — data collection and analysis, writing the article.

Прокопів М.М.¹, Євтушенко С.К.², Фартушна О.Є.³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Класифікація мостових інфарктів

Резюме. *Актуальність.* Мостові інсульти є складними в діагностиці і, порівняно з півкульними інсультами, мають гірший прогноз та перебіг. Проте мало наукових праць опубліковано про класифікацію мостових інсультів. Ми прагнули надати місткий та короткий огляд наукової медичної літератури щодо класифікації мостових інсультів. *Матеріали та методи.* Проведено комплексний електронний пошук літератури у базах даних Scopus, Web of Science, MEDLINE, SciELO, PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RINC, а також у ба-

зах даних державних наукових бібліотек України, Європейського Союзу, Великобританії, США з метою виявлення наукових публікацій, у яких обговорювалася класифікація мостових інсультів. *Результати.* Наведено та обговорено огляд наукової медичної літератури про класифікацію мостових інсультів. *Висновки.* Ми надали докладний огляд класифікації мостових інсультів.

Ключові слова: інсульт у басейні задньої мозкової артерії; класифікація; мостовий інфаркт; вертебробазиллярний інсульт; огляд

Z. Poljakovic^a, S. Supe^a, J. Ljevak^a, K. Starcevic^a, I. Peric^a, N. Blazevic^a, M. Krbot-Skoric^a,
I. Jovanovic^b, D. Ozretic^b

^aUniversity Hospital Zagreb, Departement of Neurology, ESO Comprehensive Stroke Center, Croatia

^bUniversity Hospital Zagreb, Departement of Neuroradiology, ESO Comprehensive Stroke Center, Croatia

Ефективність та безпека Церебролізину після неефективної реканалізації у пацієнтів із тяжким інсультом

Резюме. Актуальність. Золотим стандартом лікування гострого інсульту є реканалізаційна терапія. Однак відновлення прохідності закупореної кровоносної судини іноді не дає очікуваного клінічного результату або призводить до геморагічних ускладнень. Оскільки нейрозапалення та нейротоксичність відіграють важливу роль у патофізіології інсульту, у збереженні тканини мозку після неефективної реканалізації можуть допомогти нейропротекторні препарати. **Матеріали та методи.** Після проведення реканалізації та не пізніше ніж через 24 години після появи симптомів пацієнти з початковим показником NIHSS > 8 були розподілені у досліджувану та контрольну групи. Досліджувана група як додаткову терапію отримувала внутрішньовенно Церебролізін. Первинною метою була оцінка клінічної ефективності Церебролізину. Вторинною — дослідити його вплив на геморагічну трансформацію та підтвердити профіль його безпеки. **Результати.** Вихідні характеристики пацієнтів не продемонстрували вірогідних відмінностей між двома групами. Не вдалося виявити різниці між двома групами за шкалою mRS, хоча в групі застосування Церебролізину була наявна перевага над контрольною групою. Ми виявили статистично вірогідну різницю щодо геморагічної трансформації та рівня смертності на користь групи Церебролізину. Мультимодальний нейротрофічний засіб Церебролізін впливає на пізні наслідки реперфузійного синдрому. Його вплив на зменшення нейрозапалення, підвищення життєздатності нейрональних клітин і нейрогенезу, а також стабілізуючий ефект на гематоенцефалічний бар'єр свідчать про захисну дію на нервово-судинну одиницю, навіть якщо реканалізація не відбувається. Підтверджено відмінний профіль безпеки Церебролізину. **Висновки.** Церебролізін як додаткова терапія є корисним і безпечним засобом для застосування у пацієнтів із гострим інсультом з точки зору зниження ризику геморагічних ускладнень після реканалізації.

Ключові слова: неефективна реканалізація; нейропротекція; Церебролізін; геморагічна трансформація

Вступ

Реканалізаційна терапія є золотим стандартом лікування гострого ішемічного інсульту. З моменту його схвалення до використання внутрішньовенний тромболісис із застосуванням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rtPA) є рутинною системною терапією для окремих випадків інсульту, і протягом останніх п'яти років він разом із тромбектомією є терапією першого вибору при оклюзії великих судин передніх ділянок мозку [1, 2]. Проте, незважаючи на високі показники ефективності реканалізації, деякі пацієнти не отримують переваги від жодного з вищезазначених методів при їх застосуванні окремо або в комбінації. Пацієнти, яким вводили rtPA, все ще демонструють вірогідно більшу частоту виникнення симптоматичних внутрішньоче-

репних кровотеч у перші 24 години після лікування порівняно з пацієнтами, у яких не проводився тромболісис [3], і навіть успішна реканалізація закупорених судин не призводить до ефективної реперфузії майже в половині випадків [4, 5]. Більше того, рання реканалізація, яка є передумовою хорошого результату, все ще може призвести до невдалої реперфузії або реперфузійної травми. Незважаючи на позитивні результати клінічних досліджень, реканалізація є невдалою принаймні у 20 % пацієнтів, а неефективна реканалізація зустрічається майже у 60 % пацієнтів [6]. У більшості з цих пацієнтів не відзначається клінічного покращення [7, 8]. Спроби досягти належної нейропротекції у цих пацієнтів теж поки що не мали вірогідного клінічного успіху [9, 10]. Оскільки нейрозапалення відіграє важливу роль при ішемічному

інсульті, що призводить до нейротоксичності та порушення гематоенцефалічного бар'єра і до більш високого ризику розвитку геморагічної трансформації в ішемізованій тканині, особливо після лікування tPA, препарат, який може впливати на ці механізми, може бути корисним у пацієнтів із гострим інсультом після неефективної реканалізації [9–11].

Церебролізін, нейропептидний препарат з доведеною нейротрофічною та нейропротекторною дією *in vitro*, ще має отримати підтвердження ефективності у клінічних умовах гострого інсульту. Хоча кілька досліджень продемонстрували позитивний клінічний ефект і співвідношення користь — ризик [12], метааналіз семи рандомізованих клінічних досліджень продемонстрував докази середньої якості, що Церебролізін має незначний вплив або зовсім не має позитивного впливу на запобігання смерті від усіх причин при гострому ішемічному інсульті та потенційно збільшує частоту нелетальних серйозних побічних явищ, тоді як загальна кількість серйозних побічних явищ подібна до плацебо [13]. Однак перше клінічне випробування, у якому досліджували комбінацію Церебролізіну з тромболітичною терапією з використанням tPA, продемонструвало хороший профіль безпеки препарату, а також сприятливий вплив на неврологічний результат (оцінювали за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я) порівняно з випадками, коли застосовували тільки tPA [14]. Крім того, нещодавній метааналіз дев'яти досліджень з ішемічним інсультом продемонстрував статистично вірогідний вплив Церебролізіну на покращення функціонального результату, що визначався за допомогою mRS на 90-й день після інсульту у підгрупі пацієнтів із інсультом помірною та тяжкою ступеня [12]. Для підтвердження попередніх висновків ми провели проспективне дослідження, у якому порівняли клінічний результат та частоту геморагічних ускладнень у групі пацієнтів із гострим інсультом після неефективної реканалізації, які отримували Церебролізін, порівняно з групою пацієнтів із відповідним інсультом, які отримували лише стандартну терапію.

Матеріали та методи

У дане проспективне відкрите дослідження ми включили пацієнтів віком старше 18 років із діагнозом «гострий ішемічний інсульт» та початковим показником за шкалою інсульту Національного інституту охорони здоров'я (NIHSS) > 8, які не мали протипоказань для реканалізації. Реканалізаційну терапію проводили відповідно до міжнародних та національних рекомендацій. Усі пацієнти, якщо у них не було протипоказань, отримували внутрішньовенну тромболітичну терапію (альтеплаза 0,9 мг/кг, максимальна доза 90 мг, 10 % препарату введено в/в болюсно, а решта — в/в протягом 60 хв), з наступною тромбектомією, якщо оклюзію великих судин було підтверджено ангіографією. Усі пацієнти проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії Університетської лікарні Загреб до під наглядом фахівців з інтервенційної неврології та

неврологів, що спеціалізуються на лікуванні інсульту. Пацієнти були набрані з січня 2018 року по січень 2019 року та спостерігалися щонайменше 12 місяців. Дослідження було схвалено комітетом з етики Університетської лікарні Загреб до початку набору пацієнтів, і кожен пацієнт або його законний представник підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Після реканалізації та не пізніше 24 год після появи симптомів пацієнти були розподілені в досліджувану або контрольну групи послідовно у співвідношенні 1 : 1. Критеріями включення були діагноз гострого ішемічного інсульту з початковим показником NIHSS > 8 і показання до тромболітичної терапії, тромбектомії або обох цих втручань, а також неефективна рання реканалізація. Неефективна реканалізація визначалася або критеріями нейровізуалізації, або клінічним погіршенням. Критеріями нейровізуалізації для відсутності реканалізації були TICI 2a або менше на контрольній ангіографії або зона інфаркту, що відповідає оклюзованій артерії, на контрольній комп'ютерній томографії. Клінічними критеріями неефективної реканалізації були відсутність покращення показника NIHSS або його погіршення більше ніж на 2 бали протягом перших 12 годин після реканалізації. Досліджувана група отримувала Церебролізін внутрішньовенно (30 мл/добу в/в протягом 60 хв) протягом мінімум 14 і максимум 21 дня, починаючи не пізніше 24 год після появи симптомів. Критеріями виключення були показник за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) > 2, ниркова або печінкова недостатність, гострі інфекції, вагітність, відома алергія на досліджуваний препарат або участь в іншому клінічному дослідженні. Лікування та догляд за пацієнтами в дослідженні проводилися відповідно до стандартних протоколів лікування інсульту. Проаналізовано та порівняно вік пацієнтів, стать, тяжкість інсульту, застосування реканалізаційної терапії та етіологію інсульту. Ефективність лікування Церебролізином оцінювали за допомогою NIHSS на 7-й день після розвитку інсульту та mRS під час виписки, а також через 3 та 12 місяців після інсульту. Оцінку проводив незалежний експерт, навчений роботі зі шкалами оцінки інсульту. Безпека оцінювалася шляхом ретельного моніторингу клінічного статусу, побічних явищ та рутинних лабораторних тестів. Нейровізуалізація включала безконтрастну комп'ютерну томографію головного мозку для всіх пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після реканалізації, КТ або МРТ головного мозку на 7-й день після надходження у відділення та контрольну КТ або МРТ головного мозку через 6–12 місяців після інсульту.

Основною метою дослідження була оцінка клінічної ефективності Церебролізіну як додаткової терапії у пацієнтів із помірним або тяжким інсультом після неефективної реканалізації. Як вторинну мету нашого дослідження ми розглядали швидкість геморагічної трансформації після реканалізації, яка була визначена або як симптомна внутрішньомозкова гематома (sICH), або як безсимптомна внутрішньомозкова гематома (aICH), представлена як геморагічна трансформація,

продемонстрована за допомогою нейровізуалізації (комп'ютерної томографії головного мозку), що проводилася через 24 години та на 7-й день після появи симптомів.

Статистичний аналіз

Результати обох груп порівнювали та аналізували за допомогою відповідних методів описової статистики. Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistics 25. Для визначення нормального розподілу даних використовувався тест Колмогорова — Смирнова. Відмінності в розподілі категоріальних змінних визначали за допомогою тесту χ^2 -квадрат. Для аналізу відмінностей кількісних змінних використовували параметричний (незалежний t -критерій) та непараметричний (критерій Манна — Уїтні) статистичні методи. Рівень статистичної вірогідності встановлено як $p < 0,05$, двосторонній.

Результати

У дослідження були включені дві групи пацієнтів, які порівнювали між собою. Після проведення реканалізації група 1 (дослідна) на додаток до стандартного лікування отримувала в/в Церебролізину, а група 2 (контрольна) — тільки стандартне лікування. Групу Церебролізіну становили 23 пацієнти (середній вік $76,0 \pm 9,8$ року, 9 жінок), а контрольну — 21 пацієнт (середній вік $72,7 \pm 10,6$ року, 11 жінок). Між групами не було статистично вірогідної різниці за статтю та віком ($p = 0,378$ і $p = 0,296$ відповідно), а також за базовими характеристиками. Методи лікування також були ідентичними: 1 пацієнту у кожній групі проводилася лише тромбекто-

мія; лише тромболізіс проводився 15 пацієнтам у групі Церебролізіну та 16 пацієнтам у контрольній групі; тромболізіс із подальшою тромбектомією проводили у 7 пацієнтів групи Церебролізіну та у 4 пацієнтів контрольної групи. У всіх пацієнтів, включених у дослідження, інсульт локалізувався у басейні передніх мозкових артерій. Крім того, у всіх пацієнтів була досліджена етіологія інсульту (табл. 1). Не було статистично вірогідної різниці між групами щодо швидкості реканалізації, яку вимірювали за шкалою тромболізісу при інфаркті головного мозку (шкала TICI).

Порівняння між групами середнього значення показника за шкалою NIHSS у три моменти часу — вихідний рівень NIHSS, а також NIHSS через 24 години та 7 днів після інсульту — наведено в табл. 2. Не було статистично вірогідної різниці між двома групами щодо показника за NIHSS на початку дослідження та в будь-який момент часу, хоча в групі Церебролізіну продемонстрована тенденція до кращого показника за NIHSS на 7-й день із медіаною 6 порівняно з 9 у контрольній групі.

Етіологія інсульту дещо відрзнялася між групами — більша кількість кардіоемболічних інсультів була у групі Церебролізіну, тоді як у контрольній групі було більше інсультів, спричинених атеросклерозом великих артерій, а також інсультів унаслідок оклюзії дрібних артерій (лакунарних інсультів). Однак ця різниця не була статистично вірогідною.

Що стосується дотримання режиму лікування в групі Церебролізіну, то всі пацієнти, крім одного (летальний кінець на 3-й день), отримували від 14 до 21 інфузії Церебролізіну відповідно до протоколу дослі-

Таблиця 1. Демографічні характеристики, етіологія інсульту, початкове лікування пацієнтів з групи застосування Церебролізіну та контрольної групи

Показник		Група Церебролізіну	Контрольна група
Кількість		23	21
Вік		$76,0 \pm 9,8$	$72,7 \pm 10,6$
Стать (жінки, %)		9 (39,1 %)	11 (52,4 %)
Пацієнти, яким проведений тромболізіс	n	1 (4,3 %)	1 (4,8 %)
	y	22 (95,7 %)	20 (95,2 %)
Пацієнти, яким проведені тромболізіс та тромбектомія	no	15 (65,2 %)	16 (76,2 %)
	TICI 0	0	1 (4,8 %)
	TICI 2b	2 (8,7 %)	1 (4,8 %)
	TICI 3	6 (26,1 %)	3 (14,3 %)
Етіологія інсульту згідно з класифікацією TOAST	Інсульт невстановленої етіології	5 (21,7 %)	0
	Інсульт у результаті дисекції артерії	1 (4,3 %)	0
	Кардіоемболічний інсульт	12 (52,2 %)	8 (38,1 %)
	Атеросклероз великої артерії	5 (21,7 %)	9 (42,9 %)
	Оклюзія дрібної артерії	0	4 (19 %)

Примітка: TICI — шкала тромболізісу при інфаркті мозку

Таблиця 2. Порівняння показників за шкалою NIHSS між групами в різні періоди часу

NIHSS	Група Церебралізіну	Контрольна група	Значення p^{**}
День виписки зі стаціонару*	12 (8–22)	12 (8–18)	0,915
24 години*	9 (3–18)	9 (2–18)	0,860
7 днів*	6 (2–18)	9 (2–16)	0,160

Примітки: * – медіана (середній показник), ** – U-тест Манна – Уїтні.

Таблиця 3. Порівняння показників за модифікованою шкалою Ренкіна між групами в різні періоди часу

NIHSS	Група Церебралізіну	Контрольна група	Значення p^{**}
День виписки зі стаціонару*	4 (2–6)	4 (1–6)	0,589
24 години*	3 (0–6)	3 (0–6)	0,434
7 днів*	2 (0–6)	4 (0–6)	0,124

Примітки: * – медіана (середній показник), ** – U-тест Манна – Уїтні.

дження. Загалом 10 пацієнтів отримали необхідний мінімум динное тире с пробелами 14 інфузій, а 12 пацієнтів отримали від 15 до 21 інфузії.

У табл. 3 наведено порівняння показників за шкалою mRS у пацієнтів двох груп в три моменти часу – ранній показник за mRS на момент виписки (від 14 до 28 днів після появи симптомів), mRS через 90 днів і mRS через 12 місяців спостереження. Хоча не було виявлено жодної статистично вірогідної різниці між двома групами за шкалою mRS у будь-який момент часу, група Церебралізіну продемонструвала явну описову перевагу над контрольною групою з різницею в середньому значенні mRS за 12 місяців (група Церебралізіну – 2; контрольна група – 4), що означає наявність чіткої тенденції до кращого результату через 12 місяців після інсульту. Ці результати також підтверджуються, якщо ми згідно з mRS подамо результат як хороший, поганий і летальний (табл. 4, рис. 1). Встановлено чітку тенденцію щодо переваги Церебралізіну над контрольною групою через 12 місяців після інсульту, хоча різниця не

була статистично вірогідною. На цей момент 70 % пацієнтів у групі Церебралізіну мали хороший функціональний результат із балом mRS 0–3 порівняно з лише 48 % пацієнтів у контрольній групі.

Що стосується смертності після 90 днів спостереження, в одного пацієнта (4 %) в групі Церебралізіну та у 4 (19 %) у контрольній групі був летальний результат. На момент 12-місячного терміну від моменту розвитку інсульту померли 3 пацієнти (13 %) у групі Церебралізіну проти 9 пацієнтів (43 %) у контрольній групі, що свідчить про вірогідне зниження рівня смертності на користь пацієнтів, які отримували Церебралізин ($p = 0,033$).

У кожній групі в 1 пацієнта протягом 24 годин після реканалізації на основі контрольної КТ та погіршення клінічного статусу (про що свідчить підвищення показника за NIHSS більше ніж на 2 бали) було діагностовано внутрішньомозкову гематому великого розміру. У групі Церебралізіну це був пацієнт 78 років, з миготливою аритмією, серцевою недостатністю та початковим

Таблиця 4. Порівняння результатів між групами за стратифікованою модифікованою шкалою Ренкіна

mRS	Група Церебралізіну	Контрольна група	Значення p^*
День виписки зі стаціонару	0–3	10	0,775
	4–5	12	
	6	1	
90-й день	0–3	18	0,284
	4–5	4	
	6	1	
360-й день	0–3	16	0,102
	4–5	3	
	6	3	

Примітка: * – тест хі-квадрат.

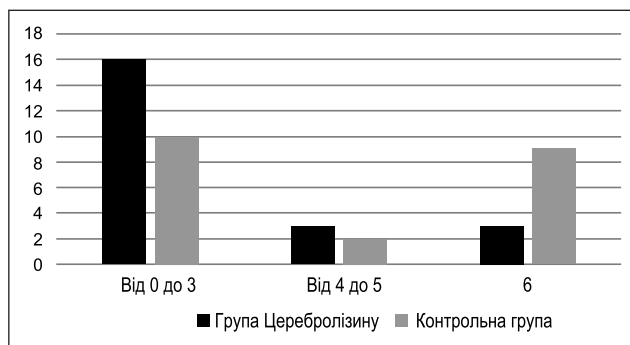


Рисунок 1. Показник за модифікованою шкалою Ренкіна через 12 місяців після інсульту

показником за NIHSS = 9, який отримував варфарин та мав МНВ 1,1. Йому було проведено тромболізис, церебральна ангіографія не показала оклюзії великої судини. Тромбектомія не проводилася. Протягом 7 годин після тромболізісу клінічний статус пацієнта погіршився із збільшенням показника за NIHSS до 13, а КТ продемонструвала наявність внутрішньомозкової гематоми в басейні лівої середньої мозкової артерії. Він отримував стандартну терапію, включаючи Церебролізін, протягом 12 годин від початку симптомів інсульту. Хворий помер на третю добу після надходження в стаціонар. У контрольній групі пацієнтом, який мав летальний результат (mRS 6 через 90 днів), був 67-річний чоловік із некомпенсованою артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом, початковим показником за NIHSS = 10 та гострою оклюзією лівої середньої мозкової артерії, підтвердженою методами нейровізуалізації. Через 3 години після появи симптомів пацієнту було

проведено тромболізис, а через 4,5 години — тромбектомію. Результат реканалізації через 35 хв був ідеальним (TICI 3), однак через 5 год після тромбектомії стан пацієнта раптово погіршився, а на КТ виявлено велику внутрішньочерепну гематому у лівій півкулі, що відповідає визначенню реперфузійної травми. Можливість хірургічного втручання з приводу гематоми у кожного з цих пацієнтів обговорювалася з нейрохірургом, але його застосування було відхилено через глибоку локалізацію гематоми.

У 2 пацієнтів у групі Церебролізіну та у 7 пацієнтів у контрольній групі на 7-му добу після появи симптомів за допомогою нейровізуалізації виявлено безсимптомний внутрішньомозковий крововилив (рис. 2). Ця різниця досягла граничної статистичної вірогідності ($p = 0,055$).

Нарешті, щодо безпеки препарату, жодних побічних явищ, у тому числі негативного впливу Церебролізіну та стандартного лікування згідно з протоколом на лабораторні, клінічні показники та дані нейровізуалізації не було зафіксовано.

Обговорення

Ефективність Церебролізіну

У нашому дослідженні ми спостерігали чітку тенденцію до кращого довгострокового результату через 12 місяців після розвитку інсульту, про що свідчить бал за mRS: сприятливий результат у групі Церебролізіну мали 70 % пацієнтів проти лише 48 % у контрольній групі. Це, безсумнівно, чудовий результат, беручи до уваги відносно невелику кількість пацієнтів у нашому дослідженні, і він узгоджується з більшістю раніше опублікованих досліджень та оглядів із застосування Це-

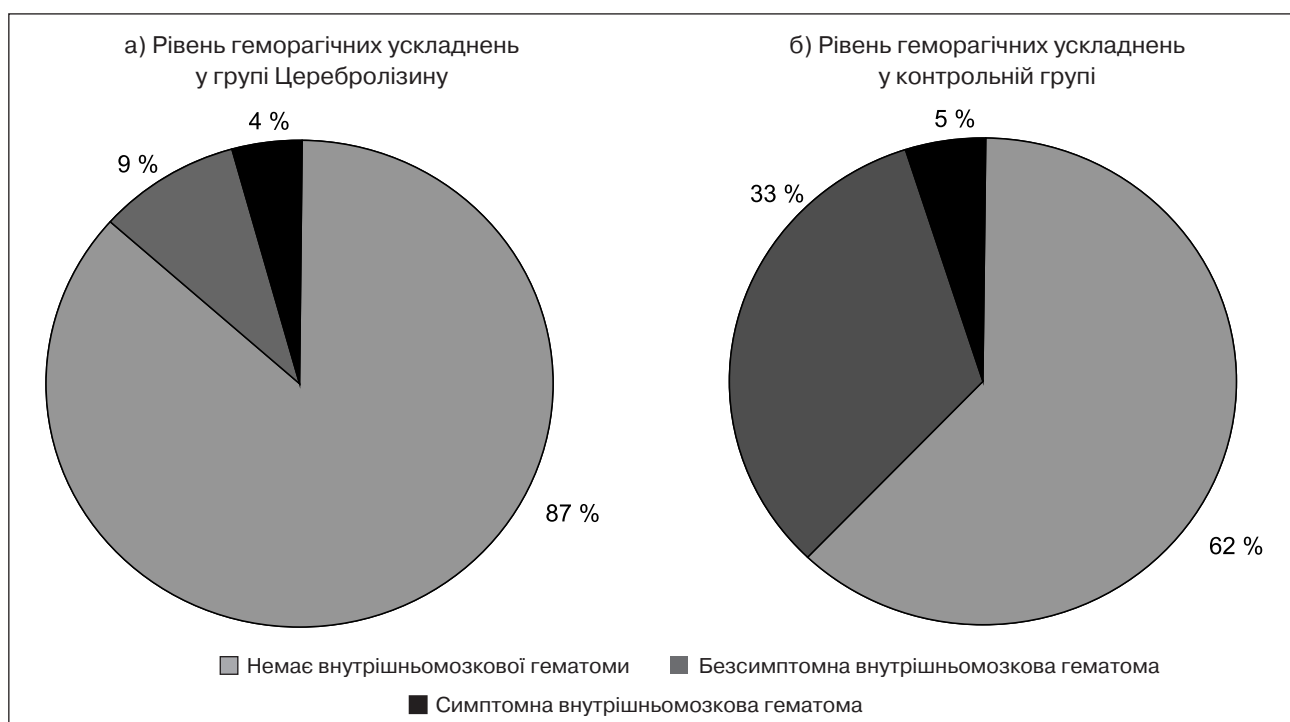


Рисунок 2. Рівень геморагічних ускладнень

ребролізину [12–16]. Однак функціональний результат у наших пацієнтів, виражений показником mRS, не показав статистично вірогідної різниці між групами через 90 днів. Цей факт також може свідчити про те, що на кінцевий результат у довгостроковому спостереженні вплинули деякі інші фактори, або може бути пов'язаний з відносно невеликою кількістю пацієнтів у нашому дослідженні. Крім того, у наше дослідження ми включили пацієнтів із помірним та тяжким інсультом [17, 18], що також могло сприяти невірогідним результатам, оскільки попередні дослідження продемонстрували, що ефект лікування у пацієнтів із інсультом був більш вираженим у разі більш тяжкого ступеня захворювання (NIHSS > 12) [12, 14].

Важливо, що тривале спостереження продемонструвало вірогідний позитивний вплив на показник виживання пацієнтів. Цей висновок узгоджується з метааналізом 9 досліджень Церебролізину при гострому інсульті [12], але контрастує з результатами іншого метааналізу 7 досліджень Церебролізину, які розглядали саме смерть від усіх причин протягом 90 днів після інсульту [13]. Дані нашого дослідження щодо смерті від усіх причин за один рік свідчать про протилежне. Беручи до уваги відмінності в етіології інсульту між групами, ми, однак, не можемо виключити, що супутні захворювання, пов'язані з конкретними типами інсульту (які можуть спричинити смерть, не пов'язану із самим інсультом), могли вплинути на сприятливий результат смертності в нашому дослідженні. Тому, незважаючи на те, що різниця в етіології інсульту не досягла статистичної вірогідності між нашими групами пацієнтів, у майбутніх дослідженнях слід уникати гетерогенності груп.

Пізній і довготривалий позитивний ефект Церебролізину в нашій когорті пацієнтів може бути пов'язаний з його нейротрофічними та нейропластичними ефектами, такими як стимуляція нейрогенезу та олігодендрогенезу, що потенційно може викликати посилення довгострокового функціонального відновлення [19].

Геморагічна трансформація та реперфузійне пошкодження після реканалізації можуть бути одним із найгірших ускладнень після успішної реканалізації, що безпосередньо впливає на результат пацієнта. Симптоматична внутрішньочерепна кровотеча виникає приблизно у 4–6 % пацієнтів після будь-якої реканалізаційної терапії, а летальний клінічний результат реєструється у понад 40 % цих випадків [20, 21].

Повідомляється, що навіть безсимптомний внутрішньомозковий крововилив, який часто виявляють лише за допомогою контрольної нейровізуалізації, проведеної пізніше, погіршує довгострокові результати. Деякі нещодавні дослідження вказали на негативний вплив на кінцевий результат навіть безсимптомної внутрішньомозкової гематоми після тромбектомії [20]. Як ми чітко показали в нашому дослідженні, у пацієнтів, які отримували Церебролізин, рівень геморагічних ускладнень був вірогідно нижчим. Частота симптомної внутрішньомозкової гематоми була однаковою (4,3 проти 4,8 %) в обох групах, і гематома виникала через кілька годин після тромболітичної терапії, до введення

першої дози Церебролізину. Навпаки, безсимптомна внутрішньомозкова гематома зустрічалася частіше в контрольній групі (38 проти 13 % у групі Церебролізину). Зменшення кількості aICH також може пояснити позитивну тенденцію щодо функціонального результату (mRS) через 12 місяців після інсульту та статистично вірогідне зниження смертності в групі Церебролізину. Нарешті, ми також можемо припустити, що в групі Церебролізину геморагічна трансформація була менш вираженою, а результат був кращим, незважаючи на вищий ризик геморагічної трансформації та гіршого результату через більшу частоту пацієнтів з кардіоемболічним інсультом [22].

Залишається з'ясувати, чи мають гострі геморагічні ускладнення тромболітичної терапії та уповільнена геморагічна трансформація внаслідок реперфузійного синдрому однаковий патофізіологічний механізм. Цілком ймовірно, що вони мають принаймні деякі спільні патофізіологічні механізми, такі як підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра, наявність постішемічного некрозу стінок кровонесних судин, а також тривала ішемія [20]. Таким чином, мультимодальні нейропротекторні/нейротрофічні засоби, такі як Церебролізин, можуть зменшити наслідки реперфузійного синдрому. Їх вплив на зменшення нейрозапалення, сприяння життєздатності нейронних клітин і нейрогенезу, а також стабілізуючий ефект на гематоенцефалічний бар'єр свідчать про те, що такі препарати також мають нейропротекторну дію, коли не відбувається реканалізація.

Безпека Церебролізину

Однією з цілей нашого дослідження було підтвердження безпеки Церебролізину при призначенні його пацієнтам із помірним та тяжким інсультом. У нашій дослідницькій групі ми не зареєстрували жодної побічної дії, пов'язаної з досліджуваним препаратом Церебролізин. Це відповідає раніше опублікованим результатам, у тому числі даним метааналізу дев'яти рандомізованих досліджень Bornstein та співавт., опублікованого аналізу профілю безпеки від Thome і Doppler, а також опублікованого огляду від Ziganshina [12, 13, 23, 24].

Сильні та слабкі сторони дослідження

Наше дослідження, безумовно, має кілька недоліків. Воно було розроблене як незасліплене пілотне дослідження для надання попередніх даних для формування гіпотези. Більше того, наше дослідження не має достатньої потужності для оцінки первинного результату ефективності через невелику кількість пацієнтів. Крім того, у нашому аналізі ми не змогли контролювати фактори ризику розвитку внутрішньомозкового крововиливу після інсульту, такі як неконтрольована гіпертензія, погані колатералі та/або наявність мікрокровотеч [18, 19], через малу кількість пацієнтів.

Якщо говорити про сильні сторони, наскільки нам відомо, це перше проспективне дослідження, яке оцінювало ефекти нейропротекторного препарату у пацієнтів із гострим інсультом помірного та тяжкого ступе-

ня після неефективної реканалізації на основі клінічної оцінки та швидкості геморагічної трансформації після реканалізаційної терапії протягом 12 місяців. Це надає попередні докази того, що додаткове нейропротекторне лікування Церебролізином може сприяти кращому довгостроковому клінічному результату та зниженню смертності.

Висновки

Ідея нейропротекції досліджувалася протягом багатьох років, і *in vitro* вивчено великий список нейропротекторних препаратів. Однак, оскільки очевидний клінічний успіх не був продемонстрований, нейропротекція все ще залишається клінічною проблемою. Церебролізін як мультимодальний нейропротекторний і нейровідновлювальний засіб вже продемонстрував деякі багатообіцяючі ефекти у пацієнтів із інсультом щодо функціонального результату. У нашому дослідженні Церебролізін як додаткова терапія для пацієнтів із інсультом помірного та тяжкого ступеня виявився ефективним у запобіганні геморагічній трансформації після неефективної реканалізації та продемонстрував явне зниження смертності в досліджуваній групі пацієнтів. Одним із питань, що залишилися для майбутніх досліджень, є встановлення того, чи знаходяться ці два ефекти у причинно-наслідковому зв'язку.

Список літератури

1. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. Guidelines for the early management of patients with acute ischaemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischaemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. 50(12). e344-e41.
2. Steiner T., Al Shahi Salman R., Ntaios G. The European Stroke Organisation (ESO) guidelines. *Int. J. Stroke*. 2014. 9(7).
3. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 2018. 18. 8.
4. Tsvigoulis G., Saqqur M., Sharma V.K. et al.; CLOTBUST-PRO investigators. Timing of recanalisation and functional recovery in acute ischaemic stroke. *J. Stroke*. 2020. 22(1). 130-140.
5. Lee S.H., Kim B.J., Han M.-K. et al. Futile reperfusion and predicted therapeutic benefits after successful endovascular treatment according to initial stroke severity. *BMC Neurol*. 2019. 19. 11.
6. Gomis M., Davalos A. Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions, and where are we headed? *Front. Neurol*. 2014. 5. 226.
7. Goda T., Oyama N., Kitano T. et al. Factors associated with unsuccessful recanalisation in mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke. *Cereb. Dis. Extra*. 2019. 9. 107-113.
8. Nie X., Pu Y., Zhang Z., Liu X., Duan W., Liu L. Futile recanalization after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *BioMed. Res. Int*. 2018. 2018. 1-5.
9. Auriel E., Bornstein N. Neuroprotection in acute ischaemic stroke — current status. *J. Cell. Mol. Med*. 2010. 14(9). 2200-2202.
10. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the treatment of acute ischaemic stroke. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2017. 59(6). 542-548.
11. Guan X., Wang Y., Kai G. et al. Cerebrolysin ameliorates focal cerebral ischemia injury through neuroinflammatory inhibition via CREB/PGC-1 α pathway. *Front. Pharmacol*. 2019. 10(1245). 01-16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01245>.
12. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Homberg V., Rahlfs V., Bajenaru O., Popescu B.O., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci*. 2018. 39. 629-640.
13. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute Stroke (Review). *Cochrane Library*. 2017. Issue 4. Art No: CD007026.
14. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int. J. Stroke*. 2013. 8(2). 95-104.
15. Hong Z., Moessler H., Bornstein N., Brainin M., Heiss W.D.; CASTA-Investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia — CASTA. *Int. J. Stroke*. 2009. 4(5). 406-412.
16. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia: results of a double blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012. 43(3). 630-636.
17. Gharagozli K., Harandi A.A., Houshmand S. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J. Med Life*. 2017. 10(3). 153-160.
18. Muchada M., Rubiera M., Rodriguez-Luna D., Pagola J., Flores A., Kallas J., Sanjuan E., Meler P., Alvarez-Sabin J., Ribo M., Molina C.A. Baseline National Institutes of Health Stroke Scale — adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014. 45(4). 1059-1063.
19. De Graba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D., Dutka A.J., Kelly B.J. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999. 30(6). 1208-1212.
20. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S. et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates Cerebrolysin — improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013. 44. 1965-1972.
21. Nawabi J., Kniep H., Schon G. et al. Hemorrhage after endovascular recanalization in acute stroke: lesion extent, collaterals and degree of ischemic water uptake mediate tissue vulnerability. *Front. Neurol*. 2019. 10. 569.
22. Gauberti M., Lapergue B., Martinez de Lizarrondo S., Vivien D., Richard S., Bracard S., Piotin M., Gory B. Ischaemia-reperfusion injury after endovascular thrombectomy for ischaemic stroke. *Stroke*. 2018. 49. 3071-3074.
23. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F., Ageno W. et al. Early haemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome. Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008. 39(8). 2249-2256.
24. Thome J., Doppler E. Safety profile of Cerebrolysin: clinical experience from dementia and stroke trials. *Drugs Today*. 2012. 48(Suppl. A). 63-69.

Оригінал статті доступний за посиланням:
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106767> ■

Z. Poljakovic^a, S. Supea, J. Ljevak^a, K. Starcevic^a, I. Perica, N. Blazevic^a, M. Krbot-Skoric^a, I. Jovanovic^b, D. Ozretic^b

^aUniversity Hospital Zagreb, Departement of Neurology, ESO Comprehensive Stroke Center, Croatia

^bUniversity Hospital Zagreb, Departement of Neuroradiology, ESO Comprehensive Stroke Center, Croatia

Efficacy and safety of Cerebrolysin after futile recanalisation therapy in patients with severe stroke

Abstract. Introduction. Golden standard of acute stroke treatment is recanalisation therapy. However, opening the occluded blood vessel sometimes does not show the expected clinical result or leads to haemorrhagic complications. As neuroinflammation and neurotoxicity play an important role in the pathophysiology of stroke, neuroprotective agents might preserve brain tissue after futile recanalisation. **Patients and methods.** After recanalisation therapy and not later than 24 h after symptoms onset, patients with initial NIHSS of > 8 were assigned to the investigational and control group. The investigational group received intravenous Cerebrolysin as add-on therapy. The primary objective was to assess the clinical efficacy of Cerebrolysin. The secondary objective was to investigate its effect on haemorrhagic transition and to confirm its safety profile. **Results.** Baseline characteristics of patients showed no significant differences between the two groups. No difference could be detected between the two groups

in the mRS scale though the Cerebrolysin group showed descriptive superiority over the control group. We found a statistically significant difference considering haemorrhagic transition and mortality rate in favour of the Cerebrolysin group. The multimodal neurotrophic agent Cerebrolysin holds promise to impact on the late consequences of a reperfusion syndrome. Its influence on reducing neuroinflammation, promoting neuronal cell viability and neurogenesis as well as the stabilising effect on the blood-brain barrier suggests a protective effect on the neurovascular unit even when no recanalisation occurs. We confirmed the excellent safety profile of Cerebrolysin. **Conclusions.** Cerebrolysin as add-on therapy might be beneficial and safe for patients with acute stroke in terms of lowering risk for haemorrhagic complications after recanalisation therapy.

Keywords: futile recanalisation; neuroprotection; Cerebrolysin; haemorrhagic transformation

Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®
ДУЛОКСЕТИН

- Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болі¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³

 **acino**

UA-DULO-IMI-062022-012

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг. Лікарська форма. Капсули кишківничих твердих. Фармакогравітативна група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості.** Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередній вплив, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючого імпульсу в ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з селективними незворотними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказано. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксацином, цiproфлоксацином або венфаксацином (сильні інгібітори СYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Також ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідю, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зоровлення; дзвін у вухах; прищипування серцебиття; підвищення артеріального тиску; приливи жару; позікання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі; блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, аксіосіпія; ністагм; м'язовий біль; м'язовий спазм; діурез; часте сечовипускання, поліурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Лабораторіос Норман, S.A./Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 № 2004. Р. н. № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. ЗМІНИ ВНЕСЕНО. Наказ МОЗ України 23.04.2020 № 945 і, EFN5 guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНО) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНО) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р. П. МОЗ України № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 №2004. 4. Bioequivalence Study Number – N-DUL-12-160, Clin report March, 2013.

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

Ефективна терапія тривожних, депресивних розладів та нейропатичного болю: новий погляд на проблему

Резюме. *Поширеність депресивних розладів у населення економічно розвинених країн Європи і США досягає 10 %, хоча б один епізод тривожних розладів реєструється у 12–27 % населення Європи. У пацієнтів з нейропатичним болем тривожні і депресивні розлади зустрічаються в 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції. Це пояснюється наявністю загальних механізмів формування хронічного болю, депресії і тривоги, в основі яких лежить дефіцит серотоніну і норадреналіну. Дулоксетин пригнічує зворотний захват серотоніну і норадреналіну, тим самим підвищує серотонінергічну і норадренергічну нейротрансмісію в центральній нервовій системі. Внаслідок цього відбувається підвищення функціональної активності низхідної системи пригнічення болю та порогу больової чутливості, що забезпечує ефективну знеболювальну дію препарату. Дулоксетин рекомендується NICE-2020 як препарат першої лінії для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю з уніполярною депресією або без неї, а також для літніх пацієнтів з депресією із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями. У рекомендаціях Німецького товариства неврологів дулоксетин поряд з прегабаліном, габапентином і амітриптиліном є препаратом першої лінії в лікуванні нейропатичного болю, депресії і генералізованого тривожного розладу. Ефективність і безпека дулоксетину у лікуванні літніх пацієнтів з депресією і болем, нейропатичним болем і великим депресивним розладом доведені в численних рандомізованих дослідженнях.*

Ключові слова: *депресія; тривога; нейропатичний біль; дулоксетин*

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 50 % населення земної кулі в якийсь момент свого життя страждають на нервово-психічні розлади [1]. Результати дослідження Psychological Disorders in Primary Care демонструють, що найбільш частими психічними розладами в загальномедичній практиці є депресія і тривожні розлади [2]. Поширеність депресивних розладів у населення економічно розвинених країн Європи і США досягає 10 % [4], хоча б один епізод тривожних розладів реєструється у 12–27 % населення Європи [5], а в осіб із соматичною патологією вони зустрічаються в 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції [6].

У великій кількості досліджень, систематичних оглядах і метааналізах наводяться узгоджені дані про те, що тривога і депресія є незалежними факторами ризику розвитку хронічного нейропатичного болю [3]. Так, у масштабному мультинаціональному дослідженні A. Tsang et al. [7], у яке також була включена і Україна, хронічний біль протягом останніх 12 місяців відзначали 19,7 % пацієнтів з тривогою або депресією.

Низка дослідників стверджують, що будь-який хронічний больовий синдром супроводжується депресією тією чи іншою мірою. Депресивні синдроми у пацієнтів із хронічним болем є варіабельними, і їх частота коливається в межах 10–100 % [8, 9]. При цьому частота вираженої депресії істотно нижча і становить у пацієнтів з хронічним болем 1,5–54 % [10].

У великомасштабному дослідженні Н. Breivik et al. [11], проведеному в 15 європейських країнах та Ізраїлі, повідомляється, що у 21 % пацієнтів, які відчувають хронічний біль, була діагностована депресія. У великому епідеміологічному дослідженні L. Agüera et al. [12] оцінювали больові розлади та депресивну симптоматику у 3189 пацієнтів з недиференційованим хронічним болем [20]. Були розглянуті скарги на біль у шиї та спині (71,6 %), головний біль (64,7 %), біль у суглобах та кінцівках (61,3 та 58,5 % відповідно). Симптоми депресії виявлялися у чотирьох з п'яти пацієнтів. Серед них кожен другий пацієнт відповідав критеріям вираженої депресії, а кожен п'ятий — критеріям дистимії.

Поширеність тривожних розладів у пацієнтів з хронічним болем у спині оцінюється приблизно в 17–30 % [13]. Зокрема, за даними L. Manchikanti et al. [14], кожен п'ятий пацієнт з хронічним болем у спині страждає від генералізованого тривожного розладу. На змішаній вибірці пацієнтів з больовими синдромами (головний біль напруження, цервікалгія, біль у спині) було продемонстровано, що тривожні розлади при вищевказаних больових синдромах зустрічаються в 3,13–6,91 рази частіше, ніж у загальній популяції [15].

Депресія поширена серед осіб похилого віку і пов'язана з високим ризиком інвалідизації та підвищеною смертністю. Дані про поширеність депресії серед літніх хворих варіюють від 15 до 27 % [26], при цьому у пацієнтів, які мають будь-яке соматичне захворювання, цей показник може збільшуватися до 42 % [27]. Соціальні наслідки депресії похилого віку досить тяжкі: поряд з різким зниженням якості життя вона супроводжується зростанням захворюваності і смертності в цій віковій групі хворих [28].

Таким чином, існує безумовний зв'язок між болем, депресією і тривогою.

Депресія, тривога та хронічний біль: від патогенезу до патогенетичного лікування

Поєднання депресії, тривоги і хронічного больового синдрому пояснюється їх патогенетичними механізмами [20, 21]. Переважну роль у патогенезі депресії відіграє дефіцит норадреналіну і серотоніну. Більшість норадренергічних нейронів локалізуються в ділянці мозкового стовбура — у блакитній плямі. Норадренергічні шляхи широко представлені в головному мозку і беруть участь у формуванні багатьох функцій. Проекції в префронтальну кору модулюють настрій і увагу; в лімбічну ділянку — психомоторну активність і стомлюваність. Більшість серотонінергічних нейронів локалізуються в ядрах шва стовбура мозку. Серотонінергічні проекції у фронтальну кору регулюють настрій. Проекції в базальні ганглії беруть участь у контролі рухів, формуванні обсессивно-компульсивної поведінки. Проекції в лімбічну систему формують тривогу і паніку, у гіпоталамус — регулюють апетит і харчову поведінку, у центри сну мозкового стовбура — повільнохвильовий сон.

Низхідні норадренергічні та серотонінергічні шляхи є частиною антиноцицептивних (протибольових) систем і активно включені в контроль болю. При недостатності низхідних протибольових систем закономірно знижується поріг больової чутливості, створюються умови для неконтрольованого проходження больових імпульсів. Особливого значення при цьому набуває феномен центральної сенситизації, який характеризується тим, що після припинення впливу серії периферичних больових стимулів залишається певний рівень збудження в центральних сенсорних нейронах заднього рогу, і цей стан підтримується низьким рівнем ноцицептивної стимуляції. Тому надходження в задній ріг спинного мозку навіть слабких або не больових стимулів сприймається як біль.

Слід зазначити, що моноамінові системи знаходяться в стані постійного взаємовпливу. Наприклад, норадренергічні шляхи можуть як активувати, так і гальмувати вивільнення серотоніну. Як виявилось, норадренергічні шляхи стовбура від блакитної плями до серотонінергічних нейронів шва (аксонодендритична взаємодія) активують вивільнення серотоніну, а норадренергічні шляхи до кори головного мозку, взаємодіючи з терміналами серотонінергічних аксонів (аксоноаксональна взаємодія), навпаки, гальмують вивільнення серотоніну.

На основі уявлень про функції моноамінів була сформульована «класична» моноамінова теорія депресії, згідно з якою головною роллю в її патогенезі відіграє зниження рівня моноамінів у синапатичній щільності (переважно серотоніну і норадреналіну).

Таким чином, наявність загальних механізмів формування хронічного болю, депресії і тривоги дозволяє розглядати їх як стани, тісно пов'язані між собою і патогенетично, і клінічно [17, 18], а також пояснює доцільність застосування антидепресантів — селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну і норадреналіну, що впливають на загальний патогенез цих захворювань [16].

Дулоксетин — потужний інгібітор зворотного захвату серотоніну і норадреналіну. Особливість механізму дії дулоксетину полягає в тому, що препарат має приблизно однаковий афінитет (спорідненість) до зв'язування транспортних субодиноць, що здійснюють зворотний захват серотоніну і норадреналіну, справляючи тим самим збалансовану дію щодо обох моноамінів.

Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії полягає в пригніченні зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, у результаті чого підвищується серотонінергічна і норадренергічна нейротрансмісія в центральній нервовій системі. Завдяки підвищенню рівня серотоніну і норадреналіну в ЦНС також підвищується функціональна активність низхідної системи пригнічення болю і поріг больової чутливості, що забезпечує знеболюючу дію препарату [24, 25].

Безпека дулоксетину порівняно з трициклічними антидепресантами обумовлена відсутністю фармакологічно значущого впливу на мускаринові, гістамінергічні, дофамінергічні та холінергічні рецептори в ЦНС [22].

Фармакокінетика дулоксетину лінійна і залежить від дози. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 6 годин, після прийому їжі — через 10 годин, що може мати клінічне значення [11].

Дулоксетин метаболізується за участю ферментів CYP2D6 і CYP1A2. Препарат є помірним інгібітором цитохрому CYP2D6, але в дозі до 60 мг не впливає на метаболізм препаратів за участю ізоферменту CYP1A2. Тому застосування дулоксетину практично не обмежує використання інших лікарських засобів. Метаболіти препарату неактивні і на 70 % виводяться із сечею. Вік і стать мало впливають на фармакокінетику препарату, з огляду на це не потрібна корекція дозування залежно від цих показників [25].

Таким чином, дулоксетин має необхідний механізм дії для лікування депресії, тривоги і хронічного болю, сприятливий профіль безпеки, практично не має міжлікарських взаємодій. Це, у свою чергу, відіграє істотну роль при лікуванні пацієнтів, які мають супутні захворювання та приймають інші ліки.

Місце дулоксетину в рекомендаціях Національної служби охорони здоров'я Британії щодо лікування депресії

Для успішного лікування помірної та тяжкої депресії Національна служба охорони здоров'я Британії рекомендує застосування антидепресантів. Важлива роль також відводиться використанню психотерапевтичних методик (включаючи когнітивно-поведінкову терапію) і соціальним втручанням [19].

Вибір антидепресанту повинен являти собою спільний процес прийняття рішення лікарем і пацієнтом. Обговорення повинно включати: попередній досвід лікування депресії, ефективність і переносимість раніше призначених антидепресантів, будь-які індивідуальні переваги і пріоритети з урахуванням можливих побічних ефектів і симптомів відміни, потенційні побічні ефекти/взаємодії з іншими лікарськими засобами, супутні захворювання, для жінок — наявність вагітності та годування груддю.

При початковій терапії депресії вибір препарату здійснюється на користь селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антидепресанту, на який пацієнт відповідав раніше, — сертраліну, флуоксетину, есциталопраму, циталопраму, пароксетину. При неефективності або непереносимості даної терапії слід вибрати інший СІЗЗС або міртазапін. При відсутності ефекту і поганій переносимості цього лікування вибирають антидепресант з іншого фармакологічного класу — венлафаксин [19].

У разі відсутності ефекту від лікування слід вибрати антидепресант із іншого фармакологічного класу або розглянути стратегію комбінованого лікування: антидепресант + літій, антидепресант + нейролептик (аріпіпразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон), СІЗЗС + міртазапін або венлафаксин + міртазапін. Незважаючи на те, що міртазапін широко використовується на практиці, нещодавно опублікований кокрейнівський огляд (2019) показує, що доповнення лікування міртазапіном не дає клінічно значущої переваги у зменшенні симптомів депресії.

Для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю з уніполярною депресією або без неї, а також для лікування стресового нетримання сечі середнього та тяжкого ступеня, згідно з рекомендаціями NICE-2020, препаратом першої лінії є дулоксетин [19]. Крім того, дулоксетин є засобом першої лінії терапії при лікуванні депресії у пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями як препарат, що має низький кардіоваскулярний ризик [19].

У рекомендаціях Німецького товариства неврологів, виданих у 2019 році, дулоксетин, прегабалін, га-

бапентин і амітриптилін є препаратами першої лінії в лікуванні нейропатичного болю [37]. Також дулоксетин схвалений для лікування депресії та генералізованого тривожного розладу [37].

Дулоксетин включений в алгоритм лікування хронічного болю в нижній частині спини (ХБНЧС) в рекомендаціях Американської колегії лікарів [43]. У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI) 2019 р. [45] дулоксетин розглядається як терапія першої лінії у пацієнтів з остеоартритом (ОА) колінного суглоба, з поширеним хронічним больовим синдромом і депресивними порушеннями.

Ефективність дулоксетину в лікуванні пацієнтів літнього віку: дулоксетин порівняно з СІЗЗС

Важливою віхою в лікуванні депресії у літніх пацієнтів стала поява нового класу антидепресантів — СІЗЗС, серед яких найкращу ефективність і безпеку має дулоксетин [29].

У кількох плацебо-контрольованих дослідженнях і дослідженнях з активним контролем доведена ефективність і безпека дулоксетину в лікуванні афективних і соматичних симптомів депресії у літніх пацієнтів [30–32]. В інших дослідженнях оцінювався вплив дулоксетину на симптоми депресії та хронічного болю у пацієнтів літнього віку, у тому числі при супутній кардіоваскулярній патології.

Дослідження J. Raskin et al. [33] — 8-тижневе плацебо-контрольоване дослідження ефективності дулоксетину у 311 пацієнтів віком старше 65 років із депресією і хронічним болем у спині [33]. Усі пацієнти випадковим чином були розподілені на 2 групи: групу 1 (n = 207), яка отримувала дулоксетин 60 мг/день, і групу 2 (n = 104), яка приймала плацебо в тій же дозі.

Головною кінцевою точкою в даному дослідженні була оцінка когнітивних функцій, яка ґрунтувалася на результатах тестів: вербального заучування і відтворення, заміни цифрових символів — для оцінки уваги, на викреслювання двох цифр — зорової уваги, цифро-літерний тест — пам'яті і виконавчої функції. За результатами 4 тестів складалася комплексна когнітивна оцінка (від 0 до 51). Іншими показниками ефективності була геріатрична шкала депресії GDS, шкала Гамільтона HAMD-17, а також візуальна аналогова шкала болю (VAS), що складається з шести питань, які відображають різні характеристики больового синдрому [33].

Результати дослідження показали, що дулоксетин значно перевершує плацебо за комплексним когнітивним показником ($p < 0,02$). Перевага дулоксетину над плацебо виявлена в тестах на вербальне заучування і відтворення ($p = 0,003$ для заучування; $p = 0,02$ для відстроченого відтворення).

При оцінці симптомів депресії дулоксетин виявився значно ефективнішим за плацебо за загальним балом GDS (–4,07 проти –1,34), загальним балом HAMD-17 (–6,49 проти –3,72) на 8-му тижні лікування. Різниця в ефективності була більш помітною серед пацієнтів з початково високим рівнем депресивної симптоматики. У

групі дулоксетину спостерігався значно вищий відсоток респондерів, які відповіли на лікування (37,3 % порівняно з 18,6 % у групі плацебо) та пацієнтів, які досягли ремісії (27,4 % порівняно з 14,7 % у групі плацебо).

Дулоксетин значно покращив показники візуальної аналогової шкали для болю в спині і часу болю під час неспання порівняно з плацебо. Значно менше пацієнтів, які отримували дулоксетин, вийшли з дослідження через відсутність ефективності (2,9 проти 9,6 %). Випадки припинення прийому препарату через небажані явища були аналогічними для дулоксетину та плацебо (9,7 проти 8,7 %).

Автори дослідження дійшли висновку, що дулоксетин покращує когнітивні функції, знижує рівень депресії і болю. Препарат був безпечний і добре переносився у літніх пацієнтів з депресією.

У метааналізі J.C. Nelson et al. [34] ефективність і безпека дулоксетину оцінювалися при лікуванні великого депресивного розладу і пов'язаних з ним больових симптомів, у пацієнтів віком 55 років і старше на підставі 2 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Дулоксетин у дозі 40–120 мг/день отримували 119 пацієнтів, плацебо — 90 хворих. Основним показником ефективності лікування депресії була зміна загального бала HAMD-17, больові симптоми оцінювали за допомогою VAS.

Дулоксетин виявився значно ефективнішим за плацебо за середнім балом HAMD-17, а також за відсотком респондерів, які відповіли на лікування (52,8 % порівняно з 28,0 % у групі плацебо) та відсотком пацієнтів, які досягли ремісії (44,1 % порівняно з 16,1 % у групі плацебо). Також він виявився значно ефективнішим за плацебо щодо загальної вираженості больових відчуттів ($p = 0,039$), болю в спині ($p = 0,004$) і відсотка болю в період неспання ($p = 0,015$). Частота небажаних явищ була вищою у групі прийому дулоксетину (21,0 %), ніж плацебо (6,7 %), однак у більшості випадків вони не вимагали відміни терапії.

M.M. Wohlreich et al. [35] було проведено 52-тижневе відкрите дослідження, у яке був включений 101 пацієнт

старше за 65 років з великим депресивним розладом. Усі вони отримували дулоксетин від 40 мг 2 р/день до 60 мг 2 р/день. Показники ефективності включали шкалу CGI-S, шкалу Гамільтона HAMD-17, шкалу депресії Бека II (BDI-II), шкалу глобального враження пацієнта від поліпшення (PGI-I) і шкалу працездатності Шихана (SDS).

За шкалами депресії спостерігалось значне поліпшення на 6, 28 і 52-му тижні при прийомі дулоксетину: частка респондерів, які відповіли на лікування, становила 62,9; 84,9 і 89,4 % відповідно; частка пацієнтів, які досягли ремісії, — 41,4; 69,8 і 72,3 % відповідно. Середня зміна бала за CGI-S у пацієнтів віком 65 років і старше була порівнянна з такою у молодшій віковій групі (18–64 роки) (рис. 1). Також у кінці лікування в групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією відзначалося зниження систолічного і діастолічного тиску порівняно з вихідним рівнем на 3,1 і 0,8 мм рт.ст. відповідно (рис. 2), що свідчить про безпечність застосування дулоксетину в цій групі пацієнтів.

Таким чином, у даному дослідженні дулоксетин був ефективним, безпечним препаратом для довгострокової терапії депресії у пацієнтів віком 65 років і старше, у тому числі у хворих на АГ.

У багатоцентровому проспективному обсерваційному дослідженні A. Kuga et al. [36] проводилося порівняння ефективності та безпеки дулоксетину із СИЗС у японських пацієнтів з тяжким депресивним розладом і пов'язаними з ним болісними фізичними симптомами. У ньому взяли участь 523 пацієнти старше від 65 років, які були рандомізовані на 2 групи: 1-ша група ($n = 273$) отримувала дулоксетин, 2-га ($n = 250$) — СИЗС (есциталопрам, пароксетин, сертралін або флувоксамін) протягом 12 тижнів.

Пацієнти обох груп мали аналогічні вихідні характеристики. Оцінка результатів лікування проводилася з використанням короткого опитувальника оцінки болю BPI-SF, 17-бальної шкали депресії Гамільтона HAMD-17, шкали якості життя Euro-5D, шкали самооцінки соціальної адаптації SASS, шкали глобаль-

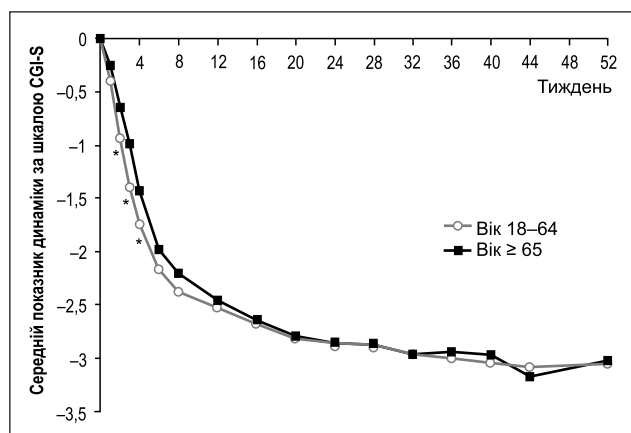


Рисунок 1. Порівняння середньої зміни показника за CGI-S у пацієнтів, які отримували дулоксетин, віком ≥ 65 років ($n = 98$) та 18–64 роки ($n = 1121$), $p \leq 0,05$ для міжгрупового порівняння [35]

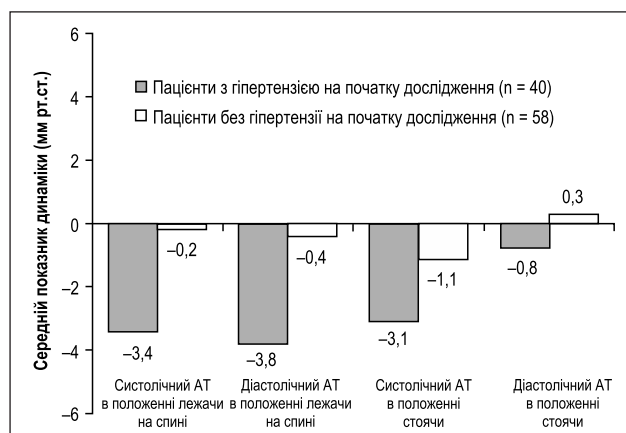


Рисунок 2. Зміна вихідних показників систолічного та діастолічного артеріального тиску до завершення лікування у літніх пацієнтів ≥ 65 років з АГ та без неї [35]

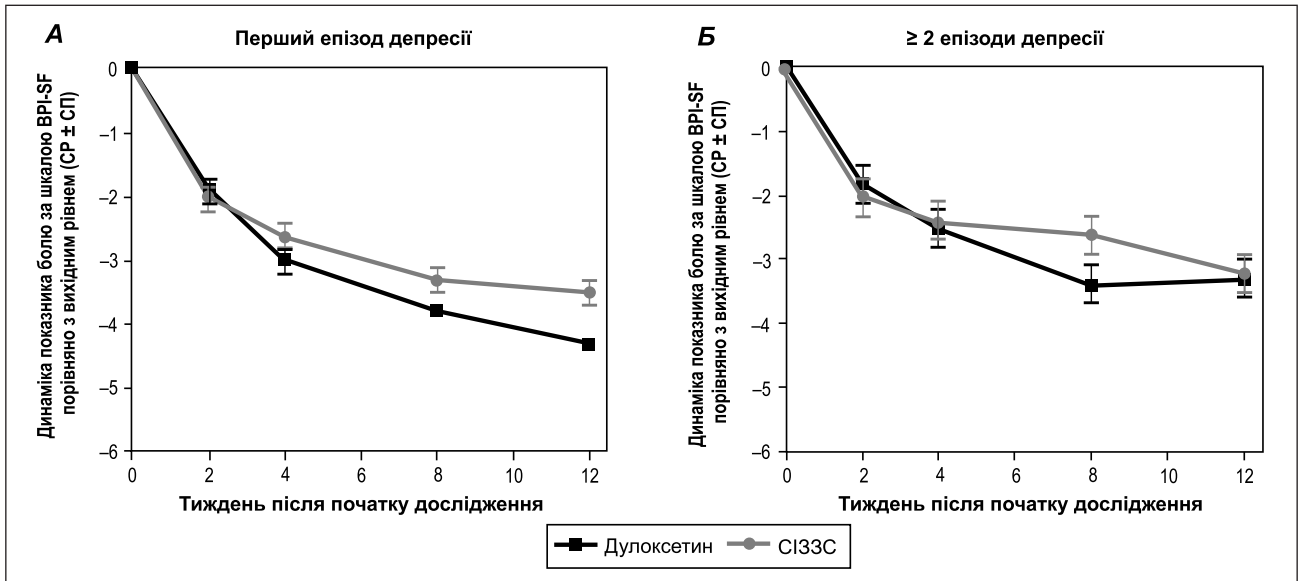


Рисунок 3. Поліпшення середніх показників болю за VPI-SF залежно від депресивного епізоду (перший депресивний епізод (А), 2 і більше депресивних епізоди (Б)) у пацієнтів, які отримували дулоксетин і СІЗЗС

ної оцінки функціонування і шкали працездатності Шихана.

Результати дослідження показали, що ефективність дулоксетину була вищою порівняно з СІЗЗС у групі пацієнтів з першим депресивним епізодом практично за всіма показниками, особливо за середніми показниками болю за VPI-SF через 8 та 12 тижнів лікування (рис. 3А), а також за показниками HAMD-17, EQ-5D, шкалою глобальної оцінки функціонування і шкалою працездатності Шихана через 12 тижнів.

Не спостерігалось чіткої різниці між групами лікування пацієнтів, які зазнали 2 і більше епізоди депресії: відзначалося поліпшення за всіма показ-

никами (рис. 3Б). У цілому в обох групах лікування пацієнти з першим епізодом мали кращі результати порівняно з пацієнтами, які мали 2 і більше депресивних епізоди.

При оцінюванні середнього показника болю за шкалою VPI-SF > 6 встановлено, що кращі результати в зменшенні болю і поліпшенні працездатності були досягнуті в групі пацієнтів, які отримували дулоксетин (рис. 4Б), порівняно з пацієнтами, які застосовували СІЗЗС. У підгрупі пацієнтів із середніми показниками болю за VPI-SF ≤ 6 також спостерігалось поліпшення за всіма показниками, однак чіткої різниці між групами не спостерігалось (рис. 4А).

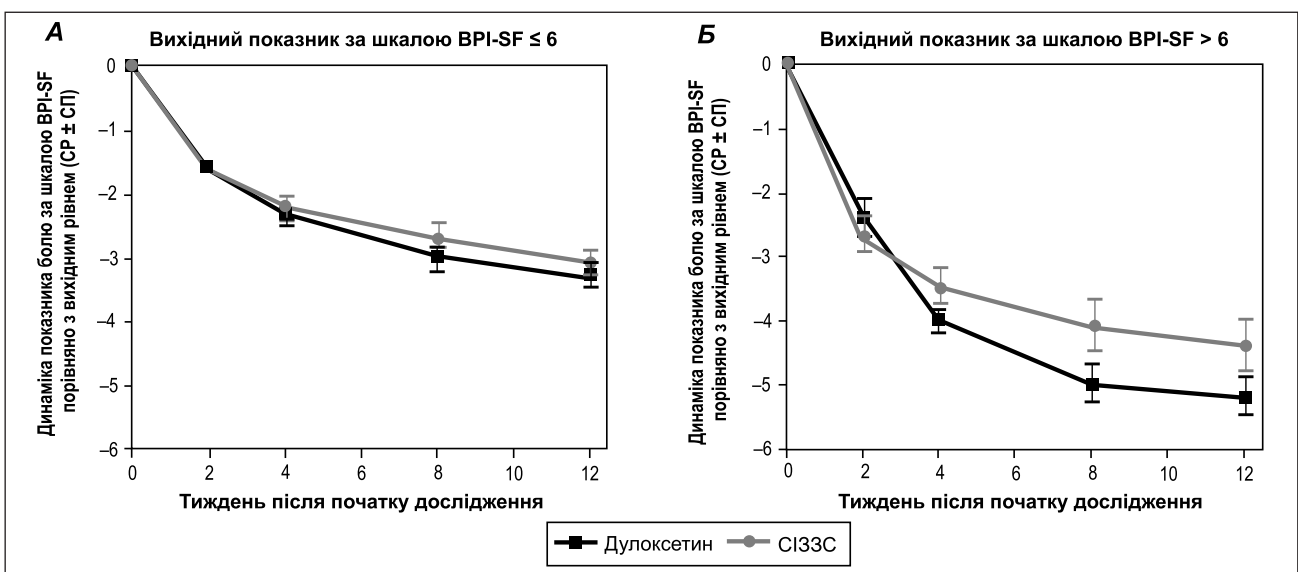


Рисунок 4. Поліпшення середніх показників болю за VPI-SF залежно від вихідного середнього показника болю за VPI-SF > 6 (А) проти VPI-SF ≤ 6 (Б) для пацієнтів, які отримували дулоксетин і СІЗЗС

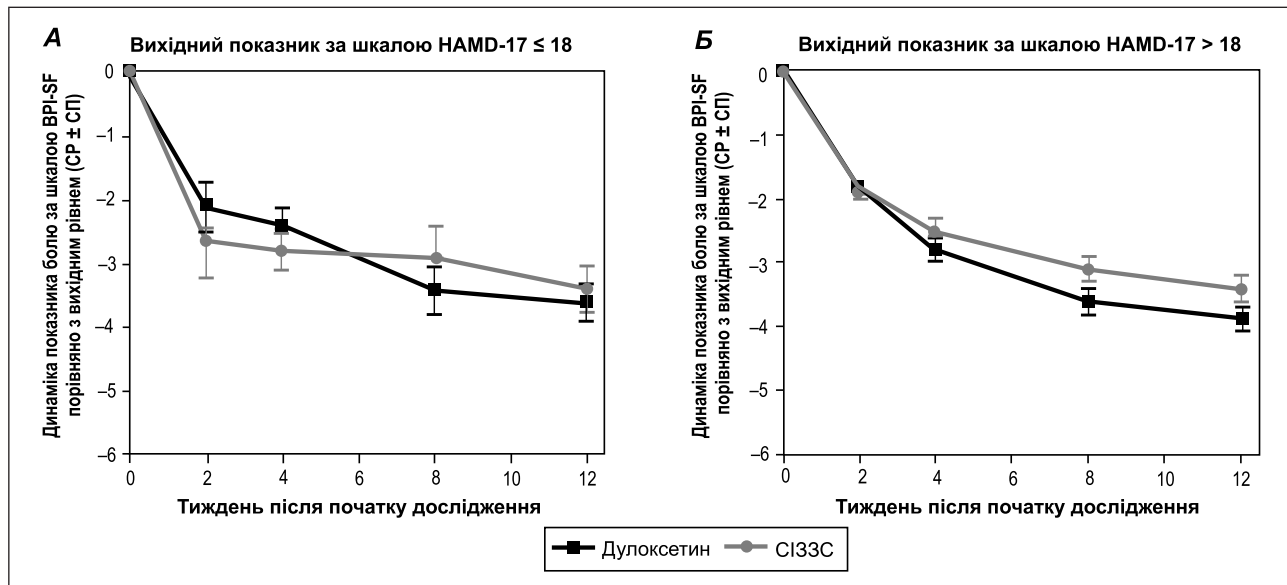


Рисунок 5. Поліпшення середніх показників болю за шкалою VPI-SF залежно від вихідного загального бала HAMD-17 > 18 (А) і HAMD-17 ≤ 18 (Б) у пацієнтів, які отримували дулоксетин і СІЗЗС

У групі пацієнтів з вихідними сумарними балами за HAMD-17 > 18 пацієнти, які отримували дулоксетин, демонстрували більш значне поліпшення порівняно з пацієнтами, які застосовували СІЗЗС (рис. 5Б). У цій же групі пацієнтів також відзначалося поліпшення середніх показників болю за VPI-SF через 8 тижнів і здатності працювати через 12 тижнів порівняно з пацієнтами із групи СІЗЗС.

У групі пацієнтів, які мали вихідні сумарні бали за HAMD-17 ≤ 18, виявлено аналогічне за всіма показниками поліпшення в групі дулоксетину і СІЗЗС (рис. 5А). Єдина різниця, що спостерігалася між групами лікування, полягала в поліпшенні працездатності через 12 тижнів і якості життя за шкалою EQ-5D у пацієнтів з групи СІЗЗС.

Крім того, дослідження показало, що в підгрупі пацієнтів віком 65 років і старше лікування дулоксетином призводить до більш значного поліпшення за більшістю показників депресії, болю і якості життя порівняно з лікуванням СІЗЗС, тоді як у віці < 65 років така різниця не виявлена.

Автори дослідження дійшли висновку, що застосування антидепресантів для лікування пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами забезпечує оптимальні результати терапії. При цьому дулоксетин більш ефективний порівняно із СІЗЗС для певних підгруп пацієнтів, а саме для тих, у кого виник перший депресивний епізод, хто початково має більш високу тяжкість болю, вік ≥ 65 років.

Дулоксетин — ефективне вирішення проблеми нейропатичного болю

Цілями терапії нейропатичного болю є досягнення його зменшення на ≥ 30 %, поліпшення якості сну і якості життя, збереження соціальної активності, підтримання працездатності і поліпшення функціональної активності.

Дулоксетин є препаратом першої лінії для лікування нейропатичного болю. Це зазначено в рекомендаціях NICE-2020, згідно з якими дулоксетин — перший вибір для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю з уніполярною депресією або без неї [19]. Це узгоджується з рекомендаціями Німецького товариства неврологів — 2019, у яких дулоксетин, прегабалін, габапентин і амітриптилін є препаратами першої лінії в лікуванні нейропатичного болю [37].

Повідомляється, що у пацієнтів з діабетичною нейропатією, що супроводжується болем, дулоксетин ефективний у дозах 60–120 мг на день. Збільшення дози дулоксетину з 60 до 120 мг на день не показало переваг у знеболювальному ефекті [37]. У рандомізованому плацебо-контрольованому сліпому подвійному дослідженні D.K. Kajdasz et al. [38] ефективність дулоксетину не відрізнялася від ефективності амітриптиліну і прегабаліну у пацієнтів з болючою діабетичною нейропатією. Прийом прегабаліну призвів до поліпшення тривалості сну, прийом дулоксетину — до поліпшення повсякденної активності.

У кокрейнівському огляді, що включав 8 досліджень і 2728 пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем, була показана ефективність дулоксетину в добовій дозі 60 мг навіть при короткостроковій терапії протягом 12 тижнів, що проявлялося зменшенням вираженості болю на 50 % і більше [40]. При цьому побічні явища вірогідно не відрізнялися від таких у групі плацебо, не спостерігалася серйозних небажаних реакцій [40]. В іншому багатоцентровому 6-місячному порівняльному проспективному дослідженні ефективності дулоксетину, габапентину і прегабаліну більш висока ефективність при купіруванні болювого синдрому, згідно з коротким опитувальником оцінки болю VPI, була виявлена у дулоксетину, як і вірогідне зменшення при його прийомі вираженості

тривоги і депресії згідно з госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS [41].

Аналіз даних 4 багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із застосування дулоксетину для лікування хронічного болю в нижній частині спини у 1295 пацієнтів у добовій дозі 60 мг протягом 12–14 тижнів показав найбільшу ефективність цього препарату у вигляді більшої кількості пацієнтів, у яких спостерігалось зниження болю на 30 % і більше на момент завершення лікування щодо вихідного рівня — 59,7 % порівняно з 47,8 % у групі плацебо. Також відзначалося більше зниження ступеня вираженості болю — на 50 % і більше у 48,6 % пацієнтів, що перевершувало групу плацебо (35,1 %) [42].

Важливо зауважити, що предикторами найбільшої ефективності дулоксетину, на думку дослідників, були рання відповідь на терапію — у перші 2 тижні від її початку (поліпшення не менше ніж на 15 % згідно з опитувальником ВРІ), застосування в добовій дозі 60 мг і наявність болю в декількох ділянках [42].

У метааналізі 9 РКД [44] ефективності і безпеки дулоксетину в терапії пацієнтів з ХБНЧС було продемонстровано не тільки його вплив на вираженість болю, але й істотне поліпшення функціональної складової, повсякденної активності, емоційного фону і якості життя, причому не було виявлено статистично значущої різниці в серйозних небажаних явищах дулоксетину порівняно з групою плацебо.

У метааналізі 3 РКД [46] за участю 1011 пацієнтів було продемонстровано статистично значущий вплив дулоксетину на рівень і частоту виникнення болю при ОА, поліпшення функціональної активності, а також відсутність значущих небажаних або побічних явищ порівняно з плацебо через 10–13 тижнів терапії. В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [47] пацієнтів з ОА колінних суглобів показано вірогідне зменшен-

ня болю, скутості, функціональної недостатності і поліпшення якості життя на тлі прийому дулоксетину протягом 14 тижнів.

Рекомендована доза для стартової терапії нейропатичного болю становить 30 мг уранці, через 7–14 днів її збільшують до цільової дози 60 мг (але не більше ніж 120 мг/день). Перед початком лікування всім пацієнтам слід зробити ЕКГ, проводити лабораторну діагностику показників крові, біохімічних показників печінки і нирок у процесі лікування [39].

Протипоказанням для призначення дулоксетину є порушення функції печінки і нирок важкого ступеня, а також неконтрольована артеріальна гіпертензія. Дулоксетин не слід поєднувати із СІЗЗС, інгібіторами моноаміноксидази і препаратами звіробою. Інгібітори СYP1A2 (ципрофлоксацин) можуть призводити до підвищення концентрації дулоксетину. У курців деградація дулоксетину прискорюється через індукцію СYP1A2, що супроводжується зниженням його концентрації в плазмі крові. Тому для таких пацієнтів варто розглянути збільшення дози до 120 мг. Дулоксетин інгібує розпад метопрололу і, отже, може подвоїти його концентрацію, а також збільшити ризик кровотечі при одночасному застосуванні антикоагулянтів (особливо варфарину) [37].

Дулоксетин у лікуванні великого депресивного розладу: досвід клінічного застосування

У метааналізі А. Lisinski et al. [48] оцінювалася ефективність дулоксетину на підставі результатів 13 плацебо-контрольованих досліджень, у яких взяли участь 3575 пацієнтів з тяжкою депресією. Крім того, ефективність застосування дулоксетину порівнювали з ефективністю СІЗЗС, отриманою у 28 плацебо-контрольованих дослідженнях. Оцінка депресії здійснювалася за допомогою шкали депресії Гамільтона HDRS-17 sum.

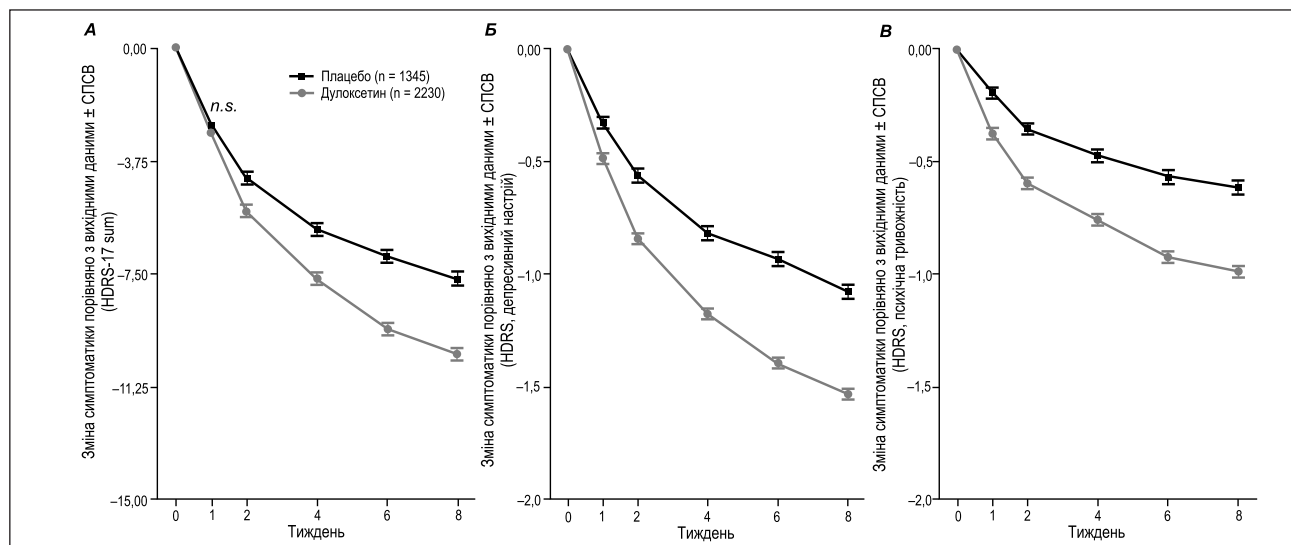


Рисунок 6. Щотижнева зміна середнього значення для HDRS-17 sum (А), депресивного настрою (Б) і психічної тривоги (В) для суб'єктів, які отримували дулоксетин і плацебо

Вихідний показник депресії за шкалою HDRS-17 sum становив 21,3 бала для обох груп. При лікуванні величина ефекту дулоксетину вже на 1-му тижні мала значну перевагу над плацебо за такими параметрами, як пригнічений настрій, почуття провини, схильність до суїциду, збудження і тривога (рис. 6).

При аналізі пацієнтів, які мали суїцидальні думки, було виявлено, що дія дулоксетину особливо виражена для осіб старше 25 років порівняно з особами 18–24 років (рис. 7).

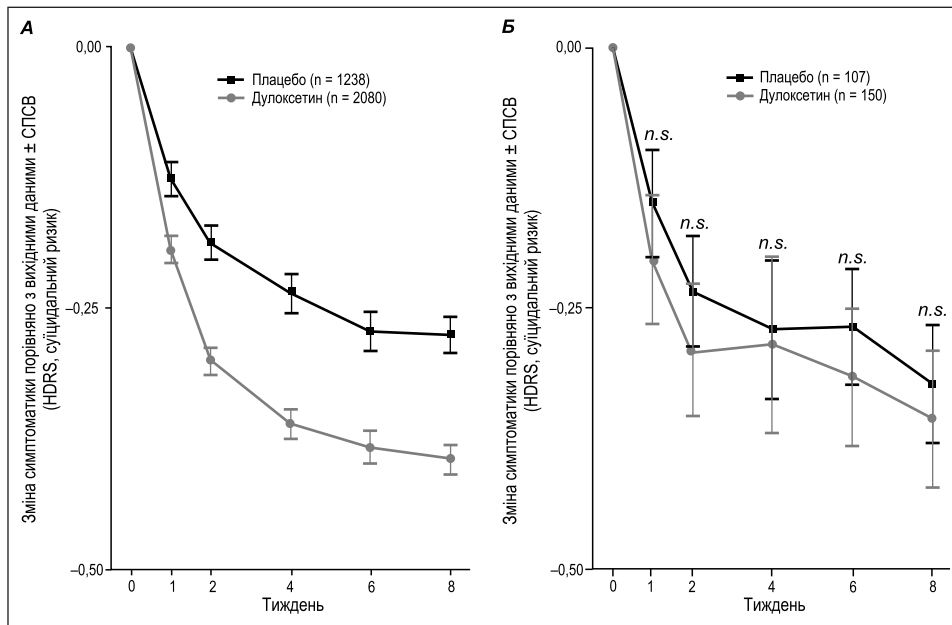


Рисунок 7. Щотижнева середня зміна суїцидального ризику для осіб, які отримували дулоксетин і плацебо, віком 25 років і старше (А) і віком 18–24 роки (Б)

Висновки

— Поширеність депресивних і тривожних розладів особливо велика у пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Це пояснюється спільністю патогенезу даних захворювань, в основі яких лежить дефіцит серотоніну і норадреналіну.

— Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії полягає в пригніченні зворотного захвату серотоніну і норадреналіну, у результаті чого підвищується серотонінергічна і норадренергічна нейротрансмісія в центральній нервовій системі. Завдяки підвищенню рівня серотоніну і норадреналіну в ЦНС також підвищується функціональна активність низхідної системи пригнічення болю і поріг больової чутливості, що забезпечує знеболювальну дію препарату.

— Для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю з уніполярною депресією або без неї, згідно з рекомендаціями NICE-2020, препаратом першої лінії є дулоксетин. Крім того, він є препаратом першої лінії терапії при лікуванні депресії у пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, тому що має низький кардіоваскулярний ризик.

— У рекомендаціях Німецького товариства неврологів дулоксетин поряд з прегабаліном, габапентином і амітриптиліном є препаратом першої лінії в лікуванні нейропатичного болю, депресії і генералізованого тривожного розладу.

— Дулоксетин включений в алгоритм лікування хронічного болю в нижній частині спини в рекомендаціях Американської колегії лікарів. У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту OARSI він розглядається як терапія першої лінії у пацієнтів з ОА колінного суглоба, з поширеним хронічним больовим синдромом і депресивними порушеннями.

— Дулоксетин більш ефективний порівняно з СІЗЗС для пацієнтів похилого віку, які мають депресію, особливо для тих, у кого виник перший депресивний

епізод, хто початково має більш високу тяжкість болю, вік ≥ 65 років.

— Результати численних досліджень демонструють ефективність і безпеку дулоксетину для лікування нейропатичного болю. Його застосування забезпечує зменшення болю, поліпшення функціональної і повсякденної активності, емоційного фону і якості життя.

— Ефективність дулоксетину при лікуванні великого депресивного розладу значно перевершує плацебо і порівнянна з ефективністю СІЗЗС.

Список літератури

1. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull. World Health Organ.* 2000. 4(78). 413-426.
2. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. *Arch. Gen. Psych.* 1994. 51. 8-19.
3. Katon W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011. 13(1). 7-23.
4. Ustin T., Sartorius N. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Washington, DC: US. Department of Health and Human Services, 1999.
5. Dhillon S., Scott L.J., Ploster G.L. Escitalopram: a review of its use in the management of anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2006. 20. 9. 763-790.
6. Fink P., Steen Hansen M., Sondergaard L. Somatoform disorders among first-time referrals to a neurology service. *Psychosomatics.* 2005. 6(46). 540-548.
7. Tsang A., Von Korff M., Lee S. et al. Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders. *J. Pain.* 2008. 9(10). 883-891.

8. Verma S., Gallagher R.H. Evaluating and treating co-morbid pain and depression. *Int. Rev. Psychiatry*. 2000. 12(2). 103-15.
9. Pappagallo M. *The neurological Basis of pain*. McGraw-Hill MPD, 2005. 527-44.
10. Fishbain D.A., Cutler R., Rossomoff H.L. et al. Chronic pain associated depression. A review. *Clin. J. Pain*. 1997. 13. 116-37.
11. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*. 2006. 10(4). 287-333.
12. Aguera L., Failde I., Cervilla J.A. et al. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care. *BMC Fam Pract*. 2010. 11. 17.
13. Asmundson G. Understanding the cooccurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress. Anxiety*. 2009. 26. 888-901.
14. Manchikanti L., Pampati V., Beyer C. Evaluation of psychological status in chronic low back pain: comparison with general population. *Pain Physician*. 2002. 5(2). 149-55.
15. McWilliams L., Cox B., Enns M. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain*. 2003. 106(1-2). 127-33.
16. NICE. 2014. Anxiety disorders. Quality standard [QS53]. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs53/chapter/Quality-statement-3-Pharmacological-treatment>
17. Barkin R.L. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am. J. Ther*. 2005. 12. 5. 431-438.
18. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs*. 1991. 42. 5. 730-748.
19. Pharmacological Treatment of Unipolar Depression. Approved by Drug and Therapeutics Committee: November 2020.
20. Goldstein D.G., Lu Y., Detke M.J. et al. Duloxetine in the treatment of depression. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2004. 24(4). 389-99.
21. Вознесенская Т.Г., Вейн А.М. Хроническая боль и депрессия. Психиатрия и психофармакология. 2000. 1. 4-7.
22. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001. 25. 871-880.
23. Wong D.T., Bymaster F.P. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants — potential for greater efficacy or just hype. *Progress in Drug Research*. 2002. 58. 169-222.
24. de Tommaso M., Sardaro M., Vecchio E. et al. Central sensitization phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach. *CNS Neurol Dis Drug Targets*. 2008. 7. 6. 524-535.
25. Инструкция по применению препарата дулоксетин. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1441>
26. Blazer D., Hughes D.C., George L.K. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist*. 1987. 27. 281-287.
27. Nelson J.C. Treatment of major depression, in *Geriatric Psycho-pharmacology*. Ed. by Nelson J.C. New York, Marcel Dekker, 1998. 61-97.
28. Bruce M.L., Seeman T.E., Merrill S.S. et al. The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am. J. Public Health*. 1994. 84. 1796-1799.
29. Hunziker M.E., Suehs B.T., Bettinger T.L. et al. Duloxetine hydrochloride: a new dualacting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin. Ther*. 2005. 27. 1126-43.
30. Perahia D.G., Pritchett Y.L., Kajdasz D.K. et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res*. 2008. 42. 22-34.
31. Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J. et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2002. 36. 106-32.
32. Nelson J.C., Lu Pritchett Y., Martynov O. et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2006. 8. 212-19.
33. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A. et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*. 2007. 164. 900-9.
34. Nelson J.C., Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H. et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. 13. 227-35.
35. Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H., Watkin J.G. et al. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr*. 2004. 4. 11.
36. Kuga A., Tsuji T., Hayashi S., Fujikoshi S., Tokuoaka H., Yoshikawa A., Escobar R., Tanaka K., Azekawa T. An observational study of duloxetine versus SSRI monotherapy in Japanese patients with major depressive disorder: subgroup analyses of treatment effectiveness for pain, depressive symptoms, and quality of life. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2017. 13. 2115-2124.
37. Schlereth T. Guideline «diagnosis and non-interventional therapy of neuropathic pain» of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurological Research and Practice*. 2020. 2. 16.
38. Kajdasz D. K. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup studies. *Clinical Therapeutics*. 2008. 29(suppl.). 2536-2546.
39. Lindner V., Deuschl G. Antidepressants and anticonvulsive agents. Practical utility profile in pain therapy. *Schmerz*. 2004. 18(1). 53-60.
40. Lunn M.P.T., Hughes R.A.C., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 1. 3. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
41. Enomoto H., Yasuda H., Nishiyori A. et al. Duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain in Japan: a randomized, double blind, noninferiority comparative study with pregabalin. *J. of Pain Research*. 2018. 11. 1857-1868.
42. Alev L., Fujikoshi S., Yoshikawa A. et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J. of Pain Research*. 2017. 10. 1723-1731.
43. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American

college of physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017. 166(7). 514-530.

44. Weng C., Xu J., Wang Q. et al. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020. 28(6). 721-734.

45. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. 49(3). 337-350.

46. Wang Z.Y., Shi S.Y., Li S.J. et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of ran-

domized controlled trials. *Pain Medicine*. 2015. 16(7). 1373-1385.

47. Uchio Y., Enomoto H., Alev L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *J. of Pain Research*. 2018. 11. 809-821.

48. Lisinski A., Hieronymus F., Näslund J., Nilsson S., Eriksson E. Item-based analysis of the effects of duloxetine in depression: a patient-level post hoc study. *Neuropsychopharmacology*. 2020. 45(3). 553-560.

UA-DULO-PUB-062022-011

Підготувала Т. Чистик ■

T. Chistyuk

Effective treatment of anxiety, depressive disorders and neuropathic pain: a new approach to the problem

Abstract. The prevalence of depressive disorders in the population of economically developed countries in Europe and the United States reaches 10 %, at least one episode of anxiety disorders is recorded in 12–27 % of the European population. In patients with neuropathic pain, anxiety, and depressive disorders are 2–3 times more common than in the general population. This is due to the presence of common mechanisms for the formation of chronic pain, depression, and anxiety, which are based on serotonin and noradrenaline deficiency. Duloxetine inhibits the reuptake of serotonin and noradrenaline, thereby increasing serotonergic and noradrenergic neurotransmission in the central nervous system. As a result, there is an increase in the functional activity of the descending pain suppression system and the threshold of pain sensi-

tivity, which provides an effective analgesic effect of the drug. Duloxetine is recommended by NICE-2020 as a first-line drug for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain with or without unipolar depression, as well as for elderly patients with depression with concomitant cardiovascular diseases. According to the recommendations of the German Neurological Society, duloxetine, along with pregabalin, gabapentin and amitriptyline, is a first-line drug in the treatment of neuropathic pain, depression, and generalized anxiety disorder. The efficacy and safety of duloxetine in the treatment of elderly patients with depression and pain, neuropathic pain and major depressive disorder have been proven in numerous randomized trials.

Keywords: depression; anxiety; neuropathic pain; duloxetine

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ **Хронічних нейроінфекцій**
- ✿ **Епілепсій**
- ✿ **Розсіяного склерозу**
- ✿ **Панічних атак і депресій**
- ✿ **Енцефалітів та енцефаломієлітів**
- ✿ **Невритів та невралгій**
- ✿ **Міастеній**
- ✿ **Імунодефіцитів**
- ✿ **Демієлінізуючих полінейропатій**
- ✿ **Аутистичного спектра у дітей**

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів^{1, 2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵



Препарат року 2017

 **acino**

UA-LEVI-IMI-042019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-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, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: № UA/11396/01/01, № UA/11396/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (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. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. Epilepsy Res. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J., et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

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

Мар'єнко Л.Б., Мар'єнко К.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Леветирацетам — сучасне рішення проблеми епілепсії в нейропедіатричній практиці

Резюме. Леветирацетам — протиепілептичний препарат, що має принципово інший механізм дії серед усіх препаратів цієї групи. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку. Таким чином, він впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів Ca^{2+} , частково гальмуючи потік Ca^{2+} через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює потоки через GABA- і гліцин-залежні канали, знижені цинком і β -карболінами. Завдяки цьому леветирацетам пригнічує надлишкову синхронізацію нейронів і реалізує протисудомний ефект. У нейропедіатричній практиці накопичені дані про те, що леветирацетам може призначатися як монотерапія для лікування вогнищевих нападів із переходом (або без нього) у двобічні тоніко-клонічні напади, а також як допоміжна терапія при міоклонічних нападах у пацієнтів із ювенільною міоклонічною та ідіопатичною генералізованою епілепсією. При цьому для леветирацетаму характерні швидке досягнення терапевтичного ефекту й хороша переносимість у дітей і підлітків, що доведено в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: леветирацетам; епілепсія; напади; діти

Згідно з концептуальним визначенням (2005), епілепсія — це розлад головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробиологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками цього стану [1]. Частота епілепсії в популяції досягає 0,5–0,8 %, а серед дітей — до 1 % [2]. У 85 % пацієнтів ця патологія дебютує в дитячому та підлітковому віці. Поширеність епілепсії серед дитячого та підліткового населення європейських країн становить від 2,8 до 9,2 на 1000, в Україні — 3,10 на 1000 дітей [3, 4].

Близько 30–40 % хворих не досягають ремісії й потребують призначення інших протиепілептичних препаратів (ПЕП). Ще в 10 % пацієнтів доводиться скасовувати застосування ефективного лікарського засобу через непереносимість побічних дій [5]. У зв'язку з цим особливо актуальним стає вибір ефективних та безпечних методів лікування, а також створення нових протиепілептичних препаратів, які до-

зволяють повністю виключити або значно знизити частоту нападів і підвищити якість життя пацієнтів. Серед них найбільший інтерес викликає протиепілептичний препарат леветирацетам. Він має широкий спектр терапевтичної дії: ефективний при генералізованих епілептичних нападах, застосовується у складі як комбінованого лікування, так і в монотерапії епілепсії [6]. При цьому має мінімальний ризик виникнення побічних ефектів, зручний у застосуванні, не вимагає частого моніторингу лабораторних показників крові й сечі [7].

Леветирацетам: унікальний механізм дії, фармакокінетика і фармакодинаміка препарату

Леветирацетам — похідне піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), один із нових і перспективних ПЕП із принципово іншим механізмом дії, відмінним від інших антиконвульсантів.

Леветирацетам був синтезований в 90-ті рр. ХХ ст. на основі пірацетаму (препарату ноотропного ряду) шляхом впровадження етилової групи в родину піролідонів. Із 1999 року він почав застосовуватися в США, із 2000 р. — у Європі, із 2008 р. — в Україні.

У дослідженні E.A. Lukanetz et al. (2002) [8] було встановлено, що леветирацетам має здатність селективно інгібувати кальцієві канали N-типу в гіпокампі. У роботі M. Nouyer et al. (1995) [9] доведено, що в центральній нервовій системі існують певні місця зв'язування препарату, які включають такі структури, як кора головного мозку, мозочок і гіпокамп. Леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку, за допомогою чого регулює викид нейротрансмітерів у синаптичну щілину, тим самим забезпечує зниження епілептичної активності нейронів.

Іншим механізмом дії леветирацетаму є модуляція ГАМКергічних і гліцинових рецепторів, які знижують збудливість нейронів, причому ГАМКергічна взаємодія є головним механізмом гальмування в мозку, що забезпечує лікувальний ефект багатьох ПЕП. Гальмівний ефект ГАМК і гліцину здійснюється значною мірою за рахунок активації припливу іонів хлору всередину нейрона, чим досягається ефект гальмівної гіперполяризації. У блокаді припливу хлоридів в ГАМКергічних і гліцинергічних рецепторах беруть участь цинк і R-карболіни. Леветирацетам є єдиним ПЕП, який протидіє блокуючому припливу іонів хлору, ефекту цинку і R-карболінів, тим самим відновлює приплив хлоридів через ГАМК- і гліцинові рецептори, що призводить до посилення гальмування в нейронах [2].

Крім активації гальмівних ефектів в мозку, леветирацетам блокує в культурі тканини епілептичні розряди, викликані бікукуліном і активацією NMDA-рецепторів, не впливаючи при цьому на нормальне проведення збудження [10]. Це може пояснювати хорошу переносимість препарату і відсутність істотних седативних ефектів при застосуванні терапевтичних доз. Надлишковий приплив іонів кальцію всередину клітини, що приводить до її надмірної імпульсної активності, є механізмом епілептичного збудження, а також спричиняє пластичне епілептогенне переродження нейронів і їх ексайтотоксичну загибель. Леветирацетам специфічно гальмує високовольтні кальцієві канали N- і частково P/Q-типу на відміну від інших ПЕП, що блокують T-канали. Ця дія леветирацетаму призводить до скорочення амплітуди і тривалості, що викликаються інтрацелюлярним припливом іонів кальцію, пароксизмальних деполяризаційних зрушень, характерних для епілептичних нейронів. A. Gorji et al. (2002) [11] показали вірогідне зниження пароксизмальних деполяризаційних зрушень і епілептичних спайкових розрядів нейронів під впливом леветирацетаму в культурі тканини ділянки CA1 гіпокампа, яке було обумовлене зниженням току в залежних від напруги калієвих каналів.

Також одним із механізмів епілептогенезу й виникнення некурабельної епілепсії є зміна генної експресії, що виникає за механізмом кіндлінгу в нейронах, що піддаються збудженню за допомогою епілептичної аферентації.

Дослідження сумарної спайкової епілептичної активності в культурі тканини високоепілептогенної гіпокампальної зони CA3 показали унікальну здатність леветирацетаму пригнічувати епілептичну синхронізацію нейронів, на відміну від інших ПЕП, що використовувалися в тих самих експериментах [12].

Серед фармакокінетичних особливостей леветирацетаму необхідно відзначити: високу біодоступність при пероральному застосуванні (більше 90 %) незалежно від часу прийому їжі; досягнення пікової концентрації вже через 1,3 години; незначне зв'язування з білками плазми крові (менше 10 %); лінійну фармакокінетику; відсутність стимулювання мікросомальних ферментів печінки; відсутність впливу на інші препарати, у тому числі ПЕП; елімінацію через нирки в незміненому вигляді (більше 66 %), а частково — через гідроліз до неактивного метаболіту (зниження дози рекомендоване при хронічних захворюваннях нирок); період напіввиведення близько 8 годин, що робить адекватним дворазовий прийом препарату [13].

Фармакокінетика леветирацетаму порівняно з ідеальним протиепілептичним засобом, а також очікувані зміни концентрації леветирацетаму в плазмі крові при його застосуванні в комплексній схемі лікування наведені в табл. 1 і 2.

Особливості фармакокінетики леветирацетаму в дітей

Особливості фармакокінетики леветирацетаму в неонатальному періоді були вивчені S. Merhar et al. (2011), які досліджували фармакокінетику препарату у 18 новонароджених з епілептичними нападами. Дози варіювали від 14,4 до 39,9 мг/кг. Були виявлені більш високий кліренс, більший об'єм розподілу та коротший період напіввиведення порівняно зі старшими дітьми та дорослими. Протягом 24 годин після введення не були виявлені зміни показників вітальних функцій і лабораторних даних. Тільки у кількох дітей відзначалася сонливість протягом доби після введення [14].

У дослідженні C. Sharpe (2012) фармакокінетика леветирацетаму оцінювалась у 18 доношених новонароджених, які отримували леветирацетам у дозі 20–40 мг/кг болюсно, а далі підтримувалася доза 5–10 мг/кг/добу. Було виявлено, що кліренс збільшується майже у 2 рази протягом 1-го тижня життя [15]. Аналогічні дані були отримані і T. Glauser et al. (2007), які вивчали фармакокінетику леветирацетаму в 13 дітей віком менше від 4 років (від 2 до 44 міс.) після перорального прийому препарату в дозі 20 мг/кг [16].

Залежність кліренсу леветирацетаму від віку вивчалася також M. Dahlin (2010). Було показано, що кліренс леветирацетаму в 1,7 раза більше в дітей, мо-

Таблиця 1. Очікувані зміни концентрації в плазмі крові при додаванні протиепілептичного препарату до існуючої схеми протиепілептичних препаратів (адаптовано з Patsalos (1994))

Доданий ПЕП	Існуючий ПЕП													
	PB	PHT	PRM	ESM	GBP	CBZ	CZP	VPA	CLB	VGB	LTG	TRM	TGB	LEV
PB	AI	↓↓/↑PHT	NCP	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
PHT	↑PB	AI	↓ESM PRM	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
PRM	NCP	↓↓/↑PHT	?AI	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
ESM	0	↑PHT	0	-	0	0	0	↓VPA	0	0	0	0	0	0
GBP	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CBZ	0	↓↓/↑PHT	↓PRM	↓ESM	0	AI	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
CZP	0	↓/↑PHT	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
VPA	↑PB	↓↓/↑PHT	↑PRM	↓/↑ESM	0	↑CBZ-E	0	-	0	0	↑LTG	0	0	0
CLB	↑PB	↓/↑PHT	↓PRM	0	0	↓CBZ	0	↑VPA	-	0	0	0	0	0
VGB	↓PB	↓PHT	↑PRM	0	0	0	0	0	0	-	0	?	?	0
LTG	0	0	0	0	0	↑CBZ-E	0	0	0	0	AI	?	?	0
TRM	0	↑PHT	0	0	0	0	0	↓VPA	0	?	?	-	?	0
TGB	0	0	0	?	0	0	0	↓VPA	0	?	?	?	?	0
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

Примітки: 0 — не передбачено; ↓ — нечасто спостерігається зниження концентрації; ↑ — часто спостерігається зниження концентрації; ↑↑ — часто спостерігається підвищення концентрації; ↓↓ — часто спостерігається підвищення концентрації; ? — взаємодія невідома або невивчена; AI — автоіндукція; CBZ-E — карбамазепін-епоксид; CZP — клоназепам; ESM — етосуксимід; GBR — габапентин; LEV — леветирацетам; LTG — ламотриджин; NCP — карбамазепін-епоксид; CZP — клоназепам; ESM — етосуксимід; GBR — габапентин; TGB — тіагабін; TRM — топірамат; VGB — вігабатрин; VPA — вальпроєва кислота.

лодших від 4 років, ніж у дітей віком понад 12 років. Крім того, у цьому ж дослідженні встановлено, що леветирацетам не впливає на кліренс ламотриджину, вальпроатів, топірамату і клоназепаму [17]. Автори дослідження дійшли висновку, що особливість фармакокінетики леветирацетаму в новонароджених і дітей раннього віку може вимагати більшої кратності прийому препарату протягом доби.

У дослідженні J. Sinha et al. (2021) [18] оцінювалася фармакокінетика леветирацетаму та окскарбазепіну при одночасному застосуванні з фермент-індукуючими ПЕП. Із цією метою всі пацієнти поділялися на дві групи: у першій призначалися тільки леветирацетам або окскарбазепін, у другій — леветирацетам та окскарбазепін із фермент-індукуючими протиепілептичними препаратами. Ефект лікарської взаємодії оцінювався як різниця в оцінках кліренсу між групами 1 і 2. Було встановлено, що супутні фермент-індукуючі протиепілептичні препарати додатково збільшують кліренс леветирацетаму залежно від віку: у 2 роки — на 20 %, у підлітковому віці — до 30 %. Тому цей факт слід враховувати при поліфармакотерапії.

Леветирацетам: доведена ефективність та безпека лікування епілепсії в дитячому віці

У лікуванні епілепсії ефективність та безпека леветирацетаму підтверджена в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях. Леветирацетам як монотерапія і як додатковий препарат знижує частоту нападів у дітей із нещодавніми або резистентними фокальними нападами, а також зменшує їх частку при ідіопатичній генералізованій епілепсії з міоклонічними і генералізованими судомними нападами [19].

M. Perry і M. Benatar (2007) провели аналіз 122 випадків застосування леветирацетаму в дітей віком менше від 4 років. За їх даними, ремісія була досягнута в 70 дітей (57 %). Тривалість ремісії не залежала від статі, віку пацієнта й типу епілептичних нападів. Єдиним значущим предиктором тривалості ремісії була доза леветирацетаму, при прийомі якої вдавалося досягнути ремісії. При дозі менше 30 мг/кг/добу середня тривалість ремісії становила 12,8 місяця, а при дозі більше 30 мг/кг/добу — 3 місяці. Побічні ефекти виникли в 34 % пацієнтів і в основному були представлені порушеннями поведінки [20].

Таблиця 2. Порівняння фармакокінетики леветирацетаму з ідеальними характеристиками протиепілептичного препарату

Параметр	Леветирацетам	Ідеальний ПЕП
Біодоступність	~ 100 %	100 %
Час досягнення стійкої концентрації	Швидко, < 48 год	Швидко
Ферментативна кінетика	Лінійна	Лінійна
Дозування	Двічі на день	Один або два рази на день
Зв'язування з білками	Мінімальне, < 10 %	Немає
Метаболізм	Немає метаболізму в печінці; мінімальний метаболізм у крові	Немає
Взаємодія з лікарськими засобами	Значні взаємодії невідомі	Немає
Титування дози	Легке; початкова доза = ефективна доза	Немає

Р. Krief (2008) навела результати ретроспективного одноцентрового дослідження ефективності леветирацетаму в дітей молодше 2 років, у якому взяли участь 28 пацієнтів віком від 2 тижнів до 22 місяців. Середня доза леветирацетаму була 39 мг/кг/добу при середній тривалості терапії 6,3 місяця. Значуще зниження частоти нападів було відзначено в 40 % пацієнтів, у 14 % випадків був досягнутий повний контроль над нападами. Терапія леветирацетамом добре переносилася, небажані явища у вигляді порушень поведінки виникли тільки у 2 хворих [21].

Дані високого класу доказовості про ефективність і переносимість додаткової терапії леветирацетамом у дітей із фокальними нападами віком від 1 місяця до 4 років були подані J. Pica-Garza et al. (2009, 2010). У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 116 пацієнтів була продемонстрована ефективність і безпека леветирацетаму в дозі 40–50 мг/кг/добу у 2 прийоми. Частка респондерів у групі леветирацетаму становила 43,1 % при зниженні частоти нападів в середньому на 43,6 % проти 19,6 і 7,1 % в групі плацебо відповідно. Найчастішими побічними ефектами були сонливість (13,3 % — у групі леветирацетаму; 1,8 % — у групі плацебо) та дратівливість (11,7 % — група леветирацетаму; 0 % — плацебо) [22].

У відкритій фазі цього дослідження брали участь 152 дитини, середній вік пацієнтів — $23,5 \pm 12,4$ міс. Пацієнти протягом 48 тижнів отримували леветирацетам у дозі від 20 до 80 мг/кг/добу, середня підтримуюча доза становила $56,1 \pm 16,2$ мг/кг/добу. Частка респондерів у цілому становила 53,8 % і не залежала від віку. У середньому частота нападів знизилася на 56 %. Хоча б одне небажане явище було зареєстровано в 94,1 % пацієнтів, але більша частина з них не була пов'язана з прийомом леветирацетаму: лихоманка (39,5 %) і інфекції верхніх дихальних шляхів (27,6 %). Найбільш частими небажаними явищами, що залучають нервову систему, були дратівливість (12,5 %) і сонливість (10,5 %). У більшості

випадків (77 %) побічні ефекти були легкими або помірно вираженими [23].

У рандомізованому контрольованому дослідженні N. Akter et al. (2018) порівнювалася ефективність та безпека монотерапії леветирацетамом із фенобарбіталом [24]. У дослідженні взяли участь 118 дітей віком 1–15 років із діагнозом епілепсії (ідіопатична фокальна, генералізована, фокальна з вторинною генералізацією), які були поділені на дві групи — прийому леветирацетаму ($n = 50$) та фенобарбіталу ($n = 68$). Усі вони спостерігалися протягом 12 місяців з інтервалом у 3 місяці для порівняння ремісії нападів і побічних ефектів леветирацетаму і фенобарбіталу.

За 3 місяці терапії 55,8 % дітей із групи леветирацетаму досягли 50–75 % ремісії нападів, тоді як у групі фенобарбіталу цей показник становив 44,2 %. Через 6 місяців 75–100 % ремісії нападів були зафіксовані у 57,4 % пацієнтів групи леветирацетаму порівняно з 42,6 % з групи фенобарбіталу, через 9 місяців — 55,9 та 44,1 % відповідно, через 12 місяців — поліпшення не спостерігалось.

Повідомлялося про поведінкові проблеми в 4 пацієнтів із групи фенобарбіталу без будь-яких ознак погіршення когнітивних функцій, тільки у 3 пацієнтів, які приймали леветирацетам, відзначали дратівливість, але жодна дитина з обох груп не припинила лікування через побічні ефекти.

Автори дослідження робили висновки, що монотерапія леветирацетамом більш ефективна та безпечна при контролі нападів при фокальній і генералізованій епілепсії порівняно з фенобарбіталом.

У ретроспективному аналізі двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, проведених M.E. Johnson (2021), вивчалася ефективність леветирацетаму й лакозаміду як додаткової терапії в дітей та підлітків (4–16 років) протягом 10 тижнів. Результати дослідження продемонстрували зниження частоти фокальних епілептичних нападів на 34 % у групі леветирацетаму та лакозаміду порівняно з плацебо [25].

Застосування леветирацетаму в неонатальному періоді

Дослідження ефективності та переносимості леветирацетаму в неонатальному періоді та ранньому дитячому віці демонструють його ефективність та безпеку. У невеликому дослідженні M. Shoemaker et al. (2007) застосування леветирацетаму в дітей віком від 2 днів до 3 місяців проходило з хорошим клінічним ефектом і відсутністю небажаних явищ. Препарат вводився через назогастральний зонд болюсно в дозі 60 мг/кг, підтримуюча доза становила 30 мг/кг/добу [26].

У дослідницькій роботі A. Furwentsches et al. (2010) повідомляють про досвід застосування леветирацетаму перорально в 6 новонароджених із неонатальними судами. У 5 з них судоми мали симптоматичний характер, і в 1 дитини очевидної причини нападів не виявили. Добова доза леветирацетаму варіювала від 10 до 50 мг/кг. У всіх 6 пацієнтів напади припинилися в терміні від прийому першої дози до 6 днів. У 5 пацієнтів тривав період ремісії до 3-го місяця прийому препарату, в 1 дитини з вродженою аномалією мозку розвинулася фармакорезистентна епілепсія. У жодному випадку не було серйозних небажаних явищ, і тільки в 1 дитини відзначений легкий седативний ефект [27].

У дослідженні O. Khan (2011) повідомляється про досвід застосування внутрішньовенних інфузій леветирацетаму у дозі 10–50 мг/кг у 22 новонароджених із нападами. У 19 випадках (86 %) купірування нападів відбулося в першу ж годину після введення. До кінця 3 діб судоми припинилися у всіх пацієнтів. Серйозних побічних ефектів не було. 19 дітей продовжили прийом леветирацетаму перорально. Автори роблять висновок, що леветирацетам може використовуватися в неонатальному періоді як для монотерапії, так і для додаткової терапії нападів [28].

У 2011 році G. Ramantani et al. опублікували дані про застосування леветирацетаму в 38 новонароджених з електрографічно верифікованими нападами й виключенням метаболічних причин для них. Пацієнти отримували першу дозу леветирацетаму 10 мг/кг в/в зі збільшенням до 30 мг/кг до 3-го дня і подальшим збільшенням дози до 45–60 мг/кг до кінця тижня. Якщо стан дитини дозволяв, то вона переводилася на пероральний прийом препарату. При цьому перехід із внутрішньовенного введення на пероральний прийом не відбивався на концентрації препарату в крові. Ефективність леветирацетаму виявилася значною: до кінця першого тижня терапії без нападів були 30 дітей, а до кінця четвертого тижня — 27 дітей. Серйозні небажані явища не виникали [29].

N. Abend (2011) повідомляє про застосування леветирацетаму при електрографічно підтверджених епілептичних нападах у 23 новонароджених. Ініціальна доза була представлена болюсним введенням препарату 10–20 мг/кг. Як навантажувальна, так і підтримуючі дози вводилися внутрішньовенно у вигляді розчину концентрацією 20 мг/мл протягом 15 хвилин. Початкова доза становила в середньому 16 ± 6 мг/кг при діапазоні від

5 до 22 мг/кг. Максимальна досягнута доза в середньому становила 45 ± 19 мг/кг/добу при діапазоні від 10 до 80 мг/кг/добу. Кардіопульмонарний моніторинг не виявив жодних значущих небажаних явищ, в жодному випадку не було нестерпних побічних явищ. Така терапія до кінця першої доби супроводжувалася зниженням частоти нападів більше ніж на 50 % у 8 пацієнтів (35 %), причому у 7 із них напади припинилися повністю. Ще у 4 дітей (17 %) ефект розвинувся протягом 24–72 годин після початку лікування і напади зникли у 2 із цих дітей. Таким чином, через 72 години від початку терапії леветирацетамом частка респондерів становила 52 %. До моменту виписки 17 з 21 пацієнта, що вижив, продовжували отримувати леветирацетам [30]. У цій роботі автори відзначили зручність застосування леветирацетаму в неонатальній практиці, оскільки не потрібно значних обсягів інфузії для введення препарату. Болюсне введення леветирацетаму може бути безпечним навіть у концентрації до 50 мг/мл [31].

У недавньому метааналізі літературних джерел, проведеному M.-Y. Qiao et al. (2021), з'ясовано, що при неонатальних нападах клінічна ефективність була однаковою для леветирацетаму і фенобарбіталу (який впродовж тривалого часу вважається препаратом першої лінії для новонароджених). Але вказані значно менша кількість побічних дій, включаючи гіпотензію і пригнічення дихання, та кращі результати розвитку нервової системи в пацієнтів, яким призначали леветирацетам [32].

Ефективність леветирацетаму при резистентних фокальних нападах

Результати досліджень показують, що леветирацетам ефективний та безпечний при застосуванні в пацієнтів із рефрактерною епілепсією.

У відкритому дослідженні, проведеному M.J. Moggell et al. (2003), взяли участь понад 300 пацієнтів дитячого віку [33]. Автори вивчали безпеку та переносимість леветирацетаму в монотерапії, а також ефективність препарату як додаткового лікування епілептичних нападів. За їх даними, 57,9 % пацієнтів, які отримували леветирацетам, відзначали зниження частоти фокальних нападів на 50 % і більше, 40,1 % пацієнтів відзначали скорочення частоти нападів щонайменше на 75 %, а 20 % пацієнтів продемонстрували повну редукцію нападів.

У багатоцентровому проспективному дослідженні ефективності леветирацетаму, результати якого опубліковані S. Grosso et al. (2005), брали участь 110 дітей із рефрактерною епілепсією, 21 із них був молодшим за 4 роки. До 7-го місяця дослідження у 39 % дітей частота нападів знизилася більше ніж на 50 %. Відзначалася добра переносимість терапії. Основними побічними ефектами були сонливість і дратівливість, які зустрічалися в 14 % пацієнтів, проте їх вираженість була незначною [34].

У ретроспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження D. Peake (2007) були включені 200 дітей у

віці від 3 місяців до 19 років із різними резистентними формами епілепсії. Доза леветирацетаму варіювала від 8 до 100 мг/кг/добу (середня доза — 39 мг/кг/добу). Позитивний ефект був досягнутий в 60 % випадків. Частка утримання на терапії через один рік становила 49 % (з урахуванням того, що дослідження включало тільки дітей із тяжкими резистентними формами епілепсії, даний показник дуже високий) [35].

S. Li et al. (2010) наводять результати додаткової терапії леветирацетамом резистентних форм епілепсії у 24 дітей, молодших від 4 років. Тривалість лікування в цьому дослідженні становила 40 тижнів, середня добова доза препарату — 38,85 мг/кг. Леветирацетам виявився ефективним у 58,3 % пацієнтів, досягнута повна ремісія у 20,8 % дітей. Побічні ефекти були зареєстровані в 37,5 % хворих, але в більшості випадків вони були незначними і зменшувалися з плином часу. Тільки у 2 дітей леветирацетам був скасований через непереносимість [36].

Більш численну серію спостережень подали Y. Hu et al. (2010). Під їх наглядом перебували 112 дітей віком до 4 років, які страждали від фармакорезистентної епілепсії. Ці хворі отримували додаткове лікування леветирацетамом в дозі 20–40 мг/кг/добу протягом не менше 6 місяців (середній період спостереження — 13 місяців). У результаті такої терапії у 43 (38,4 %) дітей частота нападів знизилася на 50 % і більше, а у 14 (12,5 %) дітей вони припинилися. Побічні ефекти, зареєстровані в цьому дослідженні, у більшості дітей були легкими, вираженість їх зменшувалася з часом при корекції дози, тільки в 3 випадках леветирацетам довелося відмінити через непереносимість [37].

Великий колектив авторів (Chhun S. et al., 2011) подав дані проспективного відкритого дослідження ефективності та безпеки леветирацетаму як додаткової терапії при педіатричних епілептичних синдромах. У дослідження були включені 102 дитини від 6 місяців до 15 років із фармакорезистентною формою епілепсії, включаючи синдроми Драве, Дуузе, Веста, Леннокса — Гасто. Частка респондерів становила 36 і 32 % на 3-му і 6-му місяцях терапії відповідно. Частота нападів у респондерів знижувалася на 66–79 %. Найкращий ефект був відзначений у дітей із феноменом електричного епілептичного статусу сну: частка респондерів становила 66,6 %, причому в половини з них була досягнута повна ремісія. Важливим позитивним фактом була відсутність агравації нападів навіть у пацієнтів з міоклонічно-астатичною епілепсією та синдромом Леннокса — Гасто [38].

Досить високу ефективність і хорошу переносимість додаткової терапії леветирацетамом при фармакорезистентних формах епілепсії в дітей раннього віку підтверджують M. Doumbia-Ouattara et al. (2012). За їх даними, із 42 дітей із резистентною епілепсією при включенні в терапію леветирацетаму в 10 пацієнтів (23,8 %) напади припинилися зовсім, у 16 осіб (38,1 %) їх частота знизилася більше ніж на 50 %. Автори особливо відзначають хорошу переносимість леветирацетаму в маленьких дітей [39].

Подібні дані щодо ефективності з акцентом на хорошій переносимості леветирацетаму як додаткової терапії при фармакорезистентній епілепсії саме в маленьких дітей подали Y. Lee et al. (2010). У їх дослідженні за участю 130 дітей із рефрактерними формами епілепсії терапія леветирацетамом у середній дозі 47 мг/кг/добу припинила напади у 28 (22 %) пацієнтів і знизила їх частоту більше ніж удвічі ще у 62 (48 %) пацієнтів. Найбільш частим побічним ефектом була дратівливість, яка відзначалася у 5 % пацієнтів. Серйозні небажані явища не виникали [40].

Слід зазначити, що при лікуванні дітей леветирацетамом легкі й помірні побічні явища у вигляді дратівливості та поведінкових розладів значно зменшуються при вживанні терапевтичної дози піридоксину, що було доведено під час рандомізованого інтервенційного дослідження A. Mahmoud et al. (2021). Автори вважають, що застосування піридоксину у відповідному до віку і ваги дозуванні може запобігти непотрібній зміні ефективного протиепілептичного препарату [41].

Леветирацетам: ефективність та безпека лікування ідіопатичної фокальної та генералізованої епілепсії в дитячому та підлітковому віці

У відкритому проспективному пілотному випробуванні Verrotti et al. (2009) була проведена оцінка ефективності та переносимості леветирацетаму в ініціальній монотерапії при ідіопатичній фокальній потиличній епілепсії дитинства з пізнім дебютом (форма Гасто). У дослідження були включені 12 пацієнтів із синдромом Гасто. Середній вік дебюту нападів варіював від 6,1 до 16,2 року (з максимумом в $10,54 \pm 2,77$ року). Лікування леветирацетамом починалося зі стартової дози 10 мг/кг/добу; терапевтична доза була досягнута після періоду титрування протягом 4 тижнів і становила 20,7–45,2 мг/кг/добу. Через 6 місяців лікування в 11 (91,6 %) із 12 пацієнтів спостерігалася ремісія, а в одного (8,3 %) зберігалися рідкісні поодинокі напади. При проведенні ЕЕГ нормальний результат був отриманий у 6 (54,5 %) дітей, у 2 результат не змінився (18,1 %) і у 4 (33,3 %) зберігалися спорадичні ЕЕГ-аномалії в потиличних відведеннях. Через 12 місяців терапії ремісія була досягнута у всіх випадках. У 4 пацієнтів (33,3 %) зберігалися незначно виражені зміни на ЕЕГ, тоді як у 8 (72,8 %) отримано нормальний результат. При обстеженні через 18 місяців лікування ремісія зберігалася у всіх пацієнтів, у 10 (83,3 %) відзначена повна нормалізація ЕЕГ. Результати дослідження показали високу ефективність і хорошу переносимість монотерапії леветирацетамом у дітей з ідіопатичною потиличною епілепсією.

Ефективність леветирацетаму в лікуванні практично всіх форм генетичних і генералізованих епілепсій показана в численних дослідженнях. Так, при генералізованих епілепсіях з міоклонічними нападами A. Labate et al. (2006) у 40 % пацієнтів зазначили зменшення частоти нападів на ≥ 50 % і у 43 % — повне припинення

нападів [42]. Група цього дослідження складалась із 35 хворих, з них 8 осіб з уперше діагностованою ювенільною міоклонічною епілепсією були на монотерапії леветирацетамом, 27 пацієнтам із резистентністю до інших ПЕП був додатково призначений леветирацетам; клінічні типи епілепсії в пацієнтів: юнацька міоклонічна епілепсія, тяжка міоклонічна епілепсія дитинства, синдром Леннокса — Гасто, епілепсія з міоклоніко-асатичними нападами, з міоклонічними абсансами, з доброякісною міоклонічною епілепсією дитинства [42].

Леветирацетам у лікуванні юнацької міоклонічної епілепсії

У дослідженні N. Sreschio et al. (2008) вивчався вплив леветирацетаму на інтеріктальну епілептиформну активність і фотопароксизмальну відповідь на ЕЕГ у хворих на юнацьку міоклонічну епілепсію (ЮМЕ) [43]. Були обстежені 48 пацієнтів, із них 10 з уперше встановленим діагнозом ЮМЕ. Середня доза леветирацетаму становила 2200 мг/добу, середній період спостереження — 19,3 місяця. До початку лікування міжпадна епілептиформна активність на ЕЕГ констатована у 91 % хворих, а фотопароксизмальна відповідь — у 35 %. На тлі терапії леветирацетамом повна нормалізація ЕЕГ мала місце в 56 % випадків, блокування або виражена редукція фотопароксизмальної реакції — у 76 %. У результаті дослідження було зроблено висновок про високу ефективність леветирацетаму в блокуванні або вираженому зменшенні інтеріктальних епілептиформних розрядів і фотопароксизмальної відповіді на ЕЕГ.

У роботі Sharpe et al. (2008) леветирацетам призначали 30 пацієнтам із ЮМЕ [44]. Середня тривалість терапії становила 27 місяців, доза леветирацетаму — 500–3000 мг/добу. У результаті монотерапії леветирацетамом у 24 (80 %) із 30 хворих була досягнута стійка медикаментозна ремісія і ще у 2 — істотне зниження частоти нападів. Побічне явище при прийомі леветирацетаму у вигляді порушення поведінки спостерігалось лише в одному випадку з 30.

Місце леветирацетаму у міжнародних рекомендаціях

Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE, 2017) рекомендує ініціальну монотерапію леветирацетамом при фокальних нападах, генералізованих тоніко-клонічних судомах та абсансах у дітей. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають монотерапію фокальних нападів з переходом у двобічні тоніко-клонічні напади й без них, додаткову терапію міоклонічних нападів при юнацькій міоклонічній епілепсії, а також лікування ізольованих генералізованих тоніко-клонічних нападів при ідіопатичній генералізованій епілепсії [43].

Висновки

1. Леветирацетам — протиепілептичний препарат, який має принципово інший механізм дії серед усіх препаратів цієї групи. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних

везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку. Таким чином він впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів Ca^{2+} , частково гальмуючи потік Ca^{2+} через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює потоки через GABA- і гліцин-залежні канали, знижені цинком і β -карболінами. Завдяки цьому леветирацетам пригнічує надлишкову синхронізацію нейронів і реалізує протисудомний ефект.

2. Особливості фармакокінетики леветирацетаму в неонатальному періоді характеризуються більш високим кліренсом, більшим об'ємом розподілу та коротшим періодом напіввиведення порівняно зі старшими дітьми та дорослими.

3. У лікуванні епілепсії ефективність та безпека леветирацетаму підтверджена в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях. Леветирацетам як монотерапія і додатковий препарат припиняє напади, знижує їх частоту в дітей із резистентними фокальними нападами, а також зменшує їх частку при ідіопатичній генералізованій епілепсії з міоклонічними і генералізованими судомними нападами, юнацькій міоклонічній епілепсії. Також у дослідженнях відзначається добра переносимість леветирацетаму в дітей, навіть у новонароджених. Серед побічних ефектів найбільш поширеними були сонливість та дратівливість. Їх можна зменшити шляхом додавання до протіепілептичної терапії піридоксину.

4. Міжнародна протиепілептична ліга (2017) рекомендує ініціальну монотерапію леветирацетамом при фокальних нападах, генералізованих тоніко-клонічних судомах та абсансах у дітей. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають монотерапію вогнищевих нападів з переходом у двобічні тоніко-клонічні судоми або без них, додаткову терапію міоклонічних нападів при юнацькій міоклонічній епілепсії, а також лікування ізольованих генералізованих тоніко-клонічних нападів при ідіопатичній генералізованій епілепсії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*. 2005. 46. 470–472.
2. Pellock J.M., Bourgeois Blaise F.D., Edwin Dodson W. et al. *Pediatric Epilepsy. Diagnosis and treatment, third edition*. NY: Demos, 2008. 895 p.
3. Хауззер В.А. *Описательная эпидемиология эпилепсии*. В кн.: *Современная эпилептология: проблемы и решения*. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2015. С. 33–104.
4. Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. *Стан неврологічної служби України у 2009 році*. *Новости медицины и фармации*. 2010. 10.
5. Marik P.E., Varon J. *The Management of Status Epilepticus*. *Chest*. 2004. 126. 582–591.

6. Lyseng-Williamson K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*. 2011. 25(10). 901-5.
7. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Профилактика осложнений и оценка безопасности антиэпилептической терапии у детей. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е.И. Гузева, А.Б. Гехт. М., 2015. 471-89.
8. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*. 2002. 43. 1. 9-18.
9. Noyer M., Gillard M., Matagne A. et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (UCB LO59) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1995. 286. 137-146.
10. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006. 45. 351-363.
11. Gorji A., Hohling J.M., Madeja M. et al. Effect of levetiracetam on epileptiform discharges in human neocortical slices. *Epilepsia*. 2002. 43. 12. 1480-1487.
12. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000. 85. 77-85.
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама в лечении эпилепсии. *НейроNEWS*. 2014. 7 (62).
14. Merhar S., Schibler K., Sherwin C., Meinzen-Derr J., Shi J., Balmakund T., Vinks A. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J. Pediatr.* 2011. 159(1). 152-154.
15. Sharpe C., Capparelli E., Mower A., Farrell M., Soldin S., Haas R. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of live. *Pediatric Research*. 2012. 72. 43-49.
16. Glauser T., Mitchell W., Weinstock A., Bebin M., Chen D., Coupez R., Stockis A., Lu Z. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007. 48(6). 1117-1122.
17. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr. Neurol.* 2010. 43(4). 231-235.
18. Sinha J., Karatza E., Gonzalez D. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine and levetiracetam during adjunctive antiepileptic therapy in children and adolescents. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021 Nov 23. doi: 10.1002/psp4.12750.
19. Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011. 71(4). 489-514.
20. Perry M., Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia*. 2007. 48(6). 1123-1127.
21. Krief P., Kan L., Maytal J. Efficacy of Levetiracetam in Children with Epilepsy Younger Than 2 Years of Age. *J. Child Neurol.* 2008. 23. 582-58.
22. Pica-Garza J., Nordli D., Rating D., Yang H., Schiemann-Delgado J., Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009. 50(5). 1141-1149.
23. Pica-Garza J., Schiemann-Delgado J., Yang H., Duncan B., Hadac J., Hunter S. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin. Ther.* 2010. 32(11). 1935-1950.
24. Akter N., Rahman M.M., Akhter S., Fatema K. A Randomized Controlled Trial of Phenobarbital and Levetiracetam in Childhood Epilepsy. *Mymensingh Med. J.* 2018 Oct. 27(4). 776-784. PMID: 30487494.
25. Johnson M.E., McClung C., Bozorg A. Analyses of seizure responses supportive of a novel trial design to assess efficacy of antiepileptic drugs in infants and young children with epilepsy: Post hoc analyses of pediatric levetiracetam and lacosamide trials. *Epilepsia Open*. 2021. 6(2). 359-368.
26. Shorvon S., Perucca E. *The Treatment of Epilepsy*. 2009. 559-574.
27. Furwentsches A., Bussmann C., Ramantani G. et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure*. 2010. 19. 185-189.
28. Khan O., Chang E., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr. Neurol.* 2011. 44(4). 265-269.
29. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011. 15(1). 1-7.
30. Abend N., Gutierrez-Colina A., Monk H., Dlugos D., Clancy R. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J. Child Neurol.* 2011. 26(4). 465-470.
31. Wheless J., Clarke D., Hovinga C. et al. Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study. *J. Child Neurol.* 2009. 24. 946-951.
32. Qiao M.Y., Cui H.T., Zhao L.Z., Miao J.K., Chen Q.X. Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2021 Nov 18. 12. 747745. doi: 10.3389/fneur.2021.747745. PMID: 34867732; PMCID: PMC8636327.
33. Morrell M.J., Leppik I., French J., Ferrendelli J., Han J., Magnus L. The KEEPER trial: Levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res.* 2003. 54. 153-61.
34. Grosso S., Franzoni E., Coppola G., Iannetti P., Verrotti A., Cordelli D., Marchiani V., Pascotto A., Spalice A., Acampora B., Morgese G., Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure*. 2005. 14(4). 248-53.
35. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J. et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure*. 2007. 16(2). 185-9.
36. Li S., Cao J., Xiao N., Cai F. Efficacy and safety of levetiracetam as an add-on therapy in children aged less than 4 years with refractory epilepsy. *J. Child Neurol.* 2010. 25(5). 609-613.
37. Hu Y., Liao J., Chen L., Huang T., Li B. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010. 12(4). 256-258.
38. Chhun S., Troude P., Villeneuve N., Soufflet C., Napuri S., Motte J., Pouplard F., Alberti C., Helfen S., Pons G., Dulac O., Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure*. 2011. 20(4). 320-325. DOI: 10.1016/j.seizure. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256770/
39. Dombia-Ouattara M. et al. Experience with levetiracetam in the treatment of childhood refractory epilepsy. *Arch. Pediatr.* 2012. 19(1). 3-8.

40. Lee Y., Kang H., Kim H., Lee J. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2010. 42(2). 86-92.

41. Mahmoud A., Tabassum S., Al Enazi S., Lubbad N., Al Waidei A., Al Otaibi A., Jad L., Benini R. Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine. A Randomized Double Blind Controlled Study. *Pediatr. Neurol.* 2021 Jun. 119. 15-21. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.010. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33823377.

42. Labate A., Colosimo E., Gambardella A., Leggio U., Ambrosio R., Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure.* 2006 Apr. 15(3). 214-8. doi: 10.1016/j.seizure.2005.12.004. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16420982.

43. Specchio N., Boero G., Michelucci R. et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2008. 49(4). 663-9.

44. Sharpe D.V., Patel A.D., Abou-Khalil B., Fenichel G.M. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2008. 17(1). 64-8.

45. Lagae L., Buysse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial. *Seizure.* 2005. 14. 6671.

UA-LEVI-PUB-022022-078

Отримано/Received 19.01.2022

Рецензовано/Revised 03.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2022 ■

Information about authors

L. Maryenko, MD, PhD, Professor at the Department of neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

K. Marienko, PhD, Associate Professor at the Department of neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.B. Maryenko, K.M. Marienko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Levetiracetam is a modern solution to the problem of epilepsy in neuropediatric practice

Abstract. Levetiracetam is an antiepileptic drug, which has a fundamentally different mechanism of action among all drugs in this group. In vitro studies have shown that levetiracetam binds to the synaptic vesicles glycoprotein 2A contained in the gray matter of the brain and spinal cord. Thus, it affects the intraneuronal concentration of Ca^{2+} ions, partially inhibiting the Ca^{2+} flow through N-type channels and reducing the release of calcium from intraneuronal depots. In addition, levetiracetam partially restores flow through GABA- and glycine-dependent channels reduced by zinc and β -carbolines. Due to this, levetiracetam inhibits exces-

sive neuronal synchronization and has an anticonvulsant effect. In neuropediatric practice, there is evidence that levetiracetam may be used as monotherapy to treat focal seizures with or without bilateral tonic-clonic seizures, as well as adjunctive therapy for myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic and idiopathic generalized epilepsy. At the same time, levetiracetam is characterized by rapid achievement of therapeutic effect and good tolerability in children and adolescents, as proven in many randomized clinical trials.

Keywords: levetiracetam; epilepsy; seizures; children

УДК 615.03:615.2:57.034

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.929>

Сіделковський О.Л.

Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Досвід застосування досягнень хрономедицини у комплексній реабілітації неврологічних хворих

Резюме. Жива матерія протягом мільйонів років існує в умовах ритмічних змін геофізичних параметрів навколишнього середовища, і кожна фізіологічна реакція, будь-яке біологічне явище має свою, властиву тільки йому унікальну періодичність. Порушення гармонії ритмічних процесів в організмі людини призводить до неузгодженості регуляторних фізіологічних механізмів і, як наслідок, до розладів його індивідуальних біоритмів. Біологічні ритми є найважливішими механізмами регуляції різних функцій організму, що забезпечують гомеостаз та адаптацію людини до зовнішнього середовища. Останнім часом інтерес до хрономедицини значно зріс через відкриття практичного застосування знань про біоритми та їх порушення (десинхроноз). Добові коливання характерні для роботи практично всіх органів і систем: серцево-судинної, дихальної, травної, видільної. Циркадіанні коливання роботи цих систем багато в чому визначаються станом вегетативної нервової системи й ендокринних залоз. Момент народження кожної людини визначає синхронізацію унікальних, індивідуальних біологічних ритмів. Індивідуальні біоритми збігаються з днем народження людини і перебувають під впливом сонячної активності, положення планет, Місяця, зірок та ін. Призначення ліків як з профілактичною, так і з лікувальною метою має здійснюватись в обов'язковому порядку з урахуванням біоритмів пацієнта. Хворобливі стани формують власні ритми, що негативно впливають на стан пацієнта.

Ключові слова: хрономедицина; реабілітація; десинхроноз; індивідуальні біоритми людини; фармакокінетика; біологічний годинник; циркадіанна система

Людина є створенням природи, і всі процеси, що відбуваються на нашій планеті, безсумнівно, впливають на її стан.

Доведено, що жива матерія протягом мільйонів років існує в умовах ритмічних змін геофізичних параметрів навколишнього середовища, і кожна фізіологічна реакція, будь-яке біологічне явище має свою, властиву тільки йому унікальну періодичність.

Порушення гармонії ритмічних процесів в організмі людини призводить до неузгодженості регуляторних фізіологічних механізмів і, як наслідок, до розладів його індивідуальних біоритмів. Біологічні ритми є найважливішими механізмами регуляції різних функцій організму, що забезпечують гомеостаз та адаптацію людини до зовнішнього середовища.

Точність, з якою кожен організм дотримується індивідуального, тільки йому властивого ритму, призвела до виникнення поняття «біологічний годинник». Біологічний годинник закладений в людині від народження, і сповільнити його хід неможливо.

Зазначимо, що інтерес до індивідуальних біоритмів людини виник ще на початку ХХ століття, але через відсутність на той час прикладної складової ця проблема не піднімалася вченими більш ніж пів століття, і лише 70-ті роки минулого століття можна дійсно назвати періодом відродження та бурхливого розвитку біоритмології як окремого наукового напрямку в медицині.

Останнім часом інтерес до хрономедицини значно зріс через відкриття практичного застосування знань

про біоритми та їх порушення (дисинхроноз). Підкреслимо, що у людини вивчено понад 900 процесів, які протікають у добовому біоритмі та становлять фізіологічну основу для раціональної організації режиму праці та відпочинку.

Водночас для ефективної життєдіяльності необхідна узгодженість всіх фізіологічних функцій організму у часі. Це завдання досягається завдяки синхронізації біоритмів, що є обов'язковою умовою існування організму загалом.

На підставі тривалості періоду біоритми поділяються:

- на високочастотні (періодичність менше ніж 30 хв);
- середньочастотні (від 30 хв до 5 діб);
- низькочастотні (більше 5 діб).

Під тривалістю біоритму розуміють тривалість одного повного циклу ритмічного коливання.

До високочастотних ритмів відносяться цикли дихання, біологічної активності головного мозку та серця, перистальтики шлунково-кишкового тракту та ін.

Середньочастотні ритми поділяються на ультрадіанні, циркадіанні, інфрадіанні. Ультрадіанні ритми мають період коливань від 30 хвилин до 20 годин. Циркадіанні (близькодобові) — період ритму становить від 20 до 28 годин. Інфрадіанні мають період коливань від 28 годин до 5 діб.

Низькочастотні біоритми поділяються:

- на тижневі (7 діб);
- місячні (28–32 дні);
- сезонні (коливання функцій протягом сезонів року);
- багаторічні ритми (з періодами 11 років, 22 роки, 60–80 років, 600–800 років і так далі).

Підкреслимо, що циркадіанна система — це основа, завдяки якій проявляється інтегративна діяльність і регулююча роль нейроендокринної системи, що здійснює точне і тонке пристосування організму до умов навколишнього середовища, що постійно змінюються.

Відомо, що добові коливання характерні для роботи практично всіх органів та систем: серцево-судинної, дихальної, травної, видільної. Циркадіанні коливання роботи цих систем багато в чому визначаються станом вегетативної нервової системи й ендокринних залоз.

Доведено, що в нічний час переважає тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, у денний — симпатичного. На ранок, за кілька годин до пробудження, активується гіпоталамо-гіпофізарна система за рахунок підвищення секреції рилізінг-гормонів, які справляють стимулюючу дію на передню частку гіпофіза.

У свою чергу, тропні гормони гіпофіза пробуджують функцію ендокринних залоз.

Доведено, що у нормі працездатність органів кровообігу в різний час доби є різною, знижуючись двічі на день: близько 13:00 та близько 21:00. У цей час

небажано виконувати великі фізичні навантаження, зазнавати впливу високих температур навколишнього повітря, наприклад засмагати.

Максимальний рівень гемоглобіну у крові спостерігається з 11:00 до 13:00, мінімальний — з 16:00 до 18:00. Найбільш високий рівень глюкози у крові припадає на 9:00–10:00, а найнижчий відзначається у вечірній і нічний час.

Після 12:00 проходить перший період денної активності. В цей період у кров із печінки надходить менше глюкози. Людина зазвичай відчуває втому. Відпочинок у цей період є найбільш ефективним.

Після 13:00 реакції організму сповільнюються. Це друга нижня точка у добовому циклі.

Після 14:00 самопочуття починає поліпшуватися.

Після 16:00 починається третій добовий фізіологічний підйом. У цей час можуть інтенсивно тренуватися спортсмени, оскільки організм відчуває потребу в рухах, але психічна активність поступово згасає.

Після 18:00 фізіологічно підвищується артеріальний тиск, а разом з ним — емоційне напруження.

Після 20:00 поліпшується психічна діяльність, покращується пам'ять. Це найліпший час для засвоєння нових знань.

Після 21:00 зі зростанням кількості лейкоцитів знижується температура тіла, організм готується до сну.

У нічний час знижуються м'язовий тонус, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень.

Між 2:00 та 4:00 значно погіршуються увага та пам'ять. У цей час зростає можливість появи помилок при виконанні точної роботи.

Встановлено, що кожен орган має час найбільшої та найменшої активності. Серце є найактивнішим з 13:00 до 15:00, шлунок — з 9:00 до 11:00, печінка — з 1:00 до 3:00, нирки — з 19:00 до 21:00.

Артеріальний тиск є найнижчим близько опівночі та у ранні ранкові години, а максимальним — з 16:00 до 20:00.

Відомо, що протягом доби у людини в певний час настає сонливість: о 9:00, 13:00 та 17:00. Ці дані використовують при лікуванні розладів сну.

Встановлено, що вночі чутливість до деяких ліків (судинні, онкологічні) значно збільшується.

Подібно до добових ритмів активності органів і систем відбуваються і сезонні коливання. Найбільшу активність фізіологічні процеси мають зазвичай у світлу та теплу пору року — влітку, найменшу — взимку.

Також відомий зв'язок між загостреннями хронічних захворювань (невралгії, епілепсія, маніакально-депресивний психоз, мігрень, неврози) і фазами Місяця.

Доведено, що проникність клітинних мембран чітко пов'язана з фазами Місяця. При повному місяці загострюються серцево-судинні захворювання, частішають напади аритмій, погіршується сон, організм болісно опирається будь-яким втручанням.

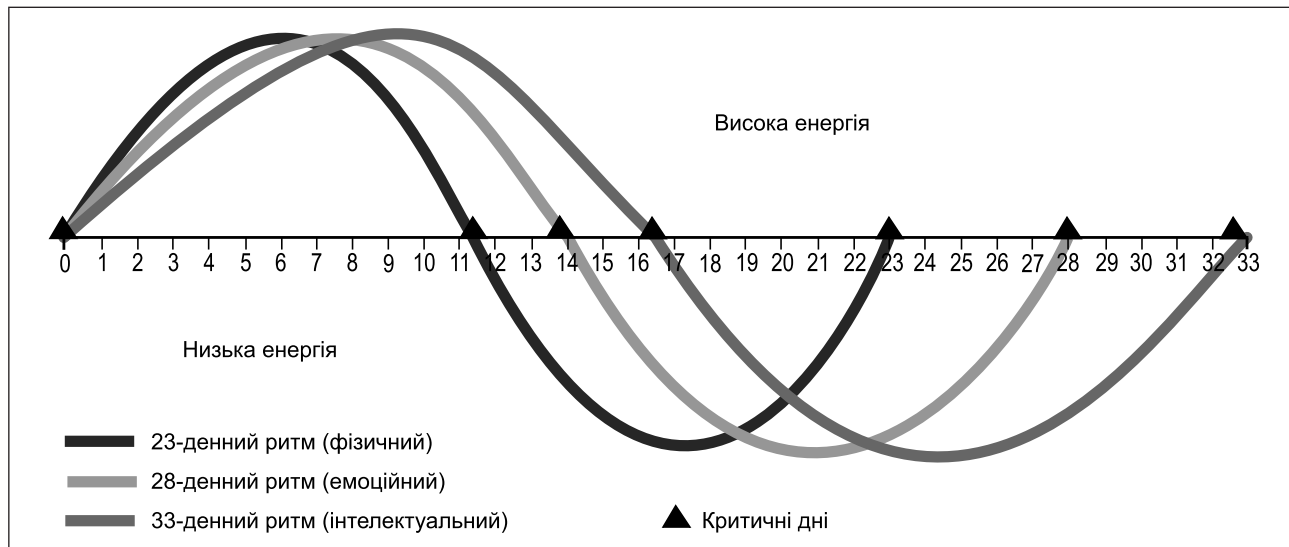


Рисунок 1. Індивідуальні біоритми людини

Значення та розрахунок індивідуальних біоритмів людини

Момент народження кожної людини визначає синхронізацію унікальних, індивідуальних біологічних ритмів.

Для індивідуума є характерними три біологічні ритми — фізичний (з періодом 23 дні), емоційний (з періодом 28 днів) та інтелектуальний (з періодом 33 дні).

Індивідуальні біоритми збігаються з днем народження людини і знаходяться під впливом сонячної активності, положення планет, Місяця, зірок та ін.

Біоритми розділені на дві фази: перша фаза — позитивний напівперіод, друга — негативний напівперіод. При перебуванні, наприклад, у позитивному напівперіоді фізичного біоритму відчувається приплив сил, значно підвищується активність і працездатність. А в критичні дні того ж циклу, коли крива розташована в зоні негативного напівперіоду, людина відчуває занепад сил, швидко втомлюється від, здавалося б, звичайних фізичних навантажень. Особливо небезпечно, коли збігаються критичні дні двох або, більше того, трьох ритмів.

Коректне обчислення індивідуальних біоритмів людини дозволяє точно розрахувати появу критичних днів, зменшивши тим самим ймовірність прийняття невірних рішень у повсякденному житті.

Слід зазначити, що призначення ліків як з профілактичною, так і з лікувальною метою має здійснюватись в обов'язковому порядку з урахуванням біоритмів пацієнта. Не повинно бути єдиних правил прийому ліків для всіх хворих.

Узгодження прийому медикаментів з індивідуальним біологічним годинником, як показує практика, є більш ефективним. Водночас хворобливі стани формують власні ритми, що негативно впливають на стан пацієнта.

Призначаючи будь-який лікарський засіб, лікар повинен враховувати два ритми: ритм самої хвороби, циклічність її загострень, і ритм сприйнятливості організму до цього препарату.

Зазначимо: якщо в пацієнта, який страждає від гіпертонічної хвороби, піки артеріального тиску переважають у вечірній час, то, відповідно, акцент у медикаментозній підтримці на тлі правильно підбраного антигіпертензивного курсу лікування повинен бути зроблений напередодні передбачуваного підвищення тиску, а не за схемою «тричі на день». Якщо ліки за біохімічними характеристиками схожі з речовиною, що виробляється самим організмом, то приймати їх найкраще під час найвишого природного синтезу. Це дозволить значно знизити дозу препарату і зменшити ризик виникнення толерантності.

Доведено, що хронофармакологічний підхід до лікування дозволяє зменшити добову та курсову дози препаратів, підвищити ефективність лікування та значно знизити побічні реакції. Наприклад, відомо, що при цукровому діабеті максимальна концентрація глюкози у крові досягається через 1–2 години після прийому їжі, у зв'язку з цим інсулін вводять за 30 хвилин до прийому їжі для забезпечення ефективності введеної дози препарату.

Протизапальні засоби призначаються в ранковий час (у мініфазу хворобливого процесу) у стандартній дозі, а у вечірні години (в акрофазу хворобливого процесу) дозу збільшують. Ризик виникнення побічних ефектів прийому аспірину значно зменшується, якщо приймати його у другій, а не в першій половині дня.

При стенокардії нітрогліцерин є більш ефективним вранці, ніж у другій половині дня, а найбільш виражений ефект від прийому сечогінних засобів спостерігається при прийомі їх о 10:00.

Бета-блокатори в основному знижують рівень артеріального тиску в денні години і не надто ефективні під час ранкових та нічних пробуджень.

Встановлено, що препарати групи блокаторів кальцієвих каналів залежно від часу доби по-різному впливають на ступінь зниження артеріального тиску. Одні краще працюють у денний час, інші — вночі. Те ж стосується і гіпотензивних засобів із групи АПФ-блокаторів.

Слід пам'ятати, що агрегація тромбоцитів підвищується переважно в ранкові години.

Прийом гліцеринтринітратів у хворих на стенокардію в ранковий час викликає збільшення прохідності великих коронарних артерій, сприяючи адаптації організму до фізичних навантажень. Прийом цих засобів у денний час не призводить до подібних ефектів.

Застосування нітратів при стабільній стенокардії відчутно знижує кількість денних епізодів за грудного болю, але не впливає на частоту таких нападів у нічний час.

Аналіз добового ритму вмісту в організмі гістаміну — найважливішого медіатора алергічних реакцій — показав, що найбільша його концентрація відзначається о 21:00–24:00. Цим пояснюється підвищена частота алергічних проявів саме у вечірній час. З цієї ж причини антигістамінні препарати рекомендуються приймати ввечері.

Встановлено, що гормональні препарати приймаються в той час, коли потреба в них організму є максимальною. Імітуючи природний ритм виділення кортикостероїдів, їх вводять о 7:00–8:00.

Зазначимо, що під час магнітних бур в'язкість крові зростає не лише в пацієнтів, які страждають від серцево-судинних розладів, а й як мінімум у 30 % абсолютно здорових осіб. Цей феномен розглядається вченими як адаптаційний фактор. У цей час активізується симпатoadреналова система, змінюється рівень артеріального тиску, змінюється венозний кровотік.

Зазначимо, що протягом останніх десяти років клінічна робота неврологічної служби клініки «Аксімед» обов'язково узгоджується з веденням локальних лікувальних протоколів з урахуванням основних принципів хрономедицини та персоніфікованих біоритмів пацієнтів. Такий підхід дозволив, наприклад, зменшити середньотерапевтичні дози рекомендованих лікарських засобів, які приймаються пацієнтами у таблетованій формі. Найчастіше це стосувалося хворих, які страждають від гіпертонічної хвороби.

У частки пацієнтів значною мірою вдалося нівелювати симптоми загострення судинної патології центральної нервової системи у весняно-осінній період шляхом зменшення гостроти клінічних проявів захворювання.

Таким чином, просвітницька робота лікарського персоналу клініки «Аксімед», спрямована на надання пацієнтам базових знань і навичок оптимального прийому медикаментозних засобів, погодженого з розрахунком індивідуальних біологічних ритмів та особливостей фармакокінетики лікарських препаратів, дозволила, з одного боку, знизити медикаментозне навантаження на організм пацієнта, а з іншого — зменшити гостроту клінічних проявів захворювання, поліпшивши тим самим якість життя хворого загалом.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Агаджанян Н.А. *Ритмы жизни и здоровье*. М.: Знание, 1975. 95 с.
2. Агаджанян Н.А. *Человек и биосфера. Медико-биологические аспекты*. М.: Знание, 1987. 96 с.
3. Адаменко Р.Я. *Применение витаминов в неврологии: методические рекомендации*. К., 2002. С. 22.
4. Адаменко Р.Я., Головченко Ю.И. *Влияние метеофакторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний*. Журн. практ. лікаря. 2003. № 5. С. 32–34.
5. Адаменко Р.Я., Головченко Ю.И. *Сон та здоров'я людини. Сімейна медицина*. 2004. № 1. С. 5–7.
6. Апрельев В. *Время. Стрелки часов и наше здоровье*. М.: АСТ; СПб.: Астрель СПб., 2006. 221 с.
7. *Биоритмы в жизни человека. Все о медицине*. 1997. № 27.
8. Адаменко Р.Я. *Биоритмы в нашей жизни*. К.: Знание, 1988.
9. Вейн А.М. *Лекции по неврологии неспецифических систем*. М., 2007. 112 с.
10. Евтушенко С.К. *Введение в кардионеврологию. Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. К., 2007. № 1. С. 88–99.
11. Евтушенко С.К. *Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста*. Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. 2015. № 115(12). С. 3–12.
12. *Протокол надання медичної допомоги хворим на вегетосудинну дистонію (наказ МОЗ України 17.08.2007 № 487)*.
13. Яхно Н.Н. и др. *Деменции: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
14. Сиделковский А.Л. *Неврология: атлас-справочник*. К.: Паблш Про, 2020. 856 с.
15. *Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей*. Под ред. А.А. Скоромца, А.В. Амелина. М.: Е-ното, 2019. 608 с. (серия «Фармакотерапия без ошибок»).

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 26.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2022 ■

Information about author

Aleksy Sidelkovskiy, PhD, neurologist, director of the Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine; e-mail: boss@aksimed.ua; https://orcid.org/0000-0002-4139-4478

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.L. Sidelkovskiy

Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Experience of application of chronomedicine achievements in comprehensive rehabilitation of neurological patients

Abstract. Living matter has existed for millions of years in the conditions of rhythmic changes in geophysical parameters of the environment, and each physiological reaction, any biological phenomenon has its own, unique periodicity. Violation of the harmony of rhythmic processes in the human body leads to inconsistencies in regulatory physiological mechanisms and, as a consequence, to disorders of individual biorhythms. Biological rhythms are the most important mechanisms of regulation of various body functions that ensure homeostasis and human adaptation to the environment. Recently, interest in chronomedicine has grown significantly due to the discovery of the practical application of knowledge about biorhythms and their disorders (desynchrony). Daily fluctuations are characteristic of almost all organs and systems: cardiovascular,

respiratory, digestive, excretory. Circadian fluctuations in the work of these systems are largely determined by the state of the autonomic nervous system and endocrine glands. The moment of birth of each person determines the synchronization of unique, individual biological rhythms. Individual biorhythms coincide with a person's birthday and are influenced by solar activity, the position of planets, the Moon, stars, and others. Prescribing drugs for both prophylactic and therapeutic purposes must be carried out taking into account the patient's biorhythms. Painful conditions form their own rhythms that negatively affect the patient's state.

Keywords: chronomedicine; rehabilitation; desynchrony; individual human biorhythms; pharmacokinetics; biological clocks; circadian system

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.925>

Dipak Chaulagain, Volodymyr Smolanka, Andriy Smolanka
Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Diagnosis and management of astrocytoma: a literature review

Abstract. *Astrocytoma is a form of a brain tumor that is rather prevalent. It originates in astrocytes, star-shaped cells that make up the “glue-like” or supporting tissue. Astrocytomas are classified by their nature and severity. According to the World Health Organization, there are I–IV grades of these tumours. Pilocytic astrocytoma, grade II astrocytoma, anaplastic astrocytoma, and glioblastoma multiforme are the most common types of astrocytoma. However, depending on the type, its clinical appearance and diagnosis may change. Similarly, surgical management differs depending on the type of astrocytoma. The current study aims to identify the basic characteristics of different forms of astrocytoma, better understand diagnosis and therapy, and search for publications in NCBI, PubMed, and Google Scholar databases. This article provides an overview of astrocytoma therapy based on its type; the findings greatly depend on different forms of astrocytoma, possibility to perform gross total resection, and lastly, the prognosis. Knowledge of astrocytoma types and manifestations may help in the surgical management of astrocytoma. We also presented a review of the literature on the types and diagnosis of astrocytoma and evaluated current surgical treatments and prognosis.*

Keywords: *astrocytoma; review; diagnosis; extent of resection; surgical management*

Introduction

According to Brain Tumour Charity (2018), astrocytoma is a tumour that develops from a type of brain cell called an astrocyte. Throughout the spinal cord and brain, there are nerve cells known as neurons that transmit messages to, within and from the brain. Surrounding the neurons are cells known as glial cells that support and protect the neurons by providing them with nutrients and oxygen and removing dead cells. An astrocyte secures and assists neurons which also help to pass information between neurons and it is also essential in processing the messages in brain.

Kabel et al. (2018) has stated that any tumour which emerges from brain's supportive or glial tissue is known as glioma. One type of glioma is known as astrocytoma. Astrocytomas are named after astrocytes, the star-shaped cells from which they grow. The accurate cause of astrocytoma is not known and it occurs more often in men than in women. Astrocytomas can develop both in adults and

children. The treatment methods used for astrocytomas are chemotherapy, surgery, radiation therapy or combination of treatments.

Moini and Piran (2020) have stated that the tumours which emerge from astrocytes are known as astrocytomas. The tumour may be malignant or benign and it is graded based on abnormal or normal cell qualities. The astrocytomas may exist anywhere in the central nervous system. The early symptoms of astrocytomas are seizures, headaches, memory loss and changes in behaviour. The treatments used for astrocytomas include radiation therapy, surgery, follow-up scan, survey and chemotherapy.

According to Kapoor and Gupta (2021), astrocytoma originates in astrocytes which are a type of glial star-shaped cells in the cerebrum. Astrocytoma is the most common glioma which generally affects the brain of a human being and sometimes also develops in the spinal cord. Glial tumours are the common cause of morbidity and mortality in both old

and young age people. One of the common brain tumours is astrocytoma.

Moini et al. (2021) has mentioned that the common form of glioma is astrocytoma. The most common symptoms of astrocytomas are headache due to increased intracranial pressure, loss of memory, seizures, changes in behaviour, head tilt, neck stiffness, incoordination, vomiting, nausea, visual problems and irritability. The treatment method for astrocytomas is a combination of radiation therapy, surgery, follow-up imaging, observation, ventricular shunting and chemotherapy.

Astrocytoma types

According to the research of Hirtz et al. (2020), there are four types of astrocytoma, from grade I to grade IV. Grade I tumour is known as pilocytic astrocytoma which is always benign and can be resected. Grade II tumours are diffuse astrocytomas, low-grade or infiltrative gliomas. They develop gradually that will acquire a much aggressive phenotype over time. Grade III tumours are anaplastic astrocytomas including oligoastrocytomas and oligodendrogliomas. Grade IV tumour, glioblastoma multiforme, is characterized by a rapidly developing phenotype with the presence of necrotic areas and vascular growth.

Bikowska-Opalach et al. (2014) have described diffuse astrocytomas as grade II astrocytomas which occur in young people though they also affect senior patients and children. They may develop in any part of the brain but are most typical for hemispheres of the cerebrum. The diffuse astrocytomas tend to develop into surrounding normal tissue of brain. Headaches, weakness in one part of the body and seizures are the earliest symptoms of brain tumour.

Grimm and Chamberlain (2016) have reported that anaplastic astrocytoma is a malignant, diffusely infiltrating primary brain tumour with a median onset of 41 years of age. Anaplastic astrocytoma is defined by histological features of increased cellularity, nuclear atypia, significant activity of proliferation as manifested in mitoses and lacking either necrosis or endothelial proliferation which are the two hallmarks of glioblastoma.

Singla and Gupta (2016) have described grade IV astrocytoma which is named glioblastoma multiforme. It is a malignant tumour which increasingly spreads to other brain parts. There are two types of grade IV astrocytoma, primary

and secondary. Primary astrocytoma is the most common and most aggressive whereas secondary astrocytoma is a low-grade tumour that develops into grade IV tumours.

In the research of Volovetz et al. (2019), it is stated that pilocytic astrocytoma is a type of astrocytoma with specific genetic, histological and clinical features. It is the most frequent primary brain tumour which affects mainly adolescents and children though it may also present in adulthood.

Table 1 shows the reviews of the types of astrocytoma.

Diagnosis of astrocytoma

Sukheeja et al. (2015) have stated in their research that the prognosis assessment by grading astrocytoma has been challenging activity for pathologists though surgical and radiological imaging approaches have improved significantly. This research has attempted to assess tumours intraoperatively for quick diagnosis. MIB-1 labelling index was used to study their proliferative activity. Intraoperative cytology is useful and accurate in consultation of intraoperation. MIB-1 labelling index was used as a adjunct in this research for grading in little biopsies.

In the work of Matyja et al. (2016), the prognosis and behaviour of pilocytic astrocytomas correlated with location and histology of tumours. Pilomyxoid astrocytoma is a classical pilocytic astrocytoma with greater invasive development and increased risk of dissemination and recurrences. Pilocytic astrocytomas have varied histology with biphasic architecture of loose, compact and microcystic fibrillary regions. The pilocytic astrocytoma diagnosis requires careful examination of histopathological, molecular and clinical characteristics to avoid misinterpretation of benign neoplastic lesions.

The main purpose of Xia et al. (2016) study was to recognize imaging features of pilocytic astrocytomas in ventricles of the cerebrum to help radiologists differentiate pilocytic astrocytomas and other brain tumours preoperatively. The radiological and clinical records were analysed. The radiological characteristics of extraventricular and intraventricular pilocytic astrocytomas were similar to typical ones including developed nodules within cysts.

Sanju et al. (2018) have mentioned in their research that brain tumours are heterogeneous neoplasms with annual incidence of 5 to 10 % per 100,000 population in India. The tumours classification is an art of pathology to differentiate

Table 1. Reviews of the types of astrocytoma

Author	Year	Astrocytoma type	Symptoms
Hirtz et al.	2020	Pilocytic, diffuse, anaplastic astrocytoma and glioblastoma	Useful to diagnose the disease severity
Bikowska-Opalach et al.	2014	Diffuse astrocytoma	Headaches, weakness in one part of the body and seizures
Grimm and Chamberlain	2016	Anaplastic astrocytoma	Loss of sensory, weakness, language disorder, visual impairment and gait disturbances
Singla and Gupta	2016	Glioblastoma multiforme	Primary brain tumours
Volovetz et al.	2019	Pilocytic astrocytoma	Occurs as cystic tumours on imaging

malignant and benign lesions on histological basis. This research reveals that histopathology is an essential component for grading and diagnosis in some cases. Immunohistochemistry plays an essential role in critical cases where grading and diagnosis are not feasible only on the basis of histology.

Kristensen et al. (2019) propose an integrated histomolecular method which allows for an accurate diagnosis of embryonal central nervous system tumours and diffuse gliomas. This study provides an update of several essential prognostic markers and diagnostic markers for state-of-the-art identification of primary central nervous system tumours. Immunohistochemistry is a useful tool for characterizing molecules of many brain tumours.

Tian et al. (2019) have described the two most common primary brain tumours in adults, anaplastic astrocytoma and glioblastoma. The differential diagnosis is essential for prognosis and treatment suggestions. The main aim of the study is to assess the discriminative ability of texture analysis using machine learning to differentiate glioblastoma and anaplastic astrocytoma. The texture characteristics were taken from contrast-enhanced magnetic resonance imaging using the LifeX package. The results of the research show that magnetic resonance imaging using linear discriminant analysis algorithm had promising ability to distinguish glioblastoma and anaplastic astrocytoma.

Alshoabi et al. (2021) provided a case report of diffuse astrocytoma and the diagnostic dilemma in an unusual phenotype. Diffuse astrocytoma is a glioma of infiltrating type which is difficult to diagnose even with histopathology. The results of histopathology confirmed the identification of diffuse astrocytoma; the patient died postoperatively.

Geramizadeh et al. (2021) presented a study on a simple panel of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) and P53 in differential diagnosis of low-grade astrocytoma and reactive gliosis. Reactive gliosis is a glial tissue response to various types of injury namely trauma, abscess, neoplastic or haemorrhage process of the brain. In certain situations, particularly when the biopsy of tissue is small, there may be difficulty to discriminate the reactive condition with low-grade diffuse astrocytoma by hematoxylin and eosin slides, so some molecular and immunohistochemical markers have been introduced for differential diagnosis. In this research, the authors evaluated P53 and IDH1 mutation by immunohistochemistry as a highly sensitive, easy and specific approach to distinguish reactive gliosis and low-grade astrocytoma. The combination of IDH1 and P53 as an immunohistochemical panel reveals 91% sensitivity and 96% specificity for differential diagnosis of low-grade astrocytoma and reactive gliosis. These two markers can be useful for differential diagnosis.

Table 2. Reviews of diagnosis of astrocytomas

Author	Year	Type of diagnosis	Results of diagnosis
Sukheeja et al.	2015	Histopathology and intraoperative cytology	Helps in providing accurate planning and diagnosis for better management of patients
Matyja et al.	2016	Histology diagnosis of pilocytic astrocytomas	Needs careful examination of histopathological, molecular and clinical characteristics to avoid misinterpretation of benign neoplastic lesions
Xia et al.	2016	Radiology and pathology	Diagnose pilocytic astrocytomas and developed nodules within cysts properly
Sanju et al.	2018	Histopathological diagnosis and immunohistochemistry	Essential for accurate subtyping, grading and diagnosis of tumours
Kristensen et al.	2019	Immunohistochemistry and molecular pathology	Provides effective and specific therapeutic methods for tumour patients
Tian et al.	2019	Differential diagnosis	Assess the discriminative ability of texture analysis using machine learning to differentiate glioblastoma and anaplastic astrocytoma
Alshoabi et al.	2021	Histopathology diagnosis	Confirms the diagnosis of diffuse astrocytoma; the patient died postoperatively
Geramizadeh et al.	2021	Immunohistochemistry diagnosis	Differential diagnosis of gliosis and gliomas using P53 and IDH1 to confirm the results of immunohistochemistry with molecular approaches
Madabushi et al.	2021	Immunohistochemistry diagnosis	Overcomes the diagnostic difficulties since accurate histologic diagnosis helps in predicting the clinical outcomes in different brain tumours
Mubarak and Naeem	2021	Histopathology diagnosis	Makes the diagnosis of pilocytic astrocytoma challenging

In the research of Madabushi et al. (2021), central nervous system tumours comprise 1 to 2 % of all tumours which pose diagnostic difficulties because various histogenesis of tumours reveals different overlap and differentiation in morphological characteristics. The results of the research show that astrocytomas in adults were most common followed by nerve sheath tumours, meningiomas, metastatic deposits, gliosarcomas and glioblastomas. Tumour grading was performed as per revised criteria of the World Health Organization (WHO). Immunohistochemistry results were studied in selective cases. This research highlights the immunohistochemistry utility as an adjunct in histologic diagnosis of brain tumours in critical cases.

Mubarak and Naeem (2021) reviewed five cases in patients with histopathological diagnosis of pilocytic astrocytoma. Pilocytic astrocytoma is a low-grade glial tumour which occurs commonly in paediatric population. It is rare in adults and usually has better prognosis. These tumours have various locations in the central nervous system including the fourth ventricle, cerebellum, optic chiasm, suprasellar area, brain stem and cerebral hemisphere in different patients. Pilocytic astrocytoma has a wide spectrum vast set of neuroradiological presentation. Besides its classical existence as low-grade glioma, a more typical presentation makes the diagnosis challenging.

Table 2 shows the reviews of diagnosis of astrocytomas.

Treatment of astrocytoma

Barker et al. (2014) describe survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma. Anaplastic astrocytomas make up 7 % of primary brain tumours in adults. This study assessed the association of patient-, treatment- and tumour-related factors with survival in astrocytoma. Medical records of patients with astrocytoma who underwent radiotherapy between 1987 and 2007 were reviewed. In this study, the classification of Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis correlated with survival.

Forst et al. (2014) have mentioned in their study that low-grade gliomas are a diverse group of primary brain tumours that emerge in healthy patients and have an indolent course with higher survival compared to high-grade gliomas. The treatments include surgery, observation, chemotherapy, radiation or combination method and the management depends on tumour location, molecular profile, histology and patient characteristics. This study reviews current strategies for low-grade gliomas such as radiotherapy, chemotherapy and surgery.

Pace et al. (2014) have stated that patients with brain tumour differ from other cancer populations due to complexity of supportive care requirements, disease course, short life expectancy and resulting need for a particular palliative method. This research proposed a pilot model of palliative care for brain tumour patients.

According to Walbert and Chasteen (2015), brain tumour diagnosis is a life-changing situation for families and patients. This study discusses screening tools specific for symptoms and validates global symptom assessments to recognize distressing symptoms. Fatigue, seizure, anxiety and

depression are common symptoms throughout the disease and must be managed properly.

Narita (2018) et al. proposed chemotherapy treatment for adults with diffuse astrocytoma. The chemoradiotherapy or chemotherapy efficiency in diffuse astrocytoma has been largely unknown until recently. However, a randomized controlled study revealed that addition of CCNU, vincristine and procarbazine chemotherapy to fractionated radiotherapy in patients with high-risk WHO grade II gliomas, including those with diffuse astrocytoma, has essential positive effect on overall and progression-free survival. Temozolomide efficiency in low-grade gliomas was reported and a randomized phase III study that compares fractionated radiotherapy alone or in combination with temozolomide in unresectable diffuse astrocytoma is ongoing presently.

The research of Wang and Li (2018) presents synthesis of the most recent evidence of surgery and its efficacy in the treatment of astrocytoma patients. The findings of this study provide useful reference for the complications and efficiency of surgery in astrocytoma patients to future researchers and clinicians.

According to Wahner et al. (2020), current guidelines suggest maximal safe resection followed by chemotherapy and radiotherapy for anaplastic astrocytoma patients. They have a limited life expectancy despite this multimodal treatment method. In this study, variables related to the overall survival were identified and a score was built to find the overall survival of anaplastic astrocytoma patients at primary diagnosis stage. Implementing molecular markers into the classification of the World Health Organization raised queries about the importance of clinical trials and grading revealed advantages of overall survival for combined radiochemotherapy.

Table 3 shows the reviews of the treatment types for astrocytoma.

Reviews on astrocytoma studies

Hervey-Jumper and Berger (2014) have stated that central nervous system tumour is a major cause of mortality and morbidity in the US. Outside of brain metastasis high- and low-grade gliomas are the most common intrinsic brain tumours. High-grade gliomas are aggressive with the vast majority of patients facing recurrence and a median survival of one to three years.

Xia et al. (2018) have mentioned in their research that resection is essential to conduct a pathological biopsy and to achieve intracranial pressure reduction in patients with low-grade gliomas. The main purpose of the study is to determine whether a greater extent of resection would improve the 5- and 10-year overall survival of these patients.

Patel et al. (2019) presented a study on the extent of surgical resection in lower-grade gliomas with differential impact based on molecular subtype. The diffuse low-grade gliomas are classified into molecular subtypes.

Wang et al. (2019) performed a systematic review on the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment. This study summarizes and reviews the history of surgical resection for glioblastoma.

Table 3. Reviews of the treatment types for astrocytoma

Author	Year	Treatment for astrocytoma	Advantage of treatment
Barker et al.	2014	Radiation therapy	Improves the survival in patients with glioblastoma (type of astrocytoma)
Forst et al.	2014	Radiotherapy, chemotherapy and surgery	Improves the quality of life of a patient and ability to tolerate ongoing chemotherapy
Pace et al.	2014	Palliative and supportive care	Protects patients dying from brain tumour and helps develop care for them particularly at this stage of disease
Walbert and Chasteen	2015	Palliative and supportive care	Improves the quality of life of patients, symptom burden and survival in glioma patients
Narita et al.	2018	Chemotherapy treatment	Increases effectiveness of astrocytoma treatment
Wang and Li	2018	Surgery treatment	Assesses the surgery efficacy for the treatment of astrocytoma patients
Wahner et al.	2020	Chemotherapy and radiotherapy	Effective in treating patients with diffuse gliomas and astrocytoma
Steidl et al.	2021	Radiochemotherapy	Increases maximum time to treatment failure in oligodendrogliomas

Table 4. Reviews of astrocytoma studies

Author	Year	Findings of the study
Hervey-Jumper and Berger	2014	Greater extent of resection in low-grade glioma patients not only improves survival but also helps control seizure
Xia et al.	2018	The relation between prognosis and extent of resection provide a basis for the development of evidence-based medicines in low-grade glioma patients
Patel et al.	2019	The extent of surgical resection influences overall survival in patients with IDH-mutant low-grade gliomas, especially in those with IDH mutant-noncodeleted low-grade glioma
Wang et al.	2019	Maximize the resection using developed techniques; focus on micro-environment of glioblastoma multiforme therapy remains challenging
Choi et al.	2020	Clinical trials using the adjuvant therapy for low-grade gliomas must be stratified by molecular subtype and extent of resection
Mao et al.	2020	Survival in gross total resection was greater compared to not attempted or unsuccessful gross total resection; therefore, several patients are motivated to undergo gross total resection to improve the cancer specific survival and overall survival
Laurent et al.	2020	Extent of resection is not related to increased risk of hospital-acquired conditions and patient safety indicators
Karschni et al.	2021	Categories is used as a factor of stratification for future clinical trials
Motomura et al.	2021	Extent of resection is not related to progressive free survival in patients with aggressive IDH-wild type of anaplastic and diffuse astrocytoma
Revilla-Pacheco et al.	2021	A weak correlation is found between the overall survival and extent of surgical resection with a reduced level of evidence

Choi et al. (2020) evaluated prognostic factors in adult low-grade gliomas according to the 2016 World Health Organization classification. Records of 153 patients diagnosed with WHO grade II low-grade glioma between 2003 and 2015 were reviewed retrospectively.

Laurent et al. (2020) carried out a retrospective analysis to assess the relationship between extent of resection and the occurrence of hospital-acquired conditions and patient safety indicators. The extent of resection is well established as correlating with overall survival in patients with glioblastoma.

The study of Mao et al. (2020) examines the relationship between survival results and surgical approaches in astrocytoma patients. People diagnosed with astrocytoma between 2004 and 2015 were identified using the Surveillance, Epidemiology and End Results database.

Karschnia et al. (2021) developed evidence-based expert recommendations on the types for extent of resection. Surgical resection is the standard of care in diffuse gliomas and more extensive tumour resection seems to be associated with favourable outcomes.

The main purpose of Motomura et al. (2021) study is to assess the impact of the extent of tumour resection on survival in patients with lower-grade gliomas who underwent awake brain mapping.

Revilla-Pacheco et al. (2021) proposed a systematic review and meta-analysis on extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme. Glioblastoma multiforme has an ominous prognosis with overall survival of 14 months. The extent of surgical resection is one of the factors associated with better prognosis.

Table 4 shows the reviews of studies conducted on astrocytoma.

Conclusions

With the present growth in the treatment of brain astrocytoma, it is debated highly whether the extent of resection influences the survival. The maximum extent of resection must be tried safely while reducing the surgically-induced neurological risk. Genetics is the upcoming sector for brain tumour therapies. Various treatment methods are used to cure astrocytoma. Thus, it can be summarized that astrocytoma can be managed with greater quality clinical trials prospectively.

References

- Guram K., Smith M., Ginader T., Bodeker K., Pelland D., Pennington E., Buatti J.M. Using smaller-than-standard radiation treatment margins does not change survival outcomes in patients with high-grade gliomas. *Pract. Radiat. Oncol.* 2019 Jan. 9(1). 16–23. doi: 10.1016/j.prro.2018.06.001.
- Kabel A.M., Modais K., Salim A., Ahmad R., Ahmad A., Alnuhari K.A. Astrocytoma: insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Cancer Research and Treatment.* 2018. 6(3). 70–73. doi: 10.12691/jcrt-6-3-2.
- Moini J., Piran P. *Functional and Clinical Neuroanatomy. A Guide for Health Care Professionals. Ch. 1: Histophysiology.* Elsevier, 2020. 1–49.
- Kapoor M., Gupta V. Astrocytoma. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021 Jan.
- Moini J., Avgeropoulos N.G., Samsam M. *Epidemiology of Brain and Spinal Tumours. Ch. 6: Astrocytoma.* Elsevier Private Limited, 2021.
- Hirtz A., Rech F., Dubois-Pot-Schneider H., Dumond H. Astrocytoma: a hormone-sensitive tumor? *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Nov 30. 21(23). 9114. doi: 10.3390/ijms21239114.
- Bikowska-Opalach B., Szlufik S., Grajkowska W., Jozwiak J. Pilocytic astrocytoma: a review of genetic and molecular factors, diagnostic and prognostic markers. *Histol. Histopathology.* 2014. 29(10). 1235–1248.
- Grimm S.A., Chamberlain M.C. Anaplastic astrocytoma. *CNS Oncol.* 2016 Jul. 5(3). 145–57. doi: 10.2217/cns-2016-0002.
- Singla C., Gupta S. Grade identification of astrocytoma using image processing: a literature review. *Proceedings of 10th INDIACom.* 2016. 8229.
- Tork C.A., Atkinson C. Oligodendroglioma. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021 Jan.
- Sukheeja D., Singhvi S., Rai N.N., Midya M. A comparative study of histopathology of astrocytomas with intraoperative cytology with special reference to MIB-1 labelling index. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015 Aug. 9(8). EC01–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12372.6281.
- Matyja E., Grajkowska W., Stępień K., Naganska E. Heterogeneity of histopathological presentation of pilocytic astrocytoma — diagnostic pitfalls. A review. *Folia Neuropathol.* 2016. 54(3). 197–211. doi: 10.5114/fn.2016.62530.
- Xia J., Yin B., Liu L., Lu Y., Geng D., Tian W. Imaging features of pilocytic astrocytoma in cerebral ventricles. *Clin. Neuroradiol.* 2016 Sep. 26(3). 341–6. doi: 10.1007/s00062-015-0370-6.
- Roskams T. The role of immunohistochemistry in diagnosis. *Clin. Liver Dis.* 2002 May. 6(2). 571–89, x. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00012-0.
- Kristensen B.W., Priesterbach-Ackley L.P., Petersen J.K., Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann. Oncol.* 2019 Aug 1. 30(8). 1265–1278. doi: 10.1093/annonc/mdz164.
- Tian Z., Chen C., Fan Y., Ou X., Wang J., Ma X., Xu J. Glioblastoma and anaplastic astrocytoma: differentiation using MRI texture analysis. *Front. Oncol.* 2019. 9. 876. doi: 10.3389/fonc.2019.00876.
- Alshoabi S.A., Alareqi A.A., Omer A.M., Suliman A.G., Daqqaq T.S. Diffuse astrocytoma and the diagnostic dilemma of an unusual phenotype: a case report. *Radiol. Case Rep.* 2020 Dec 3. 16(2). 319–326. doi: 10.1016/j.radr.2020.11.023.
- Mubarak F., Naeem A. Imaging and histopathological features of pilocytic astrocytoma involving various locations of central nervous system: series of multiple cases. *Journal of Neurophysiology and Neurological Disorders.* 2021. 9. 1–7.
- Barker C.A., Chang M., Beal K., Chan T.A. Survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma. *Radiol. Oncol.* 2014 Nov 5. 48(4). 381–6. doi: 10.2478/raon-2014-0019.
- Forst D.A., Nahed B.V., Loeffler J.S., Batchelor T.T. Low-grade gliomas. *Oncologist.* 2014 Apr. 19(4). 403–13. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0345.
- Pace A., Villani V., Benincasa D., Di Pasquale A., Carapella C.M., Pompili A. P18.07: palliative sedation for brain tumor patients at the end of life. *Neuro Oncol.* 2014 Sep. 16(Suppl. 2). ii1-ii112. doi: 10.1093/neuonc/nou174.431.
- Walbert T., Chasteen K. Palliative and supportive care for glioma patients. *Cancer Treat. Res.* 2015. 163. 171–84. doi: 10.1007/978-3-319-12048-5_11.

23. Narita Y., Chernov M.F., Muragaki Y., Kesari S., McCutcheon I.E. Chemotherapy of diffuse astrocytoma (WHO grade II) in adults. *Intracranial gliomas. Part II: Adjuvant therapy. Programming Neurology Surgery*. 2018. 31. 145-151. doi: 10.1159/000467375.
24. Wang G.W., Li B.M. Efficacy of surgery for the treatment of astrocytoma: a protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 5. 99(23). e20485. doi: 10.1097/MD.00000000000020485.
25. Wahner H.C.W., Träger M., Bender K. et al. Predicting survival in anaplastic astrocytoma patients in a single-center cohort of 108 patients. *Radiat. Oncol*. 2020. 15. 282. doi: 10.1186/s13014-020-01728-8.
26. Steidl E., Filipski K., Zeiner P.S., Wagner M., Fokas E., Forster M.T., Ronellenfitsch M.W., Divé I., Steinbach J.P., Harter P.N., Bähr O. A 25-year retrospective, single center analysis of 343 WHO grade II/III glioma patients: implications for grading and temozolomide therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2021 Aug. 147(8). 2373-2383. doi: 10.1007/s00432-021-03511-y.
27. Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2014 Apr. 16(4). 284. doi: 10.1007/s11940-014-0284-7.
28. Xia L., Fang C., Chen G., Sun C. Relationship between the extent of resection and the survival of patients with low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Jan 6. 18(1). 48. doi: 10.1186/s12885-017-3909-x.
29. Patel S.H., Bansal A.G., Young E.B., Batchala P.P., Patrie J.T., Lopes M.B., Jain R., Fadul C.E., Schiff D. Extent of surgical resection in lower-grade gliomas: differential impact based on molecular subtype. *AJNR*. 2019 Jul. 40(7). 1149-1155. doi: 10.3174/ajnr.A6102.
30. Wang L., Liang B., Li Y.I. et al. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment — a systematic review. *Chin. Neurosurg. J*. 2019. 5. 2. doi: 10.1186/s41016-018-0150-7.
31. Choi J., Kim S.H., Ahn S.S. et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Sci. Rep*. 2020. 10. 2086. doi: 10.1038/s41598-020-59089-x.
32. Laurent D., Freedman R., Cope L., Sacks P., Abbatematteo J., Kubilis P., Bova F., Rahman M. Impact of extent of resection on incidence of postoperative complications in patients with glioblastoma. *Neurosurgery*. 2020 May 1. 86(5). 625-630. doi: 10.1093/neuros/nyz313.
33. Mao H., Li X., Mao W. Advantages of gross total resection in patients with astrocytoma: a population-based study. *Oncol. Lett*. 2020 Jun. 19(6). 3761-3774. doi: 10.3892/ol.2020.11514.
34. Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M., Cahill D.P., Bello L., Narita Y., Berger M.S., Weller M., Tonn J.C. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur. J. Cancer*. 2021 May. 149. 23-33. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.002.
35. Motomura K., Chalise L., Ohka F., Aoki K., Tanahashi K., Hirano M., Nishikawa T., Yamaguchi J., Shimizu H., Wakabayashi ., Saito R. Impact of the extent of resection on the survival of patients with grade II and III gliomas using awake brain mapping. *J. Neurooncol*. 2021 Jun. 153(2). 361-372. doi: 10.1007/s11060-021-03776-w.
36. Revilla-Pacheco F., Rodriguez-Salgado P., Barrera-Ramirez M., Morales-Ruiz M.P., Loyo-Varela M., Rubalcava-Ortega J., Herrada-Pineda T. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 25. 100(25). e26432. doi: 10.1097/MD.00000000000026432.

Received 04.01.2022

Revised 17.01.2022

Accepted 25.01.2022

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding. No funding sources.

Ethical approval. Not required.

Authors' contribution: Dipak Chaulagain — concept, design, literature search, data analysis, statistical analysis, editing the manuscript; Volodymyr Smolanka — concept, design, review of the manuscript; Andriy Smolanka — concept, design, editing the manuscript.

Діпак Чаулагайн, Смоланка В., Смоланка А.

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Діагностика і лікування астроцитом: огляд літератури

Резюме. Астроцитом є досить поширеною формою пухлини головного мозку. Вона розвивається з астроцитів — зіркоподібних клітин, що утворюють «клейоподібну» або підтримуючу тканину. Астроцитоми класифікують за характером і тяжкістю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, виділяють I–IV ступені цих пухлин. Пілоцитарна астроцитом, астроцитом II ступеня, анапластична астроцитом і мультиформна гліобластома є найпоширенішими видами астроцитом. Однак залежно від виду клінічні прояви і діагноз можуть змінюватися. Хірургічне лікування теж відрізняється залежно від типу астроцитом. Мета цього дослідження: визначити основні характеристики різ-

них форм астроцитом, краще зрозуміти діагностику і терапію, а також провести пошук публікацій у базах даних NCBI, PubMed та Google Scholar. У статті наведено огляд лікування астроцитом на основі її типу; результати значною мірою залежать від різних форм астроцитом, можливості виконати тотальну резекцію і, нарешті, прогнозу. Знання типів астроцитом і проявів може допомогти при хірургічному лікуванні. Ми також представили огляд літератури щодо типів і діагностики астроцитом та оцінили існуючі хірургічні методи лікування та прогнозу.

Ключові слова: астроцитом; огляд; діагностика; обсяг резекції; хірургічне лікування

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.1.2022.928>

Abdallahman Nassar, Volodymyr Smolanka

Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Update on sphenoid wing meningiomas

Abstract. Meningiomas are the most common non-glioma intracranial tumors in adults, which account for 14–19 % of all primary intracranial tumors and occur most commonly in females. They are the most common tumors of the sphenoid wing, and constitute 15–20 % of all intracranial meningiomas, representing the third most common group of intracranial meningiomas. Most sphenoid wing meningiomas are relatively easy to remove; however, they are sometimes a challenge, due to their invasion of the cavernous sinus, the bone and, especially, to their close relationship to main arteries and cranial nerves. In these cases, total excision is extremely difficult, resulting in high morbidity and a high rate of re-growth or recurrence. Here, we review current concepts of diagnosis, treatment, and follow-up with clinical decision-making informed by multimodal imaging and molecular biology.

Keywords: sphenoid wing meningioma; surgical treatment; molecular study; stereotactic radiotherapy

Definition

Meningiomas of the skull base constitute 40 % of all intracranial meningiomas. Of these, about one-half occur in the sphenoid wing. Anatomically, the sphenoid wing meningioma (SWM) refers to tumors that originate in any part of the bony crest formed by wings (lesser and greater) of the sphenoid bone; it is the boundary between the anterior and middle cranial floor. The lesser wing constitutes its internal two-thirds and the most complex area, while the greater wing forms its external third [5–7].

Molecular biology and clinicopathologic features

Meningiomas were among the first tumors analyzed for genetic abnormalities. Neurofibromatosis type 2 is the most well-known familial syndrome, which is caused by the germline mutation of the gene on 22q12.2. Over 50 % of individuals in this syndrome manifests at least one meningioma in their lifetime, with a mean age of 30 years. Most of the meningiomas in NF2 disorder background present a fibrous or transitional phenotype and are generally more aggressive than sporadic tumors. Losses on 1p and 14q are the next most common muta-

tion after LOH 22q, and these aberrations are independently correlated with increased tumor grade and recurrence rate [8–10].

Recently, several seminal studies evaluating the genomics of meningiomas have rapidly changed the understanding of the disease. One of the landmark early study by Clark et al. identified a series of mutations in non-NF2-mutated meningiomas, namely, tumor necrosis factor, receptor-associated factor 7 (TRAF7), Kruppel-like factor 4, AKT1, Smoothed (SMO), and PIK3CA. An advantage of this study is the understanding of these single genetic changes on a broad scale and their implications on the clinical behavior and progression of meningiomas [11].

The difference in the embryonic origins of the meninges according to site is associated with the histology, location, and recurrent mutations of meningiomas. Meninges of the skull base originate from mesoderm whereas meninges of the convexity originate from the neural crest. Meningothelial variants are more frequently found in the skull base with 15–25% frequency of gene TRAF7, with early tumor recurrence prognosis; whereas fibrous meningiomas mainly develop in the convexity. Moreover, genetic alterations of the NF2 gene are preferentially found in the

convexity, and most other genetic alterations except NF2 are mainly found in skull base tumors. The tumor site may also be related to the histologic grade, as the proportion of grade II and III tumors are much higher at the convexity than at the skull base, where grade I is more common at the skull base [9].

Other study found that oncogenic of SMO and AKT1 mutations are likely to be high yield in both WHO grade I and II of anterior skull base and noted that patients with AKT1-mutated meningiomas presented at a younger age of 45.0 ± 8.5 years, where SMO mutations presented with older age and larger tumor [12].

Classification of SWM and diagnosis

In 1938, Cushing and Eisenhardt classified SWMs into two main varieties: en plaque and globoid.

En plaque meningiomas

Also known as speno-orbital meningiomas or hyperostotic meningiomas, it is referred to as tumors with carpet-like dural growth, which are associated with a reactive hyperostosis [13, 14]. Sphenoid wing hyperostosis has been reported in as many as 42 % of all meningiomas in this area and should be differentiated with fibrous dysplasia, osteoma, osteoblastic metastasis [14–17]. The primary clinical manifestations of these lesions are proptosis and oculomotor deficits [13]. Hyperostosis in meningiomas was initially described by Brissaud and Lereboullet in 1903 [18]. The difference in theories regarding the cause of hyperostosis includes vascular disturbances, irritation of bone without actual invasion, previous trauma, bone

production by tumor cells, or osteoblastic stimulation of normal bone. Currently, the most widely accepted theory is bone invasion by tumor [4, 18].

Globoid meningiomas

They are classified into three groups: 1) inner, or clinoidal, 2) middle or alar, and 3) lateral, outer, or pterional.

Middle meningiomas have radiologic characteristics similar to lateral meningiomas and surgical resection and clinical results of both types are almost identical. For this reason, some authors suggest that globoid meningiomas of the sphenoid wing can be classified into only two groups: deep, inner, or clinoidal and lateral, outer, or pterional, discharging the middle or alar variety [19].

Based on intraoperative anatomical observations, O. Al-Mefty classified three subgroups of clinoidal meningiomas (CM): group I, lower CM, no arachnoidal dissection plane between the internal carotid artery (ICA) and tumor; group II, distal or lateral CM, an arachnoidal membrane of the carotid cistern separates the tumor from the adventitia making dissection possible; group III, CM that originates in the optic foramen, the arachnoidal membrane is present between the ICA and the tumor but may be absent between the optic nerve and the tumor. Meningiomas are characterized by severe visual loss with optic atrophy on one side [5].

There is a third and debatable variety of SWMs. These are tumors that grow within the diploë without an epidural, or subcutaneous component and are referred to as intraosseous or intradiploic meningiomas [4, 14]. The origin of these tumors in the skull base is controversial. Arachnoid cells have been described, following the vessels and nerves in bone fo-

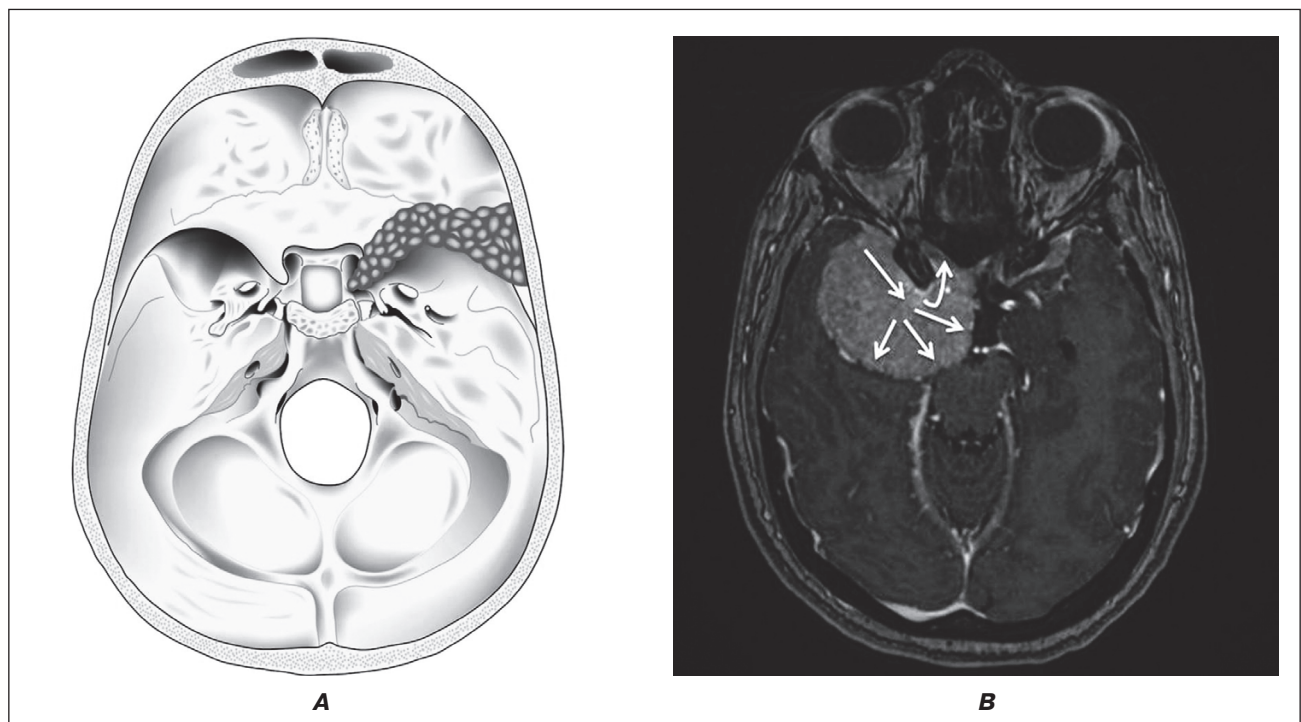


Figure 1. A – en plaque. Hyperostosis is the main finding, which is especially located on the sphenoid ridge and the orbital roof. B – T1-enhancing image. The large lesion along the right side represents the possible extensions of sphenoid wing meningioma as it might grow (arrows)

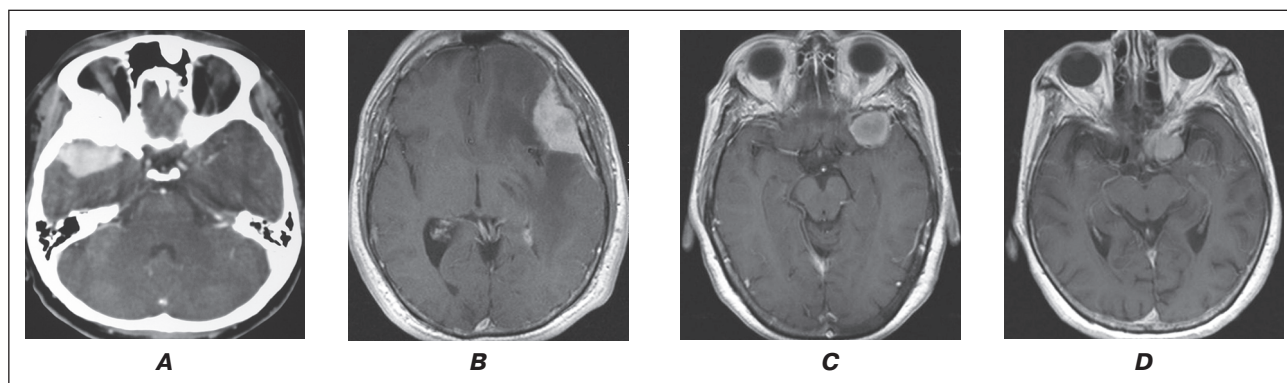


Figure 2. Radiologic findings: A — contrast-enhanced computed tomography, axial view of a right en plaque meningioma. The hyperostosis on the entire sphenoid ridge associated with a small dural component. A contrast-enhanced, T1-weighted axial magnetic resonance imaging of three left globoid sphenoid wing meningiomas: B — pterional, C — alar, D — clinoidal [21]

ramina or trapped within the sutures. However, some authors [20] doubt the existence of these tumors, proposing that they are really a variety of en plaque meningiomas.

Symptoms

The SWM can grow in any direction and cause neurological deficit based on the adjacent structures by the compression or encasement. Medial compression or invasion of the cavernous sinus, compression of the ICA and cranial nerves III, IV, V, and VI may cause double vision. Superiorly, the ICA and its branches outside the cavernous sinus can be encased causing transient ischemic attack or stroke.

The SWM grows anteriorly through the optic canal and/or above it to the anterior fossa leading to reduced visual acuity and/or causing frontal lobe compression with potential cognitive impairment. Laterally compression of the temporal lobe causes seizure and memory impairment. Posterior compression of the oculomotor nerve and the midbrain in the interpeduncular cistern causes double vision (Fig. 1A, B) [21].

Radiological diagnosis

In neurosurgical practice, the radiological diagnosis of meningioma is typically certain on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) evaluation (Fig. 2). However, differentiating residual or recurrent tumors from postsurgical or radiation treatment changes may be a challenge. Recently modern imaging modalities such as nuclear scintigraphy or positron emission tomography have the benefit of meningioma biology. An evidence-based recommendation for the use of molecular imaging in meningioma has been proposed recently. Conventional angiography is indicated in the diagnostic work-up, only when the diagnosis is in question and most often in association with pre-operative endovascular embolization to minimize blood loss intraoperatively [22].

Treatment

Treatment of meningiomas depends on the tumor size, tumor location, associated symptoms, age, and health status.

Asymptomatic meningioma: the routine use of a CT and MRI in neurosurgical practice, for investigation of different pathologies, results in the discovery of unexpected incidental (asymptomatic), incidentally discovered meningiomas (IDMs). Approximately 32 % of IDMs do not grow within 3 years of the follow-up period. Data are lacking to make evidence-based management guidelines. A suggestion is to obtain a follow-up imaging study 3–4 months after the initial study, to rule out rapid progression and then repeat annually [23]. Observational studies of meningiomas, with average follow-up periods from 2.8 to 7.8 years have found that 20 to 40 % of asymptomatic meningiomas grow at a linear rate of 2 to 3 mm per year. However, volumetric analysis is the most accurate way to estimate a growth rate [24].

O. Al-Mefty advocate the “wait-and-see” approach in IDMs, with exception of the tuberculomeningiomas, because of the possibility that future small growth could end up rapidly affecting vision irreparably. This opinion is based on the majority of studies showing that the natural history of IDMs is generally benign and indolent. This recommendation is definitely applied in older individuals, in those who are medically unstable, or in those who do not desire surgery, and radiosurgery is not primary treatment when progression has not been documented [25]. Other reviews demonstrated that high T2-signal and non-calcification were associated with symptom development and intervention, respectively, which may have been due to meningioma growth [26].

Surgical treatment

Surgical treatment is, without doubt, the best option for SWMs. This treatment is indicated based on the size of the lesion, presence of signs or symptoms, patient’s condition, changes of the edema on imaging studies, and surgeon’s experience. In general, surgery is indicated to all patients who are in good health and have a tumor size greater than 2.5 cm. For smaller tumors that are not too close to the visual system, stereotactic radiosurgery (SRS) might be considered. The goal of the surgery in all cases should be radical excision of the tumor, which means resection of the lesion, along with the dural implant (1-cm margin) and all hyperostotic bone, except in some pheno-orbital and clinoidal meningiomas,

and invasion to the cavernous sinus. For these cases, most authors recommend excising the tumor, dura mater, and infiltrated bone on extracavernous areas but leaving the intracavernous portion for another adjuvant treatment, such as radiosurgery, because even in experienced hands, the third nerve morbidity is extremely high after a direct approach to this region [9, 27–29].

Radiation

The first clinical applications of SRS for meningioma were performed by Lars Leksell in 1970 [30]. The stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy (SRT) have been successfully applied when secondary surgical resection was not practical or feasible [31]. The SRS typically delivers a highly conformal, high dose of radiation in a single fraction and has been applied more frequently to the practice. It is used after SRT or at the recurrence and as a definitive primary treatment for presumed benign meningiomas. The SRS is usually considered effective and safe for a tumor that is limited in size up to 3 cm in maximal diameter or 10 cc in volume and with sufficient distance from critical structures such as the optic chiasm, optic nerve, or brainstem [32]. The median dose for SRS was 15 Gy and the usual regimen was 25 Gy in five fractions for hypofractionated SRT [33]. Stereotactic radiosurgery has a higher risk of clinical deficits and symptomatic edema in comparison with SRT. However, progression-free survival is not significantly different across the two techniques. Hypofractionated stereotactic radiosurgery may be an option for patients with larger skull base meningioma [34].

Chemotherapeutic agents

Chemotherapeutic agents have been investigated and most have failed to show consistent efficacy to patients who have exhausted all surgical and radiotherapy options. Most commonly used agents in the treatment of meningioma include hydroxyurea [35–37], somatostatin analogues [38], and hormonal agents such as progesterone receptor inhibitors. Interferon-alpha and somatostatin analogues are among the biological agents showing responses in patients with recurrent meningioma [39].

Recurrence and outcomes

In addition to the extent of surgical resection, the WHO grading of meningiomas is another major predictive factor of recurrence. For WHO grade I with gross total resection, the recurrence rate ranges from 7 to 25 % [40–42]. Although some histologic variants of benign (grade I) meningioma like secretory are associated with increased findings of peritumoral brain edema on preoperative imaging, no differential growth or recurrence rate has been identified between histologic subgroups of benign meningiomas [41]. Atypical meningiomas WHO grade II are associated with recurrence rates of 29 to 52 %, and anaplastic meningiomas WHO grade III recur in 50 to 94 % of cases [42].

According to the results of our own study, among 67 patients with SWM within mean follow-up of 87 months, recurrence was in 16.4 % of cases and was strongly related to pathological grade (grade II, atypical type) and Simpson

grade [43]. Recent studies have questioned the relevance of the extent of resection for recurrence in the era of modern imaging and microsurgical technique. They showed no significant difference in recurrence-free survival between patients receiving various Simpson grade resections [44]. These results were disputed by others who showed that the extent of resection continues to be a significant factor in predicting tumor recurrence [45, 46]. Other researchers found that the extent of resection is not equally prognostic for all tumor locations, with convexity meningiomas recurrence rates being more related to the extent of resection than parasagittal and falx meningiomas [47]. Other prognostic factors that have been shown to impact the recurrence include the degree of histologic atypia and MIB-1 index [48, 49]. Moreover, younger age and the absence of calcification, along with higher MRI T2 signal intensity, are associated with a faster rate of growth of incompletely resected meningiomas [50].

Conclusions

Surgical resection is clearly the standard in the meningiomas management for symptomatic patients; it is more likely to relieve symptoms and mass effect than radiation alone. Advances in molecular techniques and optimum understanding of anatomical and radiological fields provide more favorable results and outcomes.

References

1. MacCarty C.S. Meningiomas of the sphenoidal ridge. *J. Neurosurg.* 1972 Jan. 36 (1). 114-20. doi: 10.3171/jns.1972.36.1.0114. PMID: 5007268.
2. Guduk M., Ozduman K., Pamir M. Necmettin. *Sphenoid Wing Meningiomas: Surgical Outcomes in a Series of 141 Cases and Proposal of a Scoring System Predicting Extent of Resection.* *World Neurosurg.* 2019. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.175. PMID: 30639480.
3. Pieper D.R., Al-Mefty O., Hanada Y., Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery.* 1999. 44. 742-746. doi: 10.1097/00006123-199904000-00028. PMID: 10201298.
4. Guinto G., Abello J., Félix I. et al. Lesions confined to the sphenoid ridge. Differential diagnosis and surgical treatment. *Skull Base Surg.* 1997. 7. 115-121.
5. Al-Mefty O. Clinoidal meningiomas. *J. Neurosurg.* 1990. 73 (6). 840-9. doi: 10.3171/jns.1990.73.6.0840.
6. Ojemann R.G. Meningiomas: clinical features and surgical management. In: Wilkins R.H., Rengachary S.S., eds. *Neurosurgery.* New York: McGraw-Hill, 1985. 635-654.
7. Brotchi J., Pirotte B. Sphenoid wing meningiomas. In: Sekhar L.N., Fessler R.G., eds. *Atlas of Neurosurgical Techniques.* Brain. New York: Thieme, 2006. 623-632.
8. DeMonte F., McDermott M.W., Al-Mefty O. Meningiomas. Second edition. New York: Thieme, 2011. P. 4-5.
9. Lee Y.S., Lee Y.S. Molecular characteristics of meningiomas. *J. Pathol. Transl. Med.* 2020 Jan. 54(1). 45-63. doi: 10.4132/jptm.2019.11.05. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31964111. PMCID: PMC6986967.
10. Adrian Maurer, Jacob Archer, Sam Safavi-Abbasi, Michael Sughrue. A review of the histologic, genetic and molecular characteristics of meningioma pathogenesis and progression. *J. of Cancer*

- Genetics and Biomarkers*. 2013. 1(2). 24-38. doi.org/10.14302/issn.2572-3030/jcgb-14-383
11. Michael Karsy, Mohammed A. Azab, Hussam Abou-Al-Shaar, Jian Guan, Ilyas Eli, Randy L. Jensen, D. Ryan Ormond. *Clinical potential of meningioma genomic insights: a practical review for neurosurgeons*. *Neurosurg. Focus*. 2018. 44(6). E10. doi: 10.3171/2018.2.FOCUS1849. PMID: 29852774.
 12. Matthew R. Strickland, Corey M. Gill, Naema Nayyar, Megan R. D'Andrea, Christian Thiede, Tareq A. Juratli et al. *Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas*. *J. Neurosurg*. 2017. 127. 438-444.
 13. Ouyang T., Zhang N., Wang L., Li Z., Chen J. *Sphenoid wing meningiomas: surgical strategies and evaluation of prognostic factors including clinical outcomes*. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2015. 134. 85-90. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.04.016.
 14. Simas N.M., Farias J.P. *Sphenoid wing en plaque meningiomas: surgical results and recurrence rates*. *Surg. Neurol. Int*. 2013. 4. 86.
 15. Bassiouni H., Asgari S., Sandalcioglu E. et al. *Anterior clinoidal meningiomas: functional outcome after microsurgical resection in a consecutive series of 106 patients*. *J. Neurosurg*. 2009. 111. 1078-1090.
 16. Goel A., Gupta S., Desai K. *New grading system to predict resectability of anterior clinoid meningiomas*. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2000. 40. 610-617. doi: 10.2176/nmc.40.610. PMID: 11153190.
 17. Honeybul S., Neil-Dwyer G., Lang D.A. et al. *Sphenoid wing meningiomas en plaque: a clinical review*. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2001. 143. 749-758.
 18. Bikmaz K., Mrak R., Al-Mefty O. *Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas*. *J. Neurosurg*. 2007. 107. 905-912.
 19. Russell S.M., Benjamin V. *Medial sphenoid ridge meningiomas: classification, microsurgical anatomy, operative nuances, and long-term surgical outcome in 35 consecutive patients*. *Neurosurgery*. 2008. 62 (3, suppl. 1). 38-50.
 20. Ringel F., Cedzich C., Schramm J. *Microsurgical technique and results of a series of 63 sphenoid-orbital meningiomas*. *Neurosurgery*. 2007. 60 (4, suppl. 2). ONS214-ONS222.
 21. Schmidek & Sweet. *Operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results*. Philadelphia: Elsevier, 2022. Seventh ed., chap. 7. P. 309-315.
 22. Raymond Y. Huang, Wenya Linda Bi, Brent Griffith, Timothy J. Kaufmann, Christian la Fougère, Nils Ole Schmidt, Jörg C. Tonn, Michael A. Vogelbaum, Patrick Y. Wen, Kenneth Aldape, Farshad Nassiri, Gelareh Zadeh, Ian F. Dunn, *The international consortium on meningiomas. Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas*. *Neuro Oncology*. 2019. 21(s1). 44-61.
 23. Mark S. Greenberg. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme, 2019. Ninth Edition. P. 712.
 24. Yano S., Kuratsu J. Kumamoto; *Brain Tumour Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience*. *J. Neurosurg*. 2006. 105(4). 538-543.
 25. Al-Mefty O. *Controversies in neurosurgery II*. New York: Thieme, 2014. P. 56.
 26. Abdurrahman I. Islim, Midhun Mohan, Richard D.C., Moon Nisahan Srikandarajah, Samantha J. Mills, Andrew R. Brodbelt, Michael D. Jenkinson. *Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and metaanalysis of prognostic factors and outcomes*. *Journal of Neurooncology*. 2019. 142. 211-221. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3. PMID: 30656531.
 27. Basso A., Carrizo A.G., Duma C. *Sphenoid ridge meningiomas*. In: Schmidek H.H., ed. *Operative Neurosurgical Techniques. Indications. Methods and Results*. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 316-324.
 28. Nakamura M., Roser F., Vorkapic P. et al. *Medial sphenoid wing meningiomas: clinical outcome and recurrent rate*. *Neurosurgery*. 2006. 58. 626-639.
 29. Yang J., Ma S.C., Liu Y.H. et al. *Large and giant medial sphenoid wing meningiomas involving vascular structures: clinical features and management experience in 53 cases*. *Clin. Med. J. (Engl)*. 2013. 126. 4470-4476.
 30. Leksell L. *Stereotactic radiosurgery*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1983 Sep. 46(9). 797-803. doi: 10.1136/jnnp.46.9.797. PMID: 6352865.
 31. Kim M., Cho Y.H., Kim J.H., Kim C.J., Kwon D.H. *Analysis the causes of radiosurgical failure in intracranial meningiomas treated with radiosurgery*. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2017. 154. 51-58.
 32. Fabio Y. Moraes, Caroline Chung. *Radiation for skull base meningiomas: review of the literature on the approach to radiotherapy*. *Chin. Clin. Oncol*. 2017. 6 (Suppl. 1). S3.
 33. Unger K.R., Lominska C.E., Chanyasulkit J., Randolph-Jackson P., White R.L., Aulisi E., Jacobson J., Jean W., Gagnon G.J. *Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas*. *Neurosurgery*. 2012. 70. 639-45.
 34. Nida Fatima, Antonio Meola, Erqi L. Pollom, Scott G. Soltys, Steven D. Chang. *Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis*. *Neurosurg. Focus*. 2019. 46(6). E2.
 35. Wen P.Y., Quant E., Drappatz J., Beroukhim R., Norden A.D. *Medical therapies for meningiomas*. *J. Neurooncol*. 2010. 99. 365-378.
 36. Loven D., Hardoff R., Sever Z.B. et al. *Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea*. *J. Neurooncol*. 2004. 67. 221-226.
 37. Newton H.B., Scott S.R., Volpi C. *Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up*. *Br. J. Neurosurg*. 2004. 18. 495-499.
 38. Chamberlain M.C., Glantz M.J., Fadul C.E. *Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue*. *Neurology*. 2007. 69. 969-973.
 39. Kaba S.E., DeMonte F., Bruner J.M. et al. *The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B*. *Neurosurgery*. 1997. 40. 271-275.
 40. Perry A., Stafford S.L., Scheithauer B.W., Suman V.J., Lohse C.M. *Meningioma grading: an analysis of histologic parameters*. *Am. J. Surg. Pathol*. 1997. 21. 1455-1465.
 41. Perry A., Louis D., Budka H. et al. *Meningiomas*. In: Louis D., Ohgaki H., Wiestler O., Cavenee W., eds. *WHO Classif. Tumours Cent. Nerv. Syst*. Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2016. 232-237.
 42. Lamszus K. *Meningioma pathology, genetics, and biology*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2004. 63. 275-286.
 43. Abdalrahman M. Nassar, Volodymyr I. Smolanka, Andriy V. Smolanka, Evelina Z. Murzho, Dipak Chaulagain. *Recurrence rate of sphenoid wing meningiomas and role of peritumoural brain edema: a single center retrospective study*. *UNJ*. 2021. Vol. 27. N 4. 38-45. doi: 10.25305/unj.242064.

44. Sughrue M.E., Kane A.J., Shangari G. et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J. Neurosurg.* 2010. 113. 1029-1035. doi: 10.3171/2010.3.JNS091971.
45. Hasseleid B.F., Meling T.R., Rønning P., Scheie D., Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J. Neurosurg.* 2012. 117. 999-1006. doi: 10.3171/2012.9.JNS12294.
46. Nanda A., Bir S.C., Konar S., Maiti T.K., Bollam P. World Health Organization grade I convexity meningiomas: study on outcomes, complications and recurrence rates. *World Neurosurg.* 2016. 89. 620-627. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.050. e2.
47. Voß K.M., Spille D.C., Sauerland C. et al. The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *J. Neurooncol.* 2017. 133. 641-651. doi: 10.1007/s11060-017-2481-1.
48. Marciscano A.E., Stemmer-Rachamimov A.O., Niemierko A. et al. Benign meningiomas (WHO Grade I) with atypical histological features: correlation of histopathological features with clinical outcomes. *J. Neurosurg.* 2016. 124. 106-114. doi: 10.3171/2015.1.JNS142228.
49. Oya S., Kawai K., Nakatomi H., Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J. Neurosurg.* 2012. 117. 121-128. doi: 10.3171/2012.3.JNS111945.
50. Nakamura M., Roser F., Michel J., Jacobs C., Samii M. Volumetric analysis of the growth rate of incompletely resected intracranial meningiomas. *Zentralbl. Neurochir.* 2005. 66. 17-23. doi: 10.1055/s-2004-836225.

Received 27.01.2022

Revised 10.02.2022

Accepted 15.02.2022 ■

Information about authors

Abdallah Nassar, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: dr.abed.nassar@hotmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6242-7745>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding. No funding sources.

Ethical approval. Not required.

Нассар А.М., Смолянко В.І.

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Оновлена інформація про менингіоми крила клиноподібної кістки

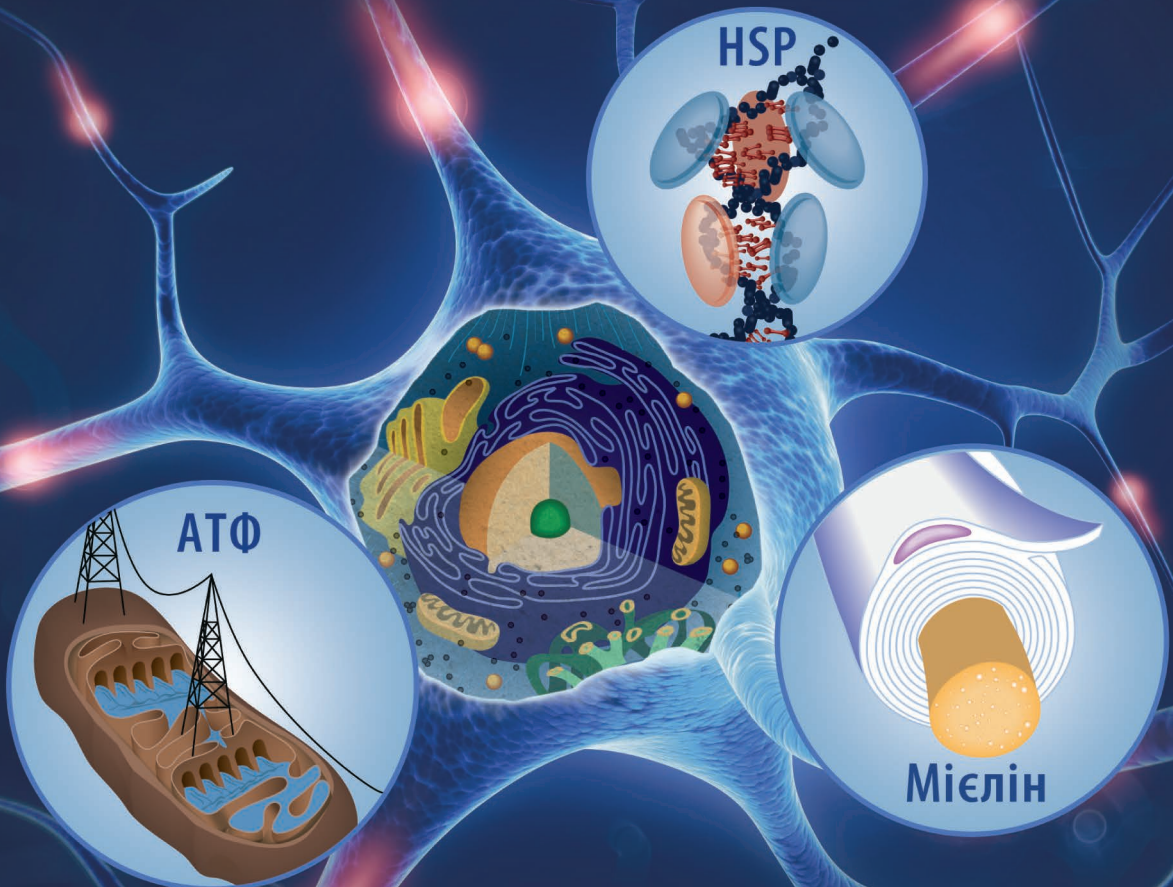
Резюме. Менингіоми є найбільш поширеними негліальними внутрішньочерепними пухлинами в дорослих, на частку яких припадає 14–19 % від усіх первинних внутрішньочерепних пухлин і які найчастіше зустрічаються в жінок. Вони є найбільш поширеними пухлинами крила клиноподібної кістки, становлять 15–20 % від усіх внутрішньочерепних менингіом, являють собою третю за поширеністю групу внутрішньочерепних менингіом. Більшість менингіом крила клиноподібної кістки відносно легко видалити; однак іноді вони становлять труднощі у зв'язку з їх проникненням в кавернозний синус, кістку і, особливо, через їхній тісний зв'язок з магістральни-

ми артеріями і черепно-мозковими нервами. У цих випадках повне висічення надзвичайно утруднене, що призводить до високої захворюваності та високої частоти повторного зростання або рецидиву [1–4]. У цій статті ми розглядаємо сучасні концепції діагностики, лікування та подальшого спостереження з урахуванням прийняття клінічних рішень, що ґрунтуються на даних мультимодальної візуалізації та молекулярної біології.

Ключові слова: менингіома крила клиноподібної кістки; хірургічне лікування; молекулярне дослідження; стереотаксична променева терапія

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знамєнська Т.К. і др. Применення цереброкурину в комплексному ліченні аспиксії у новонароджених. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.

Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптического апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми неродичеркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій аланії та дислексії, наслідках інсульту та афазії, церебральному паралічу (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій аспіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебілочно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26