

ДЕПРЕСИВНІ ТА КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ В АНГІОНЕВРОЛОГІЇ: МОЖЛИВОСТІ НЕЙРОТРОФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

БУРЧИНСЬКИЙ С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Останніми роками проблема депресивних розладів стала однією з найбільш актуальних не тільки в психіатричній практиці, але й у глобальному медичному масштабі.

У гострому періоді COVID-19 частота депресій досягає в середньому 42 %, а тривожності — 46 %, причому в переважній кількості випадків зазначені порушення поєднуються з когнітивними розладами (44 %) та інсультами (54 %). Через 1 місяць після клінічного одужання параметри частоти тривожності (21 %) вірогідно зменшилися, у той час як кількість осіб з депресією зменшилася дуже незначно (35 %), а з когнітивними розладами — взагалі не змінилася (44 %). Ці дані переконливо свідчать про те, що саме поєднані депресивні й когнітивні розлади є найбільш стійкими і тривалими порушеннями з боку центральної нервової системи (ЦНС) у постковідному періоді, зокрема в пацієнтів з long COVID, що може тривати місяці і навіть роки після одужання.

Серед депресивних розладів у хворих із цереброваскулярною патологією (ЦВП) можливо виділити наступні форми:

- ➔ постінсультна депресія;
- ➔ депресія при дисциркуляторній енцефалопатії (або хронічній ішемії головного мозку — ХІГМ);
- ➔ депресії при судинній деменції.

Сьогодні добре відомо, що поєднання когнітивних і депресивних розладів є вельми частим. Так, до 50 % усіх клінічних випадків депресій супроводжується порушеннями з боку когнітивної сфери [29, 32]. При депресіях найбільше страждають короткотермінова пам'ять, орієнтація, увага, здатність до засвоєння нової інформації [19].

Зокрема, при депресіях спостерігаються значущі патоморфологічні зміни в одній з ключових структур головного мозку, що забезпечує повноцінність когнітивних функцій, — у гіпокампі, а саме зменшення об'єму гіпокампа, що прямо корелює з терміном давності депресивного розладу, а також зменшення кількості міжнейронних контактів, що призводить до порушень процесів нейропластичності, які лежать в основі забезпечення когнітивних функцій [1, 15].

Крім того, на послаблення процесів нейропластичності як при депресіях, так і при когнітивній дисфункції вказує і виявлений факт зменшення довжини дендритів на 30–50 %, що призводить до скорочення синаптичних контактів і об'єму переробки інформації [15].

При депресії спостерігається зниження біосинтезу і концентрації BDNF, зокрема в префронтальній корі й гіпокампі, а також кореляція атрофії гіпокампа з порушеннями експресії BDNF [4, 7, 16, 23]. Також виявлено обернену кореляцію між рівнем BDNF у плазмі крові та клінічною вираженістю депресії [35]. Довготривале лікування препаратами АД (зокрема, СІЗС) за рахунок активації нейропластичності в серотонінергічних нейронах і експресії гена BDNF може пояснити позитивний вплив деяких представників СІЗС (флуоксамін, сертралін) на депресивну й когнітивну симптоматику. Однак згадана вище частота фармакорезистентних форм депресивних розладів певною мірою може пояснюватися недостатністю в цілому впливу АД на зазначені нейротрофічні механізми патогенезу депресії. Отже, повертаючись до обґрунтування вибору інструменту стратегії аугментації у фармакотерапії депресивних розладів, особливо увагу слід звернути на можливість специфічної активації нейротрофічних процесів у ЦНС, зокрема біосинтезу BDNF, шляхом застосування специфічних фізіологічних активаторів цих процесів. Яскравим прикладом такого засобу, що має потужну світову доказову базу в різних сферах неврології і психіатрії, є **Церебrolізін®**.

Мультимодальність дії Церебrolізіну тісно корелює зі складним багатфакторним патогенезом зазначених форм патології і торкається таких їх ланок, як утворення амілоїду і тау-білка, **активація нейротрофічних факторів**, вплив на оксидативний стрес, ексайтотоксичність, нейротрансмісія, нейропластичність, нейрозапалення, нейродегенерація, **нейрогенез і когнітивна сфера**, тобто є набагато ширшою, ніж спектр дії інших нейро-

тропних засобів. Одним з провідних механізмів дії Церебrolізіну є його здатність імітувати рецептор-залежні ефекти ендогенних нейротрофічних факторів, і перш за все BDNF, а також NGF (фактора росту нервів) і інсуліноподібного фактора росту (IGF) [9, 24, 42].

У спеціальних клінічних дослідженнях [5, 6] у пацієнтів з депресією на фоні дисциркуляторної енцефалопатії II стадії і когнітивної дисфункції в основній групі Церебrolізін® призначався в дозі 10 мл в/в (15 ін'єкцій) протягом 21 дня разом з базовою фармакотерапією, що включала, зокрема, препарати АД, у той час як пацієнти контрольної групи отримували лише базову терапію. За результатами цих досліджень виявилось, що **Церебrolізін® продемонстрував суттєвий позитивний вплив як на депресивну, так і на когнітивну симптоматику**.

Крім того, в іншому масштабному ретроспективному дослідженні ефективності Церебrolізіну в пацієнтів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) доведена його ефективність щодо покращення раннього відновлення, корекції когнітивних порушень та корекції супутньої тривожно-депресивної симптоматики в таких хворих [28].

Клінічна ефективність і високий ступінь безпеки Церебrolізіну підтверджені **включенням у рекомендації з реабілітації після інсульту провідних західних країн, референтних для України: Австрії — у 2018 році, Польщі — у 2019 році, Німеччини й Канади — у 2020 році, а також у рекомендації з моторної реабілітації пацієнтів після інсульту Європейської академії неврології (EAN) у 2021 році, що стало основою для його включення в 2021 році в клінічні рекомендації Громадської організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України»**. Церебrolізін® також включений у новий клінічний протокол за Наказом №1422 — це можливість для лікаря використовувати в клінічній практиці міжнародних протоколів з реабілітації після інсульту, опублікованих на сайті МОЗ. Також Церебrolізін® був рекомендований Австрійським товариством з лікування хвороби Альцгеймера у 2015 році та включений в Уніфікований клінічний протокол з лікування деменцій у 2016 році.

З метою продовження тривалої корекції когнітивної дисфункції після закінчення лікування Церебrolізином є обґрунтованим призначення іншого засобу нейропептидної природи — **Мемопруву**, щоб забезпечити послідовність саме нейротрофічної терапії і досягти її максимальної ефективності.

Мемопрув являє собою унікальну комбінацію нейротропних пептонних поліпептидів (N-PEP-12), що одержується шляхом ферментації з очищених білків тканини мозку свиней, тобто засіб у таблетованій формі, подібний до Церебrolізіну. Після курсового застосування Мемопруву (4 тижні в дозі 30 мг/добу з можливістю подальшого подовження до 3 місяців) у людей похилого віку відзначалося поліпшення оперативної пам'яті, концентрації уваги, здатності до навчання, а також загального самопочуття [8, 13]. Параметри ефективності становили 75–90 %, що можна розцінювати як високий показник.

Згадані когнітивні ефекти корелювали з активацією швидкого альфа-ритму й послабленням повільного дельта-ритму на електроенцефалограмі, особливо в потиличній і скроневій ділянках мозку, що може свідчити про поліпшення механізмів пам'яті й активуючу дію Мемопруву.

Також важливо відзначити, що в усіх дослідженнях не було виявлено жодних побічних ефектів Мемопруву, що свідчить про високу безпеку цього засобу.

У підсумку треба зазначити, що лікарські засоби нейропептидної природи з мультимодальною дією входять у рутинну практику лікування ішемічного інсульту, ЧМТ, ХІГМ, деменцій різного генезу.

Подальший досвід такого застосування Церебrolізіну й Мемопруву буде сприяти поліпшенню якості й безпеки лікування одних з найактуальніших у наш час форм патології.

Докладніше читайте на с. 4

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

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

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

***Німецькі рекомендації використовувати Швейцарське товариство реабілітації Церебrolізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код ATC MO6BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебrolізіну® (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 функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебrolізін® відмічаються рідко (> 1/10000 – < 1/10000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебrolізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональний і синаптичний пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, куди він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта наслідком терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для філіалів у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № УА/9989/01/01, дієсна від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебrolізін®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 19, № 1, 2023

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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 19, № 1, 2023

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 19, № 1, 2023

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 Куприненко 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:

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.

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. 2023-inj-135.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
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.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА
(Ужгород, Україна)

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)

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)

Тріщинська М. А. (Київ, Україна) —
заступник головного редактора

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, 2023
© Донецький національний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

Зміст

Огляд

<i>Бурчинський С.Г.</i> Депресивні та когнітивні розлади в ангіоневрології: можливості нейротрофічної терапії	4
--	---

Оригінальні дослідження

<i>Dipak Chaulagain, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.</i> Вплив обсягу резекції на віддалені хірургічні результати при дифузній астроцитомі II ступеня: ретроспективне дослідження.....	10
--	----

<i>Стаднік С.М.</i> Вплив імплантації електрокардіостимулятора на неврологічну симптоматику та когнітивні функції пацієнтів із брадіаритміями	16
---	----

<i>Гриценко О.Є., Копчак О.О.</i> Роль елімінаційної дієти в профілактиці головного болю при мігрені	34
--	----

<i>Фломін Ю.В.</i> Неврологічне й функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні.....	40
--	----

Практикуючому неврологу

<i>Бурчинський С.Г.</i> Мембранопротекція при хронічній цереброваскулярній патології: принципи та критерії вибору лікарського засобу	29
---	----

<i>Хаустова О.О., Сінкевич І.С.</i> Психофармакотерапія в загальній медичній практиці: психосоматичний підхід (на прикладі амисульприду)	49
---	----

<i>Негрйч Т.І., Боженко Н.Л., Негрйч Н.О., Боженко М.І.</i> Особливості перебігу мозкових інфарктів у вагітних і породіль	59
---	----

Contents

Review

<i>S.H. Burchynskyi</i> Depressive and cognitive disorders in angioneurology: options of neurotrophic therapy	4
--	---

Original Researches

<i>Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv</i> The impact of extent of resection on the long-term surgical outcome of grade II diffuse astrocytoma: a retrospective study	10
---	----

<i>S.M. Stadnik</i> Effect of pacemaker implantation on neurological symptoms and cognitive functions in patients with bradyarrhythmias	16
---	----

<i>O.Ye. Hrytsenko, O.O. Kopchak</i> The role of an elimination diet for headache prevention in migraine.....	34
---	----

<i>Yu.V. Flomin</i> Neurological and functional recovery after stroke in a comprehensive stroke unit in Ukraine	40
--	----

To Practicing Neurologist

<i>S.H. Burchynskyi</i> Membrane protection in chronic cerebrovascular pathology: principles and criteria of drug selection	29
--	----

<i>O.O. Khaustova, I.S. Sinkevich</i> Psychopharmacotherapy in general medical practice: psychosomatic approach (on the example of amisulpride).....	49
---	----

<i>T.I. Nehrych, N.L. Bozhenko, N.O. Negrych, M.I. Bozhenko</i> Peculiarities of the stroke course in pregnant and postpartum women.....	59
--	----

УДК 616.895.4+616.89-008.464-08:615.272

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Депресивні та когнітивні розлади в ангіоневрології: можливості нейротрофічної терапії

Резюме. У статті розглянута проблема розвитку поєднаних депресивних і когнітивних розладів при розладах мозкового кровообігу. Особливу увагу приділено ролі порушень нейротрофічних і нейропластичних процесів у патогенезі депресії і когнітивної дисфункції. Проаналізовані причини недостатньої ефективності антидепресантів у лікуванні депресивних розладів і обґрунтована доцільність застосування стратегії аугментації у фармакотерапії депресій, особливо поєднаних з когнітивною дисфункцією. Зокрема, дана оцінка ролі мозкового нейротрофічного фактора в розвитку зазначених форм патології та підкреслена необхідність адекватного впливу саме на цю ланку патогенезу депресії і когнітивних порушень. Щодо цього у світлі сучасної доказової бази оптимальним варіантом можна вважати застосування нейропептидного препарату Церебролізин. Детально проаналізовані механізми дії Церебролізину з точки зору його впливу на нейротрофічні й нейропластичні процеси в мозку, розглянуті результати клінічних досліджень призначення Церебролізину в пацієнтів з поєднаними депресивними і когнітивними розладами, характеристики його ефективності й безпеки. Також відмічена доцільність після припинення лікування Церебролізином продовження курсу терапії за допомогою лікарського засобу Мемопрув, що являє собою комбінацію нейротропних пептонних поліпептидів. У цілому дано обґрунтування застосуванню препаратів нейропептидної природи як спрямованої патогенетичної терапії депресій і когнітивної дисфункції.

Ключові слова: депресія; когнітивні розлади; нейротрофічні й нейропластичні процеси; Церебролізин; Мемопрув

Останніми роками проблема депресивних розладів стала однією з найбільш актуальних не тільки в психіатричній практиці, але й у глобальному медичному масштабі. Це визначається значущістю депресій з медичної, медико-соціальної та економічної точок зору, особливо в епоху пандемії COVID-19 і в постковідну еру, коли приблизно у 20–25 % населення земної кулі відзначаються прояви даної форми патології [43]. Дуже часто особи, які виликувалися від COVID-19 і перестали бути пацієнтами для інфекціоністів чи пульмонологів, стають такими на тривалий час для неврологів або психіатрів.

Згідно з одним з масштабних метааналізів [33], у гострому періоді COVID-19 частота депресій досягає в середньому 42 %, а тривожності — 46 %, причому в переважній кількості випадків зазначені порушення поєднуються з когнітивними розладами (44 %) та

інсомнією (54 %). Через 1 місяць після клінічного одужання параметри частоти тривожності (21 %) та інсомнії (54 %) вірогідно зменшилися, у той час як кількість осіб з депресією зменшилася дуже незначно (35 %), а з когнітивними розладами — взагалі не змінилася (44 %). Ці дані переконливо свідчать про те, що саме поєднані депресивні й когнітивні розлади є найбільш стійкими і тривалими порушеннями з боку центральної нервової системи (ЦНС) у постковідному періоді, зокрема в пацієнтів з long COVID, що може тривати місяці і навіть роки після одужання. При цьому, зважаючи на частоту порушень мозкового кровообігу як у гострому періоді, так і у віддалені терміни після перенесеного COVID-19, а також на частоту поєднання ангіоневрологічної патології та депресивних розладів, ця проблема заслуговує на особливу увагу.

Серед депресивних розладів у хворих із цереброваскулярною патологією (ЦВП) можливо виділити наступні форми:

- постінсультна депресія;
- депресія при дисциркуляторній енцефалопатії (або хронічній ішемії головного мозку — ХІГМ);
- депресії при судинній деменції.

Значущість вказаної проблеми визначається тим, що депресія в згаданій категорії пацієнтів:

- а) обтяжує клінічний перебіг захворювання і погіршує прогноз;
- б) підвищує суїцидальний ризик;
- в) суттєво знижує якість життя та ускладнює психологічну адаптацію;
- г) значно збільшує витрати на лікування [18, 21].

Тут треба зауважити, що одним з пріоритетів сучасної ангіоневрології як у клінічному, так і в терапевтичному аспектах стала проблема взаємозв'язку депресивних і когнітивних розладів.

Сьогодні добре відомо, що поєднання когнітивних і депресивних розладів є вельми частим. Так, до 50 % усіх клінічних випадків депресій супроводжується порушеннями з боку когнітивної сфери [29, 32]. При депресіях найбільше страждають короткотермінова пам'ять, орієнтація, увага, здатність до засвоєння нової інформації [19]. У ситуаціях, коли перебіг ЦВП ускладнюється приєднанням депресії, це призводить до погіршення клінічного стану хворих, підвищення ризику смерті, можуть виникати більш значущі порушення повсякденної активності, когнітивних функцій, ускладнюється перебіг супутньої патології [21]. Слід відзначити і зворотний зв'язок — наявність у хворого первинної депресії є суттєвим фактором ризику розвитку когнітивних порушень [19]. Так, у спеціальному дослідженні було виявлено, що при кожному наступному депресивному епізоді ризик розвитку хвороби Альцгеймера в пацієнтів із ХІГМ збільшувався на 29 % [40]. Значною мірою це може бути пов'язане з тим, що і депресії, і когнітивний дефіцит мають певні подібні морфологічні прояви. Зокрема, при депресіях спостерігаються значущі патоморфологічні зміни в одній з ключових структур головного мозку, що забезпечує повноцінність когнітивних функцій, — у гіпокампі, а саме зменшення об'єму гіпокампа, що прямо корелює з терміном давності депресивного розладу, а також зменшення кількості міжнейронних контактів, що призводить до порушень процесів нейропластичності, які лежать в основі забезпечення когнітивних функцій [1, 15].

Крім того, на послаблення процесів нейропластичності як при депресіях, так і при когнітивній дисфункції вказує і виявлений факт зменшення довжини дендритів на 30–50 %, що призводить до скорочення синаптичних контактів і об'єму переробки інформації [15]. Аналогічні зміни при депресіях і когнітивних порушеннях можна спостерігати й у корі головного мозку (переважно в орбітофронтальній і префронтальній корі), зокрема зменшення розмірів та об'єму нейронів і гліальних клітин, що вказує на функціональне роз'єднання

фронтальної кори та підкоркових структур — провідної ланки патофізіологічних порушень при афективних і когнітивних розладах [20, 31].

Нарешті, при депресії безпосередньо виявляється зниження мозкового кровотоку й метаболізму глюкози саме в префронтальній корі й гіпокампі [14, 31], що також підкреслює тісний зв'язок механізмів розвитку депресії та ангіоневрологічної патології.

У клінічному плані в пацієнтів з ХІГМ переважно спостерігаються такі типи депресивних розладів, як апатичний, астеничний, іпохондричний [5], що є найбільш проблемними з фармакотерапевтичної точки зору і частіше призводять до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів і їх десоціалізації.

Отже, проблема одночасної фармакотерапевтичної корекції депресивних і когнітивних розладів в ангіоневрології залишається однією з найбільш значущих у клінічній практиці.

Основний інструмент лікування депресій — антидепресанти (АД), особливо селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), що тією чи іншою мірою впливають на процеси нейропластичності в ЦНС і можуть певним чином позитивно впливати на когнітивну симптоматику [12]. У той же час сьогодні однією з провідних проблем лікування депресивних розладів є фармакорезистентність. Терапевтична відповідь на монотерапію першим препаратом АД становить тільки 50–70 %, а приблизно 60 % хворих після першого такого курсу не відповідають прийнятим критеріям ремісії [39]. У значній кількості пацієнтів спостерігається частковий ефект терапії (редукція симптоматики на 25–49 %) або зберігаються резидуальні симптоми [34], які заважають відновленню преморбідного рівня соціальної активності. Тому сьогодні серед різноманітних терапевтичних стратегій подолання фармакорезистентності до конвенційних препаратів АД чільне місце посідає стратегія **аугментації**, тобто додавання в схему лікування препарату з інших фармакологічних груп. Її теоретичним підґрунтям є можливість впливу на принципово інші шляхи патогенезу депресивних розладів, які мало або зовсім не зачіпаються при застосуванні препаратів АД. І в цьому контексті особливо цікавим і перспективним для ангіоневрології є принципова можливість одночасної корекції депресивних і когнітивних розладів і зменшення ризику розвитку фармакорезистентності шляхом впливу на **нейротрофічні** механізми патогенезу депресій, зокрема на активацію експресії та фізіологічні функції мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Саме нейротрофічна теорія розвитку депресивних розладів найбільшою мірою пояснює морфологічні зміни в мозку, що виникають при зазначеній патології [36, 37].

Нейротрофіни являють собою дуже важливу групу біологічно активних речовин, які забезпечують ріст і диференціацію нейронів, їх функціональну стабільність і процеси синаптичної нейропластичності [30], тобто є природними адаптогенами, які підтримують повноцінну діяльність мозку в умовах ішемії, нейродегенерації, а також при хронічному стресі та інших патологічних впливах на ЦНС.

BDNF із фізіологічної точки зору є одним з провідних нейротрофінів, що бере активну участь у механізмах довгострокового потенціювання в нейронах гіпокампа, забезпеченні синаптичної нейропластичності холін-, ГАМК- і глутаматергічних нейронів, експресії серотонінових рецепторів 5-HT_{1a} та ін. [7, 22], тобто безпосередньо задіяний у процесах регуляції як когнітивної, так і психоемоційної сфери. При депресії спостерігається зниження біосинтезу і концентрації BDNF, зокрема в префронтальній корі й гіпокампі, а також кореляція атрофії гіпокампа з порушеннями експресії BDNF [4, 7, 16, 23]. Також виявлено обернену кореляцію між рівнем BDNF у плазмі крові та клінічною вираженістю депресії [35]. Довготривале лікування препаратами АД (зокрема, C133C) за рахунок активації нейропластичності в серотонінергічних нейронах і експресії гена BDNF може пояснити позитивний вплив деяких представників C133C (флувоксамін, сертралін) на депресивну й когнітивну симптоматику. Однак згадана вище частота фармакорезистентних форм депресивних розладів певною мірою може пояснюватися недостатністю в цілому впливу АД на зазначені нейротрофічні механізми патогенезу депресій. Отже, повертаючись до обґрунтування вибору інструменту стратегії аугментації у фармакотерапії депресивних розладів, особливу увагу слід звернути на можливість специфічної активації нейротрофічних процесів у ЦНС, зокрема біосинтезу BDNF, шляхом застосування специфічних фізіологічних активаторів цих процесів. Яскравим прикладом такого засобу, що має потужну світову доказову базу в різних сферах неврології і психіатрії, є *Церебролізин*.

Церебролізин являє собою комплекс амінокислот і пептидних факторів, отриманих із мозку свиней шляхом стандартизованої ферментної обробки. Оскільки препарат містить тільки низькомолекулярні олігопептиди (молекулярна вага до 10 тис. Да), він добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у умовах парентерального введення [9]. Церебролізин має низьку базових характеристик, які принципово виділяють його серед усіх інших засобів, що застосовуються в лікуванні когнітивних і депресивних розладів:

- 1) виняткова широта і різноманітність (мультимодальність) механізмів дії на ЦНС;
- 2) вплив на первинні етапи патофізіологічного каскаду в мозку при судинній і нейродегенеративній патології;
- 3) фізіологічність механізмів дії;
- 4) високий ступінь безпеки при клінічному застосуванні, порівнянний із плацебо [9, 27, 42].

Важливо підкреслити, що мультимодальність дії Церебролізину тісно корелює зі складним багатфакторним патогенезом зазначених форм патології і торкається таких її ланок, як утворення амілоїду і таубіллка, *активація нейротрофічних факторів*, вплив на оксидативний стрес, ексайтотоксичність, нейротрансмісія, *нейропластичність*, нейрозапалення, нейродегенерація, *нейрогенез і когнітивна сфера*, тобто є набагато ширшою, ніж спектр дії інших нейротропних засобів.

Одним з провідних механізмів дії Церебролізину є його здатність імітувати рецептор-залежні ефекти ендогенних нейротрофічних факторів, і перш за все BDNF, а також NGF (фактора росту нервів) і інсуліноподібного фактора росту (IGF) [9, 24, 42]. Окрім згаданої прямої дії Церебролізину на нейротрофін-опосередковані функції шляхом зв'язування з відповідними рецепторами, даний препарат має не менш важливу непряму нейротрофічну дію, яка визначається активацією під його впливом біосинтезу природних нейротрофінів у ЦНС [11], тобто нейропептиди у складі Церебролізину мають як структурну, так і функціональну подібність до природних нейротрофічних факторів. Нарешті, ще одним не менш важливим механізмом дії Церебролізину слід назвати його вплив на нейрогенез у різних регіонах мозку, і перш за все в гіпокампі, шляхом підвищення виживання і нейроноподібної диференціації клітин-попередників [44].

Отже, за широтою і різноманітністю механізмів впливу на нейротрофічні й нейропластичні механізми, що лежать в основі патогенезу депресивних розладів, Церебролізин може розглядатися як цінний інструмент аугментації при терапії препаратами АД з метою корекції афективної і когнітивної симптоматики й запобігання розвитку фармакорезистентних клінічних форм депресій. Це було доведено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях.

На експериментальній моделі резерпін-індукованої депресії в щурів було виявлено, що Церебролізин ефективно активує знижену експресію гена біосинтезу BDNF, а також підвищує вміст біогенних амінів (серотонін, норадреналін, дофамін) у корі й гіпокампі та зменшує прояви поведінкових корелятивів депресії у тварин [17].

Клінічна практика застосування Церебролізину при депресивних розладах повністю підтверджує доцільність його призначення при зазначеній патології.

У спеціальних клінічних дослідженнях [5, 6] у пацієнтів з депресією на фоні дисциркуляторної енцефалопатії II стадії і когнітивної дисфункції в основній групі Церебролізин призначався в дозі 10 мл в/в (15 ін'єкцій) протягом 21 дня разом з базовою фармакотерапією, що включала, зокрема, препарати АД, у той час як пацієнти контрольної групи отримували лише базову терапію. За результатами цих досліджень виявилось, що Церебролізин продемонстрував суттєвий позитивний вплив як на депресивну, так і на когнітивну симптоматику. Найбільш значущий вплив зафіксовано щодо астеничного й апатоадинамічного симптомокомплексів депресії, а в рамках когнітивної сфери — на оперативну пам'ять, концентрацію уваги й розумову працездатність, тобто саме на ті компоненти когнітивного функціонування, які найбільшою мірою страждають і при депресії, і при хронічній ангіоневрологічній патології. Важливо відзначити, що ці ефекти корелювали з підвищенням якості життя пацієнтів (повсякденна активність, здатність до самообслуговування).

Крім того, в іншому масштабному ретроспективному дослідженні ефективності Церебролізину в пацієнтів

ентів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) доведена його ефективність щодо корекції супутньої тривожно-депресивної симптоматики в таких хворих [28]. З огляду на частоту поєднаних тривожно-депресивних розладів у неврології отримані дані заслуговують на особливу увагу.

Тут важливо зазначити, що, як відомо, АД проявляють свою клінічну дію через 2–3 тижні після початку лікування, у той час як саме в цей термін після завершення курсу терапії Церебролізін демонструє розгорнуті клінічні ефекти. Тобто застосування Церебролізіну саме на початку терапії препаратами АД одночасно з ними закладає фундамент подальшої позитивної динаміки тимоаналептичного і когнітивного ефектів протягом усього протирецидивного курсу лікування АД (до 6 місяців) і запобігання розвитку фармакорезистентності до антидепресивної терапії.

Щодо когнітивної симптоматики, то відомо, що клінічні ефекти Церебролізіну на когнітивну сферу й повсякденну активність зберігаються принаймні протягом 3–6 місяців після завершення терапії, тобто протягом усього рекомендованого курсу призначення препаратів АД [26]. Зазначена синхронізація є дуже важливою з клінічної точки зору, оскільки забезпечує паралельну корекцію афективної і когнітивної сфери і при цьому запобігає ризикам можливої поліпрагмазії, тому що дозволяє обійтися без супутнього призначення ноотропних чи інших нейропротекторних засобів.

Аналізуючи клінічні можливості Церебролізіну, слід особливо наголосити на його параметрах безпеки. Практично в усіх дослідженнях відзначений високий рівень безпеки терапії Церебролізіном, порівнянний з плацебо і, що дуже важливо, незалежний від дози препарату [5, 6, 10, 38]. Серед потенційних побічних ефектів даного препарату, окрім індивідуальної непереносимості, можна назвати тільки запаморочення, головний біль, диспепсію, хоча частота їх розвитку в клінічних дослідженнях не перевищувала таку в групі плацебо. Треба відзначити, що важливим моментом при застосуванні Церебролізіну є правильна технологія його введення шляхом *повільної* в/в інфузії після розведення препарату до об'єму 100 мл. Прискорена інфузія потенційно може викликати гіперпіретичну реакцію, іноді в поєднанні із запамороченням та аритмією. Якщо зіставити можливості розвитку побічних ефектів Церебролізіну і препаратів — інгібіторів ацетилхолінестерази, мемантину, пірацетаму та інших когнітивних активаторів [2, 3, 25], то можна дійти висновку, що Церебролізін є одним з найбільш безпечних сучасних інструментів нейрофармакотерапії в цілому.

Клінічна ефективність і високий ступінь безпеки Церебролізіну підтверджені включенням у рекомендації з реабілітації після інсульту провідних західних країн, референтних для України: Австрії — у 2018 році, Польщі — у 2019 році, Німеччини й Канади — у 2020 році, а також у рекомендації з моторної реабілітації пацієнтів після інсульту Європейської академії неврології (EAN) у 2021 році, що стало основою для його включення в 2021 році в клінічні рекомендації Громадської

організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України». Також Церебролізін був рекомендований Австрійським товариством з лікування хвороби Альцгеймера у 2015 році та включений в Уніфікований клінічний протокол з лікування деменції у 2016 році.

Торкаючись питання оптимізації фармакотерапії поєднаних депресивних і когнітивних розладів в ангіоневрології, слід взяти до уваги доцільність у багатьох випадках (тривалий хронічний стрес, похилий вік, уражені когнітивні розлади) продовження додаткової тривалої корекції когнітивної дисфункції після закінчення курсу лікування Церебролізіном. З цією метою є обґрунтованим призначення іншого засобу нейропептидної природи — *Мемопруву*, щоб забезпечити послідовність саме нейротрофічної терапії і досягти її максимальної ефективності.

Мемопрув являє собою унікальну комбінацію нейротропних пептонних поліпептидів (N-PEP-12), що одержується шляхом ферментації з очищених білків тканини мозку свиней, тобто засіб у таблетованій формі, подібний до Церебролізіну, що має специфічний нейротропний ефект. Головною цінністю Мемопруву з фармакологічної точки зору слід назвати здатність відтворювати ефекти природних нейротрофічних факторів у ЦНС (NGF), а також поліпшувати холінергічну нейромедіацію шляхом активації основного ферменту біосинтезу ацетилхоліну — холінацетилтрансферази [13, 41]. У цілому можна сказати, що Мемопрув діє як на клітинному (нейрональному), так і на системному (нейромедіаторному) рівнях і дає нейропротекторний і нейропластичний ефекти. Після курсового застосування Мемопруву (4 тижні в дозі 30 мг/добу з можливістю подальшого подовження до 3 місяців) у людей похилого віку відзначалося поліпшення оперативної пам'яті, концентрації уваги, здатності до навчання, а також загального самопочуття [8, 13]. Параметри ефективності становили 75–90 %, що можна розцінювати як високий показник. Згадані когнітивні ефекти корелювали з активацією швидкого альфа-ритму й послабленням повільного дельта-ритму на електроенцефалограмі, особливо в потиличній і скроневій ділянках мозку, що може свідчити про поліпшення механізмів пам'яті й активуючу дію Мемопруву.

Також важливо відзначити, що в усіх дослідженнях не було виявлено жодних побічних ефектів Мемопруву, що свідчить про високу безпеку цього засобу.

У підсумку треба зазначити, що лікарські засоби нейропептидної природи з мультимодальною дією входять у рутинну практику лікування ішемічного інсульту, ЧМТ, ХІГМ, деменцій різного генезу. У той же час їх використання як інструментів стратегії аугментації при депресіях і поєднаних когнітивних розладах ще має значний потенціал щодо розширення й оптимізації. Подальший досвід такого застосування Церебролізіну й Мемопруву буде сприяти поліпшенню якості й безпеки лікування одних з найактуальніших у наш час форм патології.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бурчинский С.Г. Концепция нейропластичности и механизмы действия антидепрессантов. *Здоров'я України*. 2006. № 3. С. 20-21.
2. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? *Рац. фармакотер.* 2007. № 1. С. 62-66.
3. Бурчинский С.Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций. *Рац. фармакотер.* 2011. № 1. С. 57-59.
4. Дзюба А.Н., Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Возможности терапевтической активации механизмов нейропластичности при депрессивных расстройствах. *Здоров'я України*. 2012. № 1(20). С. 22-23.
5. Марута Н.А., Явдак И.А., Череднякова Е.С. и др. Нейротрофическая терапия депрессий: возможности и перспективы. *Міжнар. неврол. журн.* 2014. № 4. С. 137-146.
6. Марута Н.А., Явдак И.А., Череднякова Е.С. Оценка эффективности нейротрофической терапии депрессий. *Укр. вісн. психоневрол.* 2016. Т. 24. Вип. 2. С. 62-68.
7. Чередниченко Н.В., Левада О.А. Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях и их коррекция эсциталопрамом. *Укр. неврол. журн.* 2015. № 1. С. 109-114.
8. Alvarez X.A., Corzo L., Laredo M. et al. Neuropeptide dietary supplement N-PEP-12 enhances cognitive function and activates brain bioelectrical activity in healthy elderly subjects. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 27. P. 483-487.
9. Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today*. 2011. Vol. 47. P. 487-513.
10. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18. P. 59-68.
11. Alvarez X.A., Figueroa J., Muresanu D. Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury. *Future Neurol.* 2013. Vol. 8. P. 175-192.
12. Carrasco J.L., Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int. J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. P. 1428-1434.
13. Crooke T.H., Ferris S.H., Alvarez X.A. et al. Effect of Memento on memory among older adults. *Int. Neurol. J.* 2019. Vol. 1. P. 40-45.
14. Dreverts W.C. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiat.* 2000. Vol. 48. P. 813-829.
15. Duman R.S. Theories of depression — from monoamines to neuroplasticity. *Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression*. London: Sci. Press, 2004. P. 1-12.
16. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role on depression and suicide. *Neuropsychiat. Dis. Treat.* 2009. Vol. 5. P. 433-449.
17. El-Marasy S.A., El-Awdan S., Hassan A. et al. Antidepressant effect of Cerebrolysin in reserpine-induced depression in rats: behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence. *Chem. Biol. Interact.* 2021. Vol. 334. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109329.
18. Gothe E., Enache D., Wahlund L.O. et al. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. *Panminerva Med.* 2012. Vol. 54. P. 161-170.
19. Han F.-F., Wang H.-X., Wu J.-J. et al. Depressive symptoms and cognitive impairment: a 10-year follow-up study from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *Eur. Psychiat.* 2021. Vol. 64. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2230.
20. Hirao K., Yamashita F., Kato H. et al. Associations of depressive symptoms with white matter abnormalities and regional blood flow in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2022. Vol. 10. P. 846-850.
21. Holms R.J., Wermeyer K., Smith P.A. Depression and cardiovascular pathology: epidemiology and risk factors. *Epidemiology Studies in Neurology and Psychiatry: Practical Guidelines*. Chicago: Illinois Univ. Press, 2002. P. 104-116.
22. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 24. P. 677-736.
23. Jiang C., Salton S.R. The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Transl. Neurosci.* 2013. Vol. 4. P. 46-58.
24. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair in counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today*. 2012. Vol. 48. Suppl. A. P. 3-24.
25. Mendez M.F., Cummings J.L. *Dementia*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. 654 p.
26. Muresanu D.F., Rainer M., Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J. Neural Transm.* 2002. Vol. 62. Suppl. P. 277-285.
27. Muresanu D.F., Popa L.L., Chira D. et al. Роль та вплив Церебраліну у лікуванні ішемічного інсульту. *Міжнар. неврол. журн.* 2022. № 4. С. 53-65.
28. Muresanu I.A., Grad D.A., Muresanu D.F. et al. The effect of Cerebrolysin on anxiety, depression and cognition in moderate to severe traumatic brain injury patients: a CAPTAIN II Retrospective Trial Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58. doi: 3390/medicina58050648.
29. Pan Z., Park C., Brietzke E. et al. Cognitive Impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr.* 2019. Vol. 24. P. 22-29.
30. Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease. *Dial. Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 15. P. 455-463.
31. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiat.* 1999. Vol. 45. P. 1085-1098.
32. Roca M., Vives M., Lopez-Navarro E. et al. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp. Psiquiat.* 2015. Vol. 43. P. 187-193.
33. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiat.* 2020. Vol. 7. P. 611-627.
34. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Amer. J. Psychiat.* 2006. Vol. 163. P. 1905-1917.
35. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N. et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiat.* 2003. Vol. 54. P. 70-75.
36. Schmidt H.D., Duman R.S., Abumaria N. et al. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behaviour. *Behav. Pharmacol.* 2007. Vol. 18. P. 391-418.

37. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 3251-3261.
38. Strilciuc S., Vecsel L., Boering D. et al. Safety of Cerebrolysin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials. *Pharmaceuticals.* 2021. Vol. 14. P. 1297.
39. Wang S.M., Han C., Pae C.U. Criticism of drugs in early development for the treatment of depression: what can be improved? *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2015. Vol. 24. P. 445-453.
40. Wilson R.S., Barnes L.L., Mendez de Leon C.F. et al. Depressive symptoms, cognitive decline and risk of AD in older persons. *Neurology.* 2002. Vol. 59. P. 364-370.
41. Windisch M., Hutter-Paier B., Grygar E. et al. N-PEP-12 — a novel peptide compound that protects cortical neurons in culture against different age and disease associated lesions. *J. Neural Transm.* 2005. Vol. 112. P. 1331-1343.
42. Wiszniewska M., Czlonkowska A. Применение Церебролизина в нейропротекции и нейрорегенерации (обзор литературы). *Міжнар. неврол. журн.* 2015. № 8. С. 51-59.
43. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2020. Vol. 277. P. 55-64.
44. Zhang C., Chopp M., Cui Y. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res.* 2010. Vol. 88. P. 3275-3281.

Отримано/Received 03.02.2023

Рецензовано/Revised 23.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2023 ■

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Depressive and cognitive disorders in angioneurology: options of neurotrophic therapy

Abstract. The article deals with the problem of combined depressive and cognitive disorders in cerebrovascular diseases. Special attention is paid to the role of neurotrophic and neuroplastic disorders in the pathogenesis of depression and cognitive impairment. The causes for the lack of antidepressant effectiveness + in the treatment of depressive disorders and the justified feasibility of using an augmentation strategy in the pharmacotherapy of depressions, especially those combined with cognitive dysfunction, are analyzed. In particular, the role of the brain-derived neurotrophic factor in the development of the specified forms of pathology is evaluated, and the need for adequate influence on this link of the pathogenesis of depression and cognitive disorders is emphasized. For this purpose, in the light of the modern evidence base, the use of the neuropep-

tide drug Cerebrolysin can be considered the optimal option. The mechanisms of Cerebrolysin action are analyzed in detail from the point of view of its influence on neurotrophic and neuroplastic processes in the brain; the results of clinical studies on Cerebrolysin administration in patients with combined depressive and cognitive disorders, the characteristics of its effectiveness and safety are considered. It is also noted the expediency of continuing the course of therapy with MemoProve, which is a combination of neurotropic peptide polypeptides, after Cerebrolysin treatment is stopped. In general, the rationale for the use of neuropeptides as directed pathogenetic therapy of depression and cognitive impairment is given.

Keywords: depression; cognitive impairment; neurotrophic and neuroplastic processes; Cerebrolysin; MemoProve

УДК 616.831.71-006.484.03-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.990>

Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv
Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University,
Uzhhorod, Ukraine

The impact of extent of resection on the long-term surgical outcome of grade II diffuse astrocytoma: a retrospective study

Abstract. Background. Diffuse astrocytomas (DAs) are slow-growing, primary, diffuse brain tumors that originate from glial cells. As part of low-grade glioma, grade II DA is a tumor with unclear borders; small clusters of tumor cells tend to expand into and infiltrate adjacent healthy tissue. Major debate surrounds the predictive value of the extent of resection (EOR) in DA. To evaluate the impact of the EOR on the surgical outcomes in grade II DA over the long-term, we conducted a retrospective analysis. Specifically, we aimed to evaluate the correlation between pre- and postoperative tumor sizes and overall survival (OS). **Materials and methods.** Patients diagnosed with diffuse astrocytoma between 2010 and 2020 who underwent surgery to remove the tumor and were then monitored until January 2022 were included in our retrospective review. The EOR was determined as preoperative volume minus postoperative volume divided by preoperative volume multiplied by 100 %, and then categorized into five groups based on magnetic resonance imaging obtained 72 hours following surgery. There are five categories: 1) > 99 % — gross total resection; 2) 91–99 % — near-total resection; 3) 70–90 % — subtotal resection; 4) 70 % — partial resection; 5) biopsy. The independent relationship between the EOR and subsequent OS was analyzed using a multivariate proportional hazards regression model. **Results.** In the end, we included 18 cases in our investigation. All patients had a mean survival of 35.33 months, 38 months in males ($n = 12$, mean age 40.83 years) and 22 months in females ($n = 6$, mean age 32 years). We divided the observed patient survival periods into five distinct classes based on the EOR. We found that a higher EOR predicts a better prognosis for adult individuals with diffuse astrocytoma. There was no statistically significant correlation between the pre- or postoperative tumor volume and the OS, as determined by regression analysis. **Conclusions.** Greater EOR is indicative of a better prognosis for patients with diffuse astrocytoma. Our results provide a much-needed re-evaluation of surgical efficacy in diffuse astrocytoma and support the use of maximal resection as initial treatment. Patient survival does not seem to be related to the size of the removed tumor.

Keywords: glioma; diffuse astrocytoma; astrocytoma; extent of resection

Introduction

Diffuse astrocytomas (DAs) are a kind of low-grade glioma (LGG) with a WHO (World Health Organization) grade II classification. Depending on the source, the average lifespan of a person with DA might be from 3.9 to 10.8 years. Many LGG patients have a good prognosis over the long period, but some undergo anaplastic transition that could cause irreversible brain injury and even death [7–10].

DAs are classed as IDH-mutant, IDH-wildtype, or not otherwise described based on the mutation status of the IDH gene [11]. DAs infiltrate brain parenchyma, however, complete removal is challenging: 14 to 17 % of total gross resections are performed [2, 3]. This means that persistent tumors pose a challenge in the long-term monitoring of DA patients. Young and middle-aged people (age at diagnosis is on average 40 years) are disproportionately affected by DAs,

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Діпак Чаулагайн, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050)561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, Department of Neurosurgery, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st, 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050)561 90 18

Full list of authors' information is available at the end of the article.

despite the fact that they are very rare tumors making up only approximately 15 % of gliomas [12–14].

We did a retrospective study to see how the extent of resection (EOR) affected the long-term outcomes in DA patients who had surgery to remove their tumors. Neurosurgical treatment of DA is controversial. Identifying prognostic factors such as age at diagnosis, gender, symptom onset, persistence, impairment level, Karnofsky performance score, radiological abnormalities, EOR, and subtype can increase quality of life and lifespan [15–18].

The **goal** was to find out whether a greater EOR would significantly improve the overall survival (OS), so a retrospective analysis of outcomes in grade II DA was conducted with a focus on surgical therapy and the present therapeutic strategy.

Materials and methods

Uzhhorod Regional Center of Neurosurgery and Neurology cared for 32 patients with DA between 2010 and 2020. We were unable to include 14 patients in our statistical analysis because of lost contact, missing records, or age under 18. Eighteen patients' medical records were examined retrospectively. Twelve men (66.67 %) with a mean age of 40.83 years and 6 women (33.33 %) with a mean age of 32 years were included in our study. These patients met inclusion criteria, thus, their data were used in the final analysis. At our clinic, we operated adults diagnosed with diffuse astrocytoma (histopathological grade II astrocytoma). As of January 2022, they were still being monitored for results. Only patients with complete clinical data were recorded. This included data of patients, a clinical findings background, imaging results, surgical details, tumor characteristics, and pathology reports.

Diagnosis and follow-up

All patients had headaches and neurological impairments. All these individuals underwent preoperative magnetic resonance imaging (MRI) with and without gadolinium, MRI was also performed within 72 hours after surgery. Patients were followed for 2 to 144 months (median 36 months) after hospital discharge. Follow-up MRIs were serial in all patients. Data on postoperative quality of life and recurrence was gathered by telephone interviews or examination findings and imaging. T1-weighted MRI revealed the abnormal growth, and a biopsy taken during excision provided conclusive proof of the diagnosis. Preoperative T1 contrast-enhanced MRI was used to evaluate tumor volume. T1 contrast-enhanced images were acquired in an axial (A), sagittal (B), and coronal (C) plane to calculate the tumor volume. We used the same volumetric approach to collect a second MRI image (postoperative) within 72 hours. Follow-up MRIs for recurrence, clinical symptoms, and death were performed until January 2022. All the mortalities were double-checked by family members, phone calls, and messages.

Data management and analysis

Preoperative tumor volume (X) was classified into four categories: 1) $> 20 \text{ cm}^3$; 2) $20\text{--}50 \text{ cm}^3$; 3) $51\text{--}100 \text{ cm}^3$; 4) $> 100 \text{ cm}^3$, whereas postoperative tumor volume (Y) had three categories: 1) $0.1\text{--}10 \text{ cm}^3$; 2) $10.1\text{--}50 \text{ cm}^3$; 3) $50.1\text{--}100 \text{ cm}^3$. The EOR was calculated by subtracting the volume before and after surgery and multiplying the result by 100 %. Using the newly obtained EOR, we categorized our information as follows: 1) gross total resection (GTR); 2) near total resection (NTR); 3) subtotal resection (STR); 4) partial resection (PR), and 5) biopsy for rates of 70 %. Our key finding was an increase in postoperative survival time. Time of survival

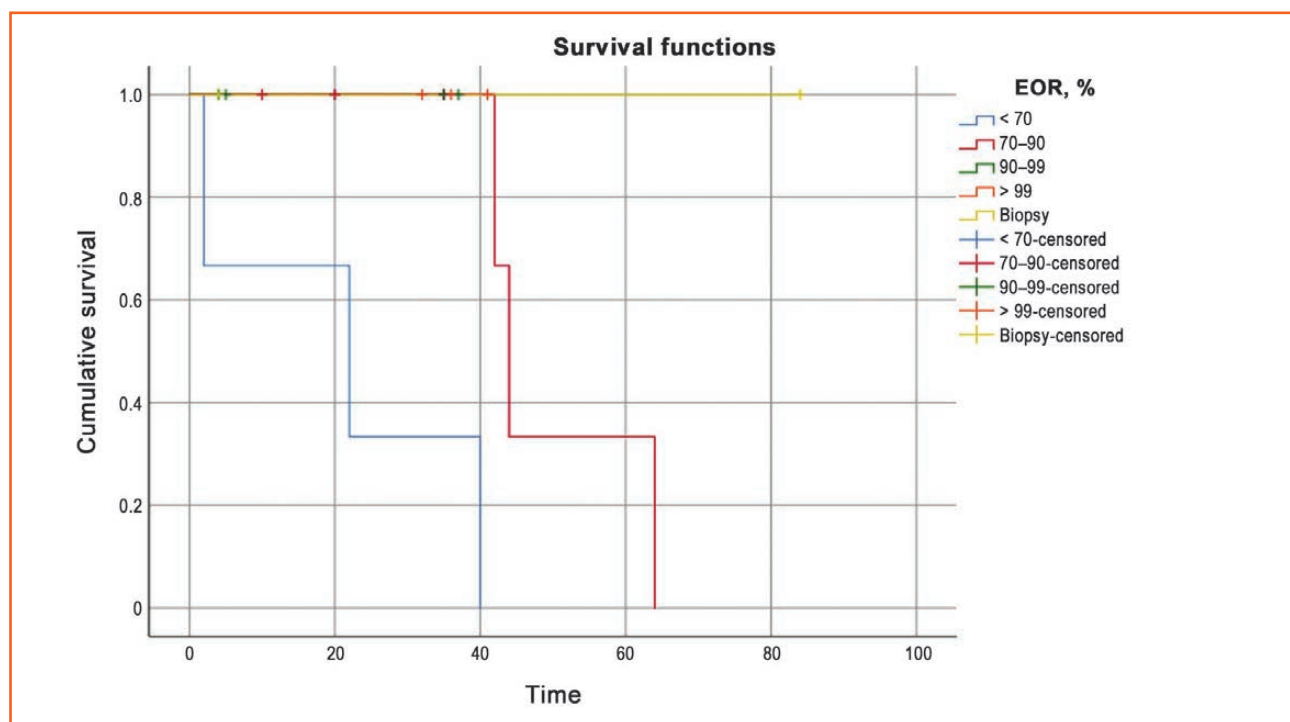


Figure 1. Kaplan-Meier survival graph with the EOR as factor variable

was measured in months after surgery (and was stratified by the EOR). A log-rank test was used to determine the effect of the EOR on survival. Furthermore, Cox regression analysis models were used to determine the impact of pre- and postoperative volumes on the median survival time.

Results

Our ultimate sample size was 18 patients (12 men and 6 women), after evaluating 32 initial records. The average age of a male patient at diagnosis was 40.83 years. At the end of the observation period, 7 males (58.33%) were still alive, mortality rate was 41.66 %. Males had a significantly lower OS at 32 months on average, with only two cases of recurrence. For women, the average age at diagnosis was 32 years. Five females were still alive by the end of the follow-up period (16.66 %). There was only one recurrence in women, and their median OS was 22 months.

Survival analysis (Kaplan-Meier method)

Kaplan-Meier method with log-ranking was used to assess the survival rate for the EOR percentage as a factor variable. Time was calculated in months (Fig. 1).
The results of log-rank test showed that there is a significant difference in time of death from operation date for the EOR percentage (Table 1). The longest survival time since surgery for respondents in < 70 % EOR group was 40 months. On the other hand, the longest survival time for respondents in 70–90 % EOR was 64 months after interven-

tion. The censored category in the graph shows respondents who were alive at the time of recording data. It indicates that all the respondents in 90–99 % EOR, > 99 % EOR were alive at the time of data recording and there were no deaths in this category. Log-rank test was significant ($\chi^2(4) = 16.255$, $p < 0.01$), which shows that there is a significant difference in survival curves between people in different categories of the EOR variable. However, the sample size of 18 was very low to reach any conclusion and the results don't mean anything as a lot of assumptions are not being met. A sample size of at least 100 would have made the results more meaningful.

Cox regression with preoperative tumor

Omnibus test was not significant ($p = 0.456$) (Table 2). Therefore, there was no impact of preoperative tumor on survival.

First category of preoperative volume (i.e., < 20 cm³) was used as reference and the results indicate there is no difference in survival and hazard rates of other two preoperative categories compared to the first one ($p > 0.05$) (Table 3). Preoperative volume of 51–100 cm³ had a very high hazard ratio of 4.147. However, it was not statistically significant.

Cox regression with postoperative volume

Omnibus test was found to be significant ($\chi^2(2) = 6.394$, $p < 0.05$) (Table 4). However, postoperative volume had no impact on survival ($p = 0.146$).

Table 1. Log-rank test for survival based on the EOR

Overall comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log-rank (Mantel-Cox)	16.255	4	0.003
Test of equality of survival distributions for the different levels of the EOR percentage			

Table 2. Omnibus test for preoperative tumor

Omnibus tests of model coefficients ^a									
Overall (score)				Change from previous step			Change from previous block		
–2 log likelihood	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
19.121	1.818	2	0.403	1.569	2	0.456	1.569	2	0.456

Note: here and in Table 4: ^a – beginning block number 1. Method = Enter.

Table 3. Beta coefficient for preoperative tumor

Variables in the equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95.0% CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Preoperative volume			1.615	2	0.446			
Preoperative volume (1)	0.371	1.009	0.136	1	0.713	1.450	0.201	10.471
Preoperative volume (2)	1.422	1.134	1.572	1	0.210	4.147	0.449	38.311

As shown in Table 5, there is no difference in survival based on the postoperative volume ($p > 0.05$). A very small sample was chosen, which makes the analysis just a waste of time and we did not achieve anything as no assumptions are going to be met in a sample size of 18 respondents only with only six being at risk.

Discussion

We found that the greatest EOR was associated with a longer overall survival. In comparison to earlier studies that revealed GTR rates ranging from 4 to 15 % [19–21], ours was greater because we prioritized attaining the maximum surgical resection possible for each patient.

According to Smith et al. [22], patients with greater than 90% resection had five- and eight-year OS rates of 97 and 91 %, while those with less than 90% resection had 76 and 60 %. A reduced postoperative tumor volume is linked to a longer OS, but Mariani et al. [23] achieved $> 90\%$ excision in only 10 % of patients. Because tumor volume correlates with poor prognosis, surgical excision is recommended before tumor begins to grow. In our analysis, the median time to death for those with the EOR of 70 % or less was 40 months after surgery. On the other hand, patients with the EOR between 70 and 90 % had a median survival of 64 months. In any of the other subgroups, the EOR factor did not play a role in anyone's death. At the time the data was obtained, there were no fatal cases occurring among individuals who had the EOR of 90 % or higher or greater than 99 %. According to our findings on the tumor volume, the preoperative volume ranging from 51–100 cm³ was associated with a risk ratio that was 4.147 times greater for overall survival. Although postoperative volume did not affect survival, the difference was not statistically significant ($p = 0.146$).

For this reason, tumors are strongly advised to be surgically excised before their volumes increase and prognosis worsens. Due to the small tumor volume, which was statistically related with a longer OS in the univari-

ate analysis, 76.67 % of patients in our study underwent a gross total resection. The question of when surgery is most beneficial for individuals with low-grade infiltrative gliomas is still highly contested [8, 17, 24–27]. Compared to debulking therapy alone, we show that a more extensive resection does predict considerably improved OS. As we get closer to the limits of the EOR in total resection, we expect survival rates to improve dramatically. Expected survival time is drastically altered by even a little quantity of residual tumor.

Smaller lesions may have a different biology than larger ones, according to research [23, 28, 29]. Greater pretreatment tumor volume was related to shorter OS. We identified a 4.147 overall survival risk ratio among DA patients with tumor sizes between 51 and 100 cm³. Larger tumors may have a faster growth rate, resulting in a faster recurrence after a gross total resection or a quicker rate of growth following a partial resection. Patients with larger tumors before surgery may have a shorter OS due to a quicker growth rate. Inconsistent EOR definitions from previous research impede accurate comparisons of patient outcomes. Three of the five papers on the EOR in LGGs that met basic design requirements were reviewed by Keles et al. [25]. The 5- and 8-year OS rates in the present dataset are much higher than those of Soffietti et al. [30]. Postoperative survival for patients who underwent partial resection was 40 months. STR resulted in a 64-month post-surgery survival rate. The graph's censored group represents patients who had not died yet. This means no NTR or GTR respondents died before data collection.

Although Wijnenga et al. [21] recently evaluated the impact of surgery in a large cohort of molecularly defined grade II diffuse gliomas and found that larger postoperative glioma volume was associated with worse overall survival (risk ratio 1.01 per 1 cm³ increase in residual glioma volume), Wahl et al. [31] investigated postoperative tumor volume and DA survival. This finding supports maximal safe resection in all

Table 4. Omnibus test for postoperative tumor

Omnibus tests of model coefficients ^a									
	Overall (score)			Change from previous step			Change from previous block		
–2 log likelihood	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
15.441	6.394	2	0.041	5.250	2	0.072	5.250	2	0.072

Table 5. Coefficients for postoperative tumor

Variables in the equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95.0% CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Preoperative volume			3.851	2	0.146			
Preoperative volume (1)	8.236	177.613	0.002	1	0.963	3772.615	0.000	5.765E+154
Preoperative volume (2)	10.518	177.611	0.004	1	0.953	36987.919	0.000	5.635E+155

LGG subtypes. In IDH-mutant astrocytoma, even minute tumor remnants affect OS. The survival difference between 0.1–5.0 and 0.0 cm³ tumor remains significant. The EOR is a prognostic indication for DA patients. The higher EOR improves overall, progression-free survival, and time to malignant transformation [32]. Maximizing the EOR and preventing neurological deficits are the goals of surgery. Innovative surgical procedures [33] are used for the safest resections. Our analysis shows that all NTR and GTR respondents were alive at the time of data collection.

Conclusions

Survival rates of patients with diffuse astrocytoma are influenced in multiple ways by the degree of surgical resection. Significantly more surgical resection is advantageous for patients with DA. We found no difference in survival rates between smaller and larger tumor volumes. The grade II DAs require additional research with bigger cohort sizes and molecular substratification.

References

1. Daniels T.B., Brown P.D., Felten S.J. et al. Validation of the EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. 81(1). 218-224.
2. Kumthekar P., Patel V., Bridge C. et al. Prognosis of older patients with low-grade glioma: a retrospective study. *Integr. Cancer Sci. Ther.* 2017. 4(5). 1-5.
3. Spych M., Gottwald L., Jesień-Lewandowicz E., Sztajer S., Fijuth J. Response to postoperative radiotherapy as a prognostic factor for patients with low-grade gliomas. *Oncol. Lett.* 2012. 4(3). 455-460.
4. Bourne T.D., Schiff D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. 6(12). 695-701.
5. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. 64(6). 479-489.
6. Okamoto Y., Di Patre P.L., Burkhard C. et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004. 108(1). 49-56.
7. Wessels P.H., Weber W.E., Raven G., Ramaekers F.C., Hopman A.H., Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol.* 2003. 2(7). 395-403.
8. Cavaliere R., Lopes M.B., Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol.* 2005. 4(11). 760-70.
9. McCormack B.M., Miller D.C., Budzilovich G.N., Voorhees G.J., Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults — 1977–1988. *Neurosurgery.* 1992. 31(4). 636-42.
10. Abdulrauf S.I., Edvardsen K., Ho K.L., Yang X.Y., Rock J.P., Rosenblum M.L. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. *J. Neurosurg.* 1998. 88(3). 513-20.
11. National Cancer Institute. NCI Thesaurus Version 18.11d. Available from: <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser>.
12. Duffau H. Toward an “active” cognitive assessment in patients with diffuse low-grade glioma. *World Neurosurg.* 2014. 82(1–2). e129-31.
13. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir. (Wien).* 2012. 154(4). 569-74.
14. Klein M., Duffau H., De Witt Hamer P.C. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J. Neurooncol.* 2012. 108(2). 309-18.
15. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol. Microbiol. Scan.* 1950. 27. 51-64.
16. Majchrzak K., Kaspera W., Bobek-Billewicz B., Hebda A., Stasik-Pres G., Majchrzak H. et al. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012. 114(8). 1135-44.
17. Lang F.F., Gilbert M.R. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *J. Clin. Oncol.* 2006. 24(8). 1236-45.
18. Prados M.D., Haas-Kogan D. Low-grade glioma. Potential new markers and strategies. *Neuro-Oncology.* 2009. 12. 19-21.
19. Shaw E.G. et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of Clinical Oncology.* 2012. 30. 3065-3070.
20. Baumert B.G. et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncology.* 2016. 17. 1521-1532.
21. Wijnenga M.M.J. et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro-Oncology.* 2018. 20. 103-112.
22. Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Cha S. et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26(8). 1338-45.
23. Mariani L., Siegenthaler P., Guzman R., Friedrich D., Fahti A.R., Ozdoba C. et al. The impact of tumour volume and surgery on the outcome of adults with supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Acta Neurochir. (Wien).* 2004. 146(5). 441-8.
24. Berger M.S., Rostomily R.C. Low-grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J. Neurooncol.* 1997. 34. 85-101.
25. Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J. Neurosurg.* 2001. 95. 735-745.
26. Piepmeyer J., Baehring J.M. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 2004. 69. 55-65.
27. Grier J.T., Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist.* 2006. 11. 681-693.
28. Berger M.S., Deliganis A.V., Dobbins J. et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer.* 1994. 74. 1784-1791.
29. Kreth F.W., Faist M., Rossner R. et al. Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas: a new pattern of prognostic factors. *Cancer.* 1997. 79. 370-379.
30. Soffietti R., Chio A., Giordana M.T. et al. Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery.* 1989. 24. 686-692.

31. Wahl M., Phillips J.J., Molinaro A.M. et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro-Oncol.* 2017. 19(2). 242–251.

32. Claus E.B., Horlacher A., Hsu L., Schwartz R.B., Dello-Iacono D. et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer.* 2005. 103(6). 1227–33.

33. Jakola A.S., Myrnes K.S., Kloster R., Torp S.H., Lindal S., Unsgård G., Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA.* 2012. 308(18). 1881–8.

Received 05.01.2023

Revised 23.01.2023

Accepted 30.01.2023 ■

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>

Taras Havryliv, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: thavryliv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0271-8983>

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.

Ethics approval and consent to participate. This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

Information about funding. No funding was received for this research.

Authors' contributions. Dipak Chaulagain — concept and design, statistical analysis, first draft of manuscript; Volodymyr Smolanka — study supervision; Andriy Smolanka — study supervision, critical revision of the first draft; Taras Havryliv — study supervision. All authors have revised and approved the submitted version.

Dipak Chaulagain, Смолянко В., Смолянко А., Гаврилів Т.

Ужгородський обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету, м. Ужгород, Україна

Вплив обсягу резекції на віддалені хірургічні результати при дифузній астроцитомі II ступеня: ретроспективне дослідження

Анотація. Актуальність. Дифузні астроцитомы (ДА) — це повільно зростаючі первинні дифузні пухлини головного мозку, що походять з гліальних клітин. У складі гліоми низького ступеня злоякісності ДА II ступеня є пухлиною з нечіткими межами; невеликі скупчення пухлинних клітин мають тенденцію поширюватися в прилеглі здорові тканини та проникати в них. Основні дебати точаться навколо прогностичного значення обсягу резекції (ОР) при ДА. Щоб оцінити вплив ОР на результати хірургічного втручання при ДА II ступеня в довгостроковій перспективі, ми провели ретроспективний аналіз. Зокрема, **метою** було оцінити кореляцію між до- та післяопераційними розмірами пухлини та загальною виживаністю (ЗВ). **Матеріали та методи.** Пацієнти з діагнозом дифузної астроцитомы, установленим між 2010 і 2020 роками, які перенесли операцію з видалення пухлини, а потім знаходилися під спостереженням до січня 2022 року, були включені в наш ретроспективний огляд. ОР визначали як передопераційний об'єм мінус післяопераційний об'єм, поділений на передопераційний об'єм, помножений на 100 %, а потім класифікували в п'ять груп на основі результатів магнітно-резонансної томографії, отриманих через 72 години після втручання. Існує п'ять категорій: 1) > 99 % — тотальна резекція; 2) 91–99 % —

майже тотальна резекція; 3) 70–90 % — субтотальна резекція; 4) 70 % — часткова резекція; 5) біопсія. Незалежний зв'язок між ОР та наступною ЗВ аналізували за допомогою багатовимірної регресійної моделі пропорційних ризиків. **Результати.** Зрештою, ми включили до нашого дослідження 18 випадків. Усі пацієнти мали середню виживаність 35,33 місяця: 38 місяців у чоловіків (n = 12, середній вік 40,83 року) і 22 місяці в жінок (n = 6, середній вік 32 роки). Ми розділили спостережувані періоди виживання пацієнтів на п'ять різних класів на основі ОР. Виявлено, що вищий показник ОР передбачає кращий прогноз у дорослих осіб із дифузною астроцитомою. Не було статистично значущої кореляції між до- або післяопераційним об'ємом пухлини та ЗВ, як визначено регресійним аналізом. **Висновки.** Вищий показник ОР вказує на кращий прогноз у пацієнтів із дифузною астроцитомою. Наші результати підтверджують необхідність переоцінки хірургічної ефективності при дифузній астроцитомі та підтримують використання максимальної резекції як початкового методу лікування. Виживаність пацієнтів, напевно, не залежить від розміру видаленої пухлини.

Ключові слова: гліома; дифузна астроцитома; астроцитома; обсяг резекції

UDC 616.89-008.45/46/47:616.12-008.313:615.817

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.991>

S.M. Stadnik

Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Effect of pacemaker implantation on neurological symptoms and cognitive functions in patients with bradyarrhythmias

Abstract. Background. The purpose of our work was to investigate the neurological symptoms and cognitive status of patients with bradyarrhythmias after pacemaker implantation in the early period and during a longitudinal study. **Materials and methods.** Forty-six patients with various forms of bradyarrhythmias are divided into 2 groups depending on the therapy: group 1 — 29 people who underwent primary pacemaker implantation; group 2 — 17 individuals who were treated with drug therapy to correct bradyarrhythmias. Patients were examined at baseline, after 10 days, 6 and 12 months. The assessment of treatment effectiveness was based on the dynamics of neurological symptoms, cognitive functions, indicators of central and cerebral hemodynamics, markers of systemic inflammation. **Results.** The patients of the group 1 had a more pronounced regression of neurological symptoms compared to those in the group 2. Against the background of pacemaker implantation, a significant improvement of all cognitive functions was noted: memory, attention, speaking rate, visual-spatial and simultaneous gnosis, speech activity, as well as emotional status. The improvement of central and cerebral hemodynamic parameters revealed after pacemaker implantation consisted, first of all, in positive myocardial remodeling, an increase in blood flow velocity in the extra- and intracranial sections of the carotid arteries. Positive clinical dynamics was combined with a significant decrease in the content of proinflammatory cytokines, which indicated a decrease in the activity of immune inflammation. **Conclusions.** Pacemaker implantation improves neurological status, contributes to the reduction of the severity of cognitive and affective disorders in patients with bradyarrhythmias due to the improvement of the left ventricular systolic and diastolic characteristics, the contractile function of the myocardium of the left ventricle, central hemodynamics, the functional state of cerebral blood flow, and a decrease in the activity of immune inflammation. **Keywords:** cognitive disorders; atrioventricular block; sick sinus syndrome; atrial fibrillation; pacemaker

Introduction

Disorders of higher brain functions are one of the most urgent medical and social problems, as they lead to a decrease in the quality of life, disorders of social and professional activity of a person, and with a long course — to the development of dementia and complete social maladaptation [1–4].

In the majority of works on the study of cognitive deficit (CD), the role arterial hypertension and cerebral atherosclerosis in its occurrence was investigated [5–8]; however, the impact of arrhythmias on the development of cognitive deficits has not been sufficiently studied.

Currently, both medical and surgical methods of treatment are used to treat cardiac arrhythmias. One of the most promising and effective of them is the implantation of permanent pacemakers [9]. There is isolated information about the effect of pacemaker implantation on cognitive functions (CF) [10, 11]. At the same time, there are no comparative data on the state of CF in patients with implanted pacemaker and medical correction of bradyarrhythmias.

Choosing the right treatment strategy for bradyarrhythmias can slow the progression of cognitive deficits, which will improve not only the clinical status of patients, but also their prognosis. The above positions determined

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Стадник Сергій Миколайович, доктор медичних наук, начальник кардіологічної клініки, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: deporss76@gmail.com

For correspondence: Serhii Stadnik, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

the relevance of the chosen direction of research and its purpose.

The purpose of our work was to investigate the neurological symptoms and cognitive status of patients with bradyarrhythmias after pacemaker implantation in the early period and during of a longitudinal study.

Materials and methods

We examined 46 patients (mean age 66.1 ± 3.7 years) who were divided into 2 groups: group 1 — 29 patients who underwent primary implantation of pacemaker; group 2 — 17 patients who were treated with drug therapy to correct bradyarrhythmias (in acute forms — 0.1% solution of atropine sulfate intravenously 1–2 ml or 0.05% solution of alupent by intravenous drip 5.0 per 200.0 physiological solution; for chronic and protracted forms — zelenin: 30 drops 3 times a day).

It is obvious that the patients of the group 2 also needed the implantation of a permanent pacemaker, and drug therapy cannot be an alternative to their treatment. However, part of the patients in this group were at the stage of waiting for pacemaker implantation, another part categorically refused surgical intervention, fearing the negative impact of a foreign object in the body on the general well-being, part explained their refusal by the lack of funds for its installation.

Among the indications for pacemaker implantation, there were: third-degree atrioventricular block — 19 (65.5 %) patients, sick sinus syndrome (SSS) — 6 (20.7 %), brady-systolic variant of permanent atrial fibrillation — 4 (13.8 %) cases. Patients with atrioventricular block and SSS were implanted in the DDDR mode (dual-chamber rate-adaptive atrioventricular stimulation), patients with bradyarrhythmias — in the VVIR mode (isolated rate-adaptive ventricular stimulation).

Underlying conditions, which led to the development of arrhythmias, were ischemic heart disease and/or essential hypertension in 31 (67.4 %) patients, non-coronary myocardial diseases — in 12 (26.1 %), chronic rheumatic heart disease — in 3 (6.5 %) cases.

Patients of the group 1 during the study after pacemaker implantation did not have their own rhythm faster than the programmed pacemaker, and a fixed baseline pacemaker rhythm was continuously recorded. The frequency of stimulation in the examined patients was within physiological limits and corresponded to 60–70 beats per minute.

During the first 2 weeks from the start of treatment, patients of both groups were hospitalized and received standard therapy, which included hypotensive, hypolipidemic, and antithrombotic drugs. After discharge from the hospital, all patients were observed on an outpatient basis for 12 months. Patients were reexamined after 10 days, 6 and 12 months. During the specified period, a detailed clinical and paraclinical examination was carried out. The evaluation of treatment effectiveness was based on the dynamics of neurological symptoms, CF, indicators of central and cerebral hemodynamics, markers of systemic inflammation. During the year, all patients received outpatient treatment recommended upon discharge from the hospital.

In 10.3 % of patients of the group 1, complications in the early postoperative period were observed: increased body temperature, hematoma of the implantation site, vein thrombosis in the arm on the side of implantation. This coincided with literature data, according to which infectious complications in the early postoperative period accompany 0.02 to 12 % of implantations [12].

During 12 months of observation, 6 (13 %) patients dropped out of the study at different times. In 1 (3.4 %) patient of the group 1 and in 2 (11.8 %) patients of the group 2, the cause of withdrawal was acute cerebrovascular accident. Three (3.5 %) people died: in the group 1 — one (3.4 %) patient (cause of death was pulmonary embolism), in the group 2 — two (17.6 %) patients (due to acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident). Thus, after a year of observation, 40 patients remained in the study (Table 1).

Table 1. Dynamics of the number of patients in observation groups, n (%)

Term	Group 1	Group 2
Baseline*	29 (100)	17 (100)
10 days	29 (100)	17 (100)
6 months	28 (93.1)	15 (82.4)
12 months	27 (86.2)	13 (70.6)

Note: * — the number of patients at the time of inclusion in the study.

Inclusion criteria without research assistance:

1. The patient's ability to make productive contact with the doctor to assess the cognitive status.

2. Voluntary informed consent of the patient or, if necessary, the consent of the person caring for the patient.

Criteria for excluding patients from the study:

1. Lack of voluntary informed consent of the patient.

2. Other possible causes of CD, in addition to cerebrovascular disease: Parkinson's disease and parkinsonism syndrome, Huntington's disease, Wilson-Konovalov disease, normal pressure hydrocephalus, brain tumors (primary and metastatic), neuroinfections, epilepsy, demyelinating diseases, Alzheimer's disease, frontotemporal degeneration, dementia with Lewy bodies.

3. Brain injuries and their consequences, which are the only cause of cognitive deficit.

4. A history of acute disorders of cerebral blood circulation.

5. Unstable angina, myocardial infarction during the last 3 months.

6. Diseases accompanied by pronounced chronic inflammation (infectious, dermatological) and purulent-septic complications.

7. Any somatic diseases in the stage of decompensation, mental pathology or alcoholism (including: daily consumption of more than 30 ml of alcohol during the last 3 months), drug addiction.

8. The use of drugs that have a potentially negative effect on intellectual and cognitive functions (neuroleptics, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, central cholinolytics, barbiturates, antiepileptic drugs).

Neurological examination included clarification of complaints with an emphasis on impaired memory, attention, speech and other cognitive functions, emotional instability. Objective neurological examination was performed according to the generally accepted method. A formalized score was used to assess the severity of symptoms. The absence of a symptom on the scale was given 0 points, a mild symptom — 1 point, a moderate symptom — 2 points, a significant symptom — 3 points. After treatment, the patient assessed the severity of the corresponding complaints according to the following scheme: 3 points — the symptom remained at the previous level, 2 points — the severity of the symptom decreased, 1 point — the symptom decreased significantly and 0 points — the symptom regressed. If the symptom worsened during therapy, 4 points were set.

Neuropsychological examination included the following tests: Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein M. et al., 1975), Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois B. et al., 2000), Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis S., 1976), 10 words (Luria A.R., 1969), 5 words (Grober E. et al., 1988), verbal association (Kazdin A., 1982), Judgment of Line Orientation (Benton A., 1975), unpainted objects (Luria A.R., 1969), clock drawing (Sunderland T. et al., 1989), Trail Making Test (Reitan R.M., 1958), Boston Naming Test (Kaplan J. et al., 1978), Spielberger-Hanin anxiety self-assessment scale (Spielberger C.D. et al., 1976), Beck Depression Inventory (Beck A.T. et al., 1975) [13].

The study of central hemodynamics consisted of two-dimensional transthoracic echocardiography in the mode of pulsed wave tissue Doppler using an ultrasound scanner LOGIQ 500 MD (Japan) according to standard methods. The study of cerebral hemodynamics, Doppler ultrasound were performed on a Doppler device MyLab-25 (Esaote S.p.A., Italy) according to standard methods. The blood flow velocities (peak systolic (Vps), end-diastolic (Ved), mean velocity (Vm)) and indices of vascular resistance (pulsatility index (PI) and resistance index (RI)) in the middle cerebral artery were studied.

To assess the inflammatory profile, the blood levels of cytokines such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on a biochemical analyzer Immulite 1000 (Siemens AG, Germany). The level of C-reactive protein

(CRP) was determined by immunoturbidimetric method on the biochemical analyzer Cobas Integra 400 plus (Roche, Switzerland).

The results of statistical processing of quantitative variables are represented by the mean and standard deviations ($M \pm SD$). The study used application packages Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft Inc., USA, 2012) in accordance with the recommendations for processing the results of biomedical research.

Results and discussion

Over the course of a year, patients in both groups were assessed for the presence of hard endpoints (Table 2). The frequency of cardiovascular and cerebrovascular events during the 1-year observation period in the group 2 was higher than in that of the group 1 ($p > 0.05$).

Thus, drug therapy for the correction of bradyarrhythmias was inferior to the effectiveness of pacemaker implantation, increasing the risk of vascular events by 3.3 times (OR 3.34, CI 2.44–4.37, $p = 0.002$).

Six months after pacemaker implantation, a tendency to decrease in the need for taking diuretics and prolonged nitrates was found, which indicated a favorable course of heart and coronary insufficiency. In addition, the number of patients who regularly took statins increased significantly, which also led to a more favorable course of coronary artery disease and regression of CD. Pacemaker implantation had no effect on the frequency of prescribing antiplatelet agents — their doses remained unchanged at all stages of observation. An increase in the frequency of prescription and dose of β -blockers or amiodarone up to the six-month follow-up period and a decrease at the one-year stage of the study after pacemaker implantation were noted. Thus, pacemaker implantation does not cancel, but modifies drug therapy taking into account the degree of arterial hypertension and heart rate.

Patients of both groups presented an average of 4–5 complaints before the start of therapy, which were evaluated: in the group 1 — 12.8 ± 2.2 points, in the group 2 — 12.5 ± 2.1 points ($p = 0.92$). Against the background of treatment, patients of the group 1 noted an improvement in their well-being after 12 months: decreased headache, dizziness, noise in the head, general weakness, syncopal and vestibular paroxysms, increased exercise tolerance. In the group 1, a decrease in the intensity of complaints by 39.1 % ($p = 0.047$)

Table 2. Hard endpoints in the patients of the studied groups

Disease	Group 1 (n = 29)	Group 2 (n = 17)	p
Change in the functional class of angina pectoris (> than by 1 class)	2 (6.9 %)	2 (11.8 %)	0.41
Change in the functional class of heart failure (> than by 1 class)	2 (6.9 %)	3 (17.6 %)	0.25
Myocardial infarction	–	1 (5.9 %)	0.1
Decompensation of chronic heart failure	2 (6.9 %)	3 (17.6 %)	0.25
Acute cerebrovascular accident	1 (3.4 %)	3 (17.6 %)	0.08
Pulmonary thromboembolism	1 (3.4 %)	–	0.1

was found compared to the baseline. In the group 2, the total assessment of complaints increased by 8.7 % ($p = 0.69$) (Fig. 1).

In the early stages of treatment, patients of the group 1 reported a significant reduction of cephalic syndrome by 2.3 ± 0.6 to 0.9 ± 0.3 points ($p = 0.041$), vestibulo-atactic — from 2.6 ± 0.8 to 0.7 ± 0.3 points ($p = 0.03$), cochleo-vestibular — from 2.0 ± 0.5 to 0.7 ± 0.3 points ($p = 0.03$), paroxysmal — from 2.2 ± 0.6 to 0.6 ± 0.2 points ($p = 0.014$), dyssomnic syndrome — from 2.6 ± 0.7 to 0.8 ± 0.3 points

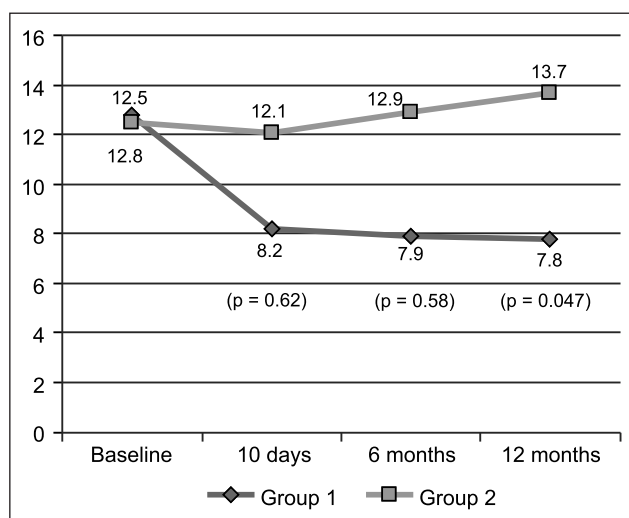


Figure 1. Dynamics of total score of neurological symptoms

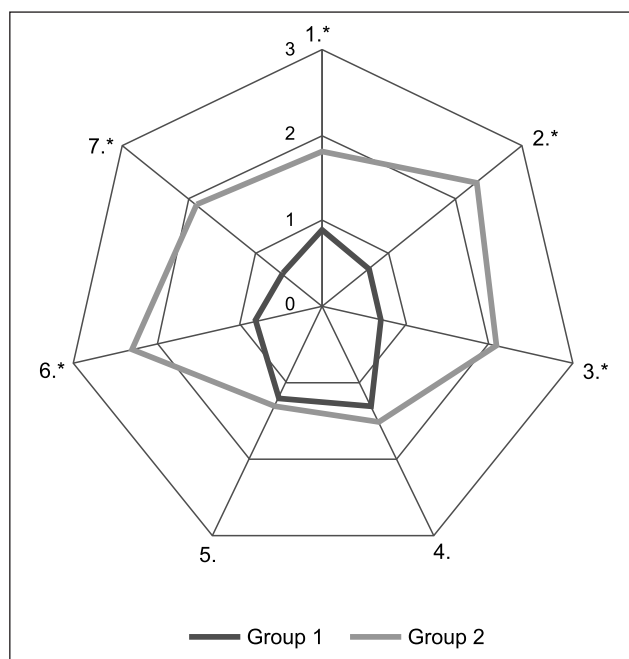


Figure 2. Dynamics of neurological syndromes:
 1 — cephalic; 2 — vestibulo-atactic;
 3 — cochleo-vestibular; 4 — pyramidal;
 5 — extrapyramidal; 6 — dyssomnic; 7 — paroxysmal

Note: * — differences are significant when comparing the indicators of group 1 and 2 ($p < 0.05$).

($p = 0.022$). The dynamics of other syndromes were unreliable. The analysis of indicators in the patients of the group 2 revealed an unreliable decrease in cephalic syndrome — from 2.2 ± 0.7 to 1.8 ± 0.6 points ($p = 0.67$), vestibulo-atactic — from 2.5 ± 0.8 to 2.3 ± 0.7 points ($p = 0.85$), cochleo-vestibular — from 2.5 ± 0.8 to 2.1 ± 0.6 points ($p = 0.69$), paroxysmal — from 2.1 ± 0.6 to 1.9 ± 0.5 points ($p = 0.8$), dyssomnic syndrome — from 2.5 ± 0.7 to 2.3 ± 0.6 points ($p = 0.83$) (Fig. 2).

In the group 1, regression of syncopal states, Morgagni-Adams-Stokes syndrome, vestibular paroxysms was observed throughout the entire period; reduction of cephalgia and vestibulopathy was noted. In the patients of the group 2, a tendency to decrease in neurological symptoms was recorded in the early stages of treatment, but in the distant period, its increase was observed.

The subjective clinical effect of the therapy on neurological complaints in most patients began to manifest itself on day 2–3 after pacemaker implantation. After 10 days, a significant improvement was noted by 75.8 % of patients, moderate — by 27.6 %, minor — by 31.0 %, no changes — by 24.2 %; after 6 months: a significant improvement — 11.1 %, moderate — 18.6 %, slight — 29.6 %, no changes — 29.6 %, deterioration — 11.1 %; after 12 months: a significant improvement — 8 %, moderate — 12 %, slight — 24 %, no change — 32 %, deterioration — 24 %.

The patients of the group 2 had the following results: after 10 days, a moderate improvement was noted in 11.8 % of cases, slight improvement in 23.5 %, no changes in 58.8 %, deterioration in 5.9 %; after 6 months: a moderate improvement — 6.7 %, slight — 13.3 %, no changes — 46.7 %, deterioration — 33.3 %; after 12 months: a moderate improvement — 7.7 %, insignificant — 7.7 %, no changes — 30.8 %, deterioration — 53.8 % (Fig. 3).

Thus, in the group 1 after 10 days, 75.8 % of patients had positive results, after 6 and 12 months, there was a downward trend. In the group 2, positive results after 10 days of treatment were obtained only in a third of patients, the effectiveness of the treatment decreased thereafter.

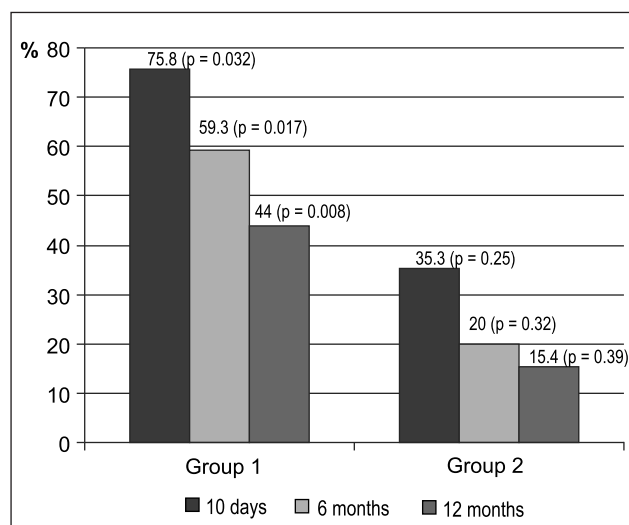


Figure 3. Patients' subjective assessment of treatment effectiveness

Mild CD was diagnosed in 14 (30.4 %) patients, moderate — in 26 (56.5 %), and severe CD — in 6 (13.1 %) cases. The frequency of affective disorders in patients with bradyarrhythmias was 85.6 %.

The profile and severity of detected CF abnormalities in both groups corresponded to the general results of testing as a whole for the group of patients with bradyarrhythmias. A decrease in memory (mainly in the form of disorders of voluntary reproduction), speaking rate, level of attention, violation of the nominative function of speech and visual-spatial gnosis were revealed.

Before the beginning of the study, 21 (72.4 %) patients of the group 1 complained of memory loss, 18 (62.1 %) — attention deterioration, 13 (44.8 %) — speaking rate reduction, 15 (51.7 %) — of reduced level of wakefulness. In the group 2, 12 (70.6 %) patients complained of reduced memory, 10 (58.8 %) — impaired attention, 7 (41.2 %) — reduced speaking rate, 8 (47.1 %) — of reduced level of wakefulness.

Before the end of the clinical observation, the patients of the group 1 showed positive dynamics: a decrease in complaints of memory loss was detected in 11 (52.4 %) cases, an increase in attention — in 10 (55.5 %), improvement in speech functions — in 6 (46.1 %), increased level of wakefulness — in 10 (66.7 %) patients. Overall in the group, 16 (64.0 %) people had an improvement in CF, 6 (24.0 %) patients maintained it at the previous level, and only in 3 (12.0 %) cases, there was a tendency to worsen neuropsychological indicators, which is associated with the emergence for the first time after pacemaker implantation of patients' excessive anxiety about its work and with some limitation of their usual way of life.

In the distant period after pacemaker implantation, a reliable improvement of CF was observed, both compared to the baseline indicators and indicators of the early period. A significant decrease in the severity of CD was observed after 6 months regardless of the pacemaker implantation mode. This was facilitated by the gradual adaptation of patients to pacemaker implantation and softening of the psycho-emotional reaction, as well as the reprogramming of pacemaker implantation parameters, which caused a decrease in the level of CD and somato-vegetative symptoms. A particularly pronounced positive dynamics was noted in patients with implanted pacemaker, who initially had a higher level of CD. Thus, with VVIR stimulation, the reduction in CD was 43.7 %, and with DDDR stimulation — 56.3 %.

No significant dynamics of clinical manifestations was observed in the early stages of treatment in the group 2, but later, a tendency to CF deterioration was noted. There was no improvement in CF, in 3 (23.1 %) patients, CF were at the previous level, and their worsening was detected in 10 (76.9 %) cases.

In the group 1, the MMSE score increased by 2.4 % ($p = 0.52$) on the day 10 of treatment and by 8.7 % ($p = 0.024$) on the 12th month treatment. In the group 2, the MMSE score increased unreliably by 0.4 % on the day 10 ($p = 0.91$) and progressively decreased by

2.5 % ($p = 0.58$) on the 12th month. In the group 1, in all subtests, reliable positive dynamics was found compared to the baseline. In the group 2, according to all subtests, there was a deterioration of CF (Table 3).

In the group 1, the FAB score on the day 10 of treatment increased by 5.7 % ($p = 0.31$), and on the 12th month — by 13.7 % ($p = 0.016$); in the group 2 — on the day 10 of treatment, it did not change and amounted to 13.4 ± 0.6 points, on the 12th month — decreased by 4.5 % ($p = 0.61$). In the group 1, according to the subtests “conceptualization” ($p = 0.031$) and “dynamic praxis” ($p = 0.049$), a reliable positive dynamics was revealed starting from 6th month of observation. In the patients of the group 2, on the day 10 of treatment, only “conceptualization” and “verbal fluency” improved ($p = 0.81$).

The DRS score in the group 1 on the tenth day of treatment increased by 1.9 % ($p = 0.62$), and on the 12th month — by 10 % ($p = 0.037$), in the group 2 — on the day 10 of treatment, it increased by 0.3 % ($p = 0.99$), and on the 12th month — decreased by 1.4 % ($p = 0.96$). In the group 1, according to all subtests, reliable positive dynamics was found after 6 months compared to the baseline. The patients of the group 2 had an unreliable worsening of indicators for all subtests ($p > 0.05$).

In the group 1, the indicators of hearing, speech and visual memory improved significantly from the 6th month ($p < 0.05$). In the group 2, direct and delayed reproduction after 10 days of treatment practically did not change, but in the remote period, there was a tendency to decrease ($p > 0.05$).

The results on the tests for the assessment of speaking rate in the patients of the group 1 were significantly better than in the group 2: the average score on the literal associations test in the group 1 increased by 6.8 % ($p = 0.62$) on the day 10 and by 40.6 % ($p = 0.003$) on the 12th month; on the categorical associations test — increased by 7.3 % ($p = 0.59$) after 10 days and by 35.7 % ($p = 0.009$) on the 12th month. In the group 2, positive dynamics was observed only after 10 days ($p = 0.88$ and $p = 0.9$), in the future, the indicators tended to worsen.

Performance of Judgment of Line Orientation and unpainted objects in the group 1 significantly improved after 6 months ($p = 0.049$ and $p = 0.044$), in the group 2, it worsened from the 6th month of treatment ($p > 0.05$). The score on the Judgment of Line Orientation improved by 18.9 % ($p = 0.001$) after 12 months in the group 1, in the group 2, it worsened by 4.9 % ($p = 0.21$). Thus, in the group 1, patients noted a significant improvement in optical-spatial gnosis. On the unpainted objects test, the results in the group 1 after 12 months increased by 17.8 % ($p = 0.04$), in the group 2 — decreased by 2.7 % ($p = 0.64$).

After 6 months, patients of the group 1 performed the clock drawing test significantly better compared to the baseline (by 14 %, $p = 0.047$). In the group 2, there was an unreliable deterioration, starting from the 6th month (by 2.5 %, $p = 0.69$).

Indicators of attention according to Trail Making Test improved unreliably in the group 2 after 10 days ($p > 0.05$).

Table 3. Dynamics of indicators of cognitive disorders

Neuropsychological test	Term of treatment	Group 1 (n = 29)	Group 2 (n = 17)
1	2	3	4
MMSE	Baseline	24.1 ± 0.7	24.3 ± 0.7
	10 days	24.7 ± 0.6	24.4 ± 0.6
	6 months	25.7 ± 0.3*	24.0 ± 0.7
	12 months	26.4 ± 0.7*	23.7 ± 0.8
FAB	Baseline	13.2 ± 0.6	13.4 ± 0.6
	10 days	14.0 ± 0.5	13.4 ± 0.7
	6 months	14.8 ± 0.4*	13.1 ± 0.8
	12 months	15.3 ± 0.6*	12.8 ± 1.0
DRS	Baseline	120.2 ± 3.2	120.5 ± 3.5
	10 days	122.5 ± 3.4	120.9 ± 3.6
	6 months	130.7 ± 4.1*	119.7 ± 3.1
	12 months	133.6 ± 5.4*	118.8 ± 2.9
10 words test Direct reproduction: — first; — second; — third. Delayed reproduction	Baseline	3.5 ± 0.4	3.7 ± 0.4
		4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3
		4.7 ± 0.3	4.8 ± 0.3
		4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.3
	10 days	4.2 ± 0.5	3.9 ± 0.5
		4.7 ± 0.4	4.4 ± 0.4
		5.4 ± 0.5	5.1 ± 0.4
		5.4 ± 0.3*	4.8 ± 0.4
6 months	5.0 ± 0.6*	3.6 ± 0.5	
	5.5 ± 0.6*	4.2 ± 0.3	
	6.1 ± 0.6*	5.0 ± 0.4	
	6.4 ± 0.7*	4.6 ± 0.3	
12 months	5.8 ± 0.8*	3.3 ± 0.4	
	6.5 ± 0.9*	3.8 ± 0.3	
	7.2 ± 0.9*	4.6 ± 0.3	
	7.7 ± 1.2*	4.3 ± 0.2	
5 words test Direct reproduction: — first; — second. Delayed reproduction	Baseline	2.3 ± 0.2	2.5 ± 0.3
		2.7 ± 0.9	2.7 ± 1.0
		3.3 ± 0.6	3.4 ± 0.8
	10 days	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.3
		3.0 ± 0.8	2.8 ± 1.0
		3.6 ± 0.7	3.4 ± 0.8
6 months	3.2 ± 0.4*	2.3 ± 0.2	
	3.6 ± 0.6*	2.6 ± 0.8	
	4.1 ± 0.4*	3.0 ± 1.0	
12 months	3.6 ± 0.6*	2.2 ± 0.2	
	4.0 ± 0.6*	2.3 ± 0.8	
	4.4 ± 0.3*	2.8 ± 0.8	
Literal associations	Baseline	8.2 ± 0.8	8.4 ± 0.9
	10 days	8.8 ± 0.9	8.6 ± 1.0
	6 months	11.1 ± 1.2*	8.4 ± 0.9
	12 months	13.8 ± 1.6*	8.1 ± 0.8

End of Table 3

1	2	3	4
Categorical associations	Baseline	10.1 ± 1.0	10.3 ± 1.1
	10 days	10.9 ± 1.1	10.5 ± 1.1
	6 months	13.6 ± 1.4*	10.2 ± 1.0
	12 months	15.7 ± 1.8*	9.9 ± 0.9
Judgment of Line Orientation	Baseline	20.2 ± 0.5	20.5 ± 0.6
	10 days	20.8 ± 0.6	20.5 ± 0.7
	6 months	22.1 ± 0.8*	19.8 ± 0.5
	12 months	24.9 ± 1.3*	19.5 ± 0.5
Unpainted objects	Baseline	7.4 ± 0.3	7.5 ± 0.3
	10 days	7.9 ± 0.4	7.7 ± 0.4
	6 months	8.6 ± 0.5*	7.5 ± 0.3
	12 months	9.0 ± 0.7*	7.3 ± 0.3
Clock drawing test	Baseline	8.0 ± 0.4	8.0 ± 0.4
	10 days	8.5 ± 0.5	8.1 ± 0.4
	6 months	9.3 ± 0.5*	7.8 ± 0.3
	12 months	9.7 ± 0.7*	7.8 ± 0.3
Trail Making Test, block A	Baseline	70.2 ± 4.3	69.8 ± 4.2
	10 days	68.6 ± 3.4	69.5 ± 4.0
	6 months	60.5 ± 2.2*	70.4 ± 4.8
	12 months	51.2 ± 3.4*	72.5 ± 5.2
Trail Making Test, block B	Baseline	141.7 ± 9.4	141.1 ± 9.3
	10 days	138.5 ± 8.2	140.9 ± 8.1
	6 months	118.7 ± 6.5*	144.6 ± 10.5
	12 months	94.7 ± 9.8*	147.7 ± 12.4
Boston Naming Test, literal clues	Baseline	7.2 ± 1.0	7.0 ± 0.9
	10 days	6.6 ± 0.9	7.0 ± 1.0
	6 months	4.8 ± 0.6*	7.3 ± 1.2
	12 months	2.6 ± 0.9*	7.6 ± 1.4
Boston Naming Test, categorical clues	Baseline	5.3 ± 0.9	5.2 ± 0.9
	10 days	4.4 ± 0.8	5.0 ± 0.9
	6 months	3.0 ± 0.6*	5.4 ± 1.0
	12 months	1.8 ± 0.7*	5.6 ± 1.1

Note (here and in Table 5): statistically significant differences when compared to the baseline: * – $p < 0.05$; ‘ – $p < 0.01$.

After 6 and 12 months of treatment, there was a tendency to their worsening. In the group 1, a significant improvement was noted at the late stages of observation ($p < 0.05$). Performance of block A in the group 1 improved by 2.3 % ($p = 0.77$) after 10 days, after 6 months — by 13.8 % ($p = 0.049$), after 12 months — by 27.2 % ($p = 0.001$); in the group 2, indicators worsened in the late period ($p = 0.92$ and $p = 0.69$). The score on block B in the group 1 improved by 2.2 ($p = 0.8$), 16.2 ($p = 0.049$) and 33.2 % ($p = 0.001$), respectively; in the group 2, deterioration of indicators was noted in the late periods ($p = 0.84$ and $p = 0.70$).

Nominative speech function in the patients of the group 1 was restored already 10 days after pacemaker implantation: the frequency of literal clues when performing the Boston Naming Test decreased by 8.3 % ($p = 0.66$), after 6 months — by 33.3 % ($p = 0.044$), after 12 months — by 63.9 % ($p = 0.001$); in the group 2, deterioration of indicators was detected in the late period, by 4.1 ($p = 0.84$) and 5.4 % ($p = 0.72$), respectively. The frequency of categorical clues in the group 1 decreased: after 10 days — by 17 % ($p = 0.46$), after 6 months — by 43.4 % ($p = 0.038$), after 12 months — by 66 % ($p = 0.003$). In the group 2, an unreliable

deterioration of indicators was observed in the late periods of observation: after 6 months — by 3.7 % ($p = 0.88$), after 12 months — by 7.1 % ($p = 0.78$) (Table 3).

In both groups, the indicators of the transition from one clinical stage of cognitive impairment to another during the entire period of the study were analyzed. Before the end of the study, only 2 (8.0 %) patients in the group 1 and 6 (46.2 %) in the group 2 had a lower diagnostic category. The frequency of CF deterioration within 12 months from the beginning of the study in the group 1 was six times lower than that of the group 2 (OR 5.93; CI 2.18–9.85; $p = 0.017$).

Thus, an improvement of CF was noted 10 days after pacemaker implantation, and after 6 months, there was a recovery of neuropsychological processes. Against the background of pacemaker implantation, positive dynamics was noted for all tests, while statistically significant changes in CF were detected on the 6th month of observation. Against the background of drug correction in bradyarrhythmias, unreliable positive dynamics was noted after 10 days according to the MMSE, DRS, 10 words, verbal associations, unpainted objects, clock drawing test, Trail Making Test; however, in the distant periods of treatment, deterioration on all of them was observed.

In the group 1 on day 10, an increase in the level of reactive anxiety and depression was noted, which is associated with the patients' experiences regarding the intervention, with a feeling of their own inferiority due to the pacemaker implantation and difficulties in adapting to new living conditions. Patients perceived pacemaker as a foreign object in the body, experienced an unreliable situation in life, dependence on pacemaker, were in a state of anxious anticipation of pacemaker failure and recurrence of arrhythmia attacks. After the pacemaker implantation, the patients considered themselves seriously ill, were afraid of returning home from the hospital, and did not make active life plans.

In the group 2, a decrease in the levels of reactive anxiety ($p = 0.86$) and depression ($p = 0.92$) was noted on day 10, but they did not reach normal values (Table 4).

In the distant period, a positive effect of pacemaker implantation on the emotional state of patients with bradyarrhythmias was found. The elimination of arrhythmias, the feeling of “protection” of a patient with installed pacemaker contributed to the reduction of the level of anxiety. It should be noted that personal anxiety is a more stable psychological indicator; therefore, a more pronounced decrease in reactive anxiety during re-examination is explained by the therapeutic intervention that took place. Patients noted an increase in the level of optimism, increased confidence in the favorable outcome of the disease.

Psycho-emotional status of the patients of the group 1 was characterized by a moderate level of anxiety. This was due to the chronicity of cardiac pathology and the idea of the reliability of the pacemaker. The indicated disorders were determined by the effectiveness of pacemaker implantation and the state of myocardial and hemodynamic homeostasis. With satisfactory indicators of the latter, especially in patients with dual-chamber stimulation, the anxiety profile was within normal values, which reflected adapted anxiety and optimistic attitudes towards the treatment.

In the group 2, the level of anxiety and depression increased after 6 and 12 months. This indicated the presence of maladjustment of the anxiety-phobic type, which can largely be explained by somatogenic influences.

Thus, pacemaker implantation in the treatment of patients with bradyarrhythmias reliably improved the degree of recovery of memory, attention, speaking rate, visual-spatial and simultaneous gnosis, speech activity, emotional status. Medical correction of bradyarrhythmias did not reliably improve patients' CF until day 10 of treatment, and thereafter their cognitive status worsened.

In the group 1, regardless of the pacemaker regime, an unreliable improvement of intracardiac hemodynamic in-

Table 4. Dynamics of affective disorders

Signs	Term of treatment	Group 1 (n = 29)	Group 2 (n = 17)
Reactive anxiety	Baseline	42.9 ± 2.2	42.1 ± 2.6
	10 days	43.5 ± 2.5	41.4 ± 3.0
	6 months	33.7 ± 3.5*	42.9 ± 2.7
	12 months	31.1 ± 3.9*	43.6 ± 2.0
Personal anxiety	Baseline	41.8 ± 1.7	41.5 ± 1.8
	10 days	41.0 ± 1.9	41.2 ± 2.1
	6 months	36.6 ± 2.3	43.7 ± 1.6
	12 months	35.5 ± 2.6*	45.4 ± 1.3
Depression	Baseline	17.1 ± 1.3	16.8 ± 1.5
	10 days	17.3 ± 1.1	16.6 ± 1.5
	6 months	12.5 ± 1.8*	17.8 ± 1.0
	12 months	10.7 ± 2.1*	18.6 ± 0.9

Note: * — statistically significant differences when compared to the baseline ($p < 0.05$).

dicators was noted in the early period, but later, the average end-systolic volume, end-diastolic volume decreased reliably. Pacemaker implantation was accompanied by an improvement in the pumping and contractile function of the left ventricle. A significant increase in the left ventricular ejection fraction by 17.9 % ($p = 0.009$) was observed in the group 1, in the group 2, its decreased by 3.7 % ($p = 0.49$). In the group 1, normalization of heart rate led to a significant increase of cardiac output 10 days, 6 and 12 months after pacemaker implantation — by 44.2 ($p = 0.028$), 49.1 ($p = 0.015$) and 50.9 % ($p = 0.017$), respectively, and the reduction of total peripheral vascular resistance — by 45.4 ($p = 0.008$), 51.5 ($p = 0.003$) and 53.5 % ($p = 0.002$), respectively.

After 10 days of the pacemaker implantation, an improvement in the blood flow velocity was recorded, however, the differences compared to the baseline were unreliable. In the late period, there was a statistically significant improvement in extracranial artery parameters after 6 months: an increase in Vps of the common carotid arteries (CCAs) — by 14.4 % ($p = 0.042$), Vm of the CCAs — by 16.1 % ($p = 0.049$), Vps of the internal carotid arteries (ICAs) — by 12.4 % ($p = 0.037$), Vm of the ICAs — by 14.2 % ($p = 0.041$), as well as an unreliable decrease in RI and PI ($p = 0.05$) compared to preoperative data; after 12 months: an increase in Vps of the CCAs — by 24.2 % ($p = 0.001$), Vm of the CCAs — by 27.7 % ($p = 0.001$), Vps of the ICAs — by 25 % ($p = 0.001$), Vm of the ICAs — by 27.4 % ($p = 0.001$), as well as a decrease in RI of the CCAs and PI of the ICAs — by 8.9 ($p = 0.03$) and 7.7 % ($p = 0.04$), respectively. Similarly, the hemodynamics of the intracranial arteries changed after 6 months: an increase in Vps of the middle cerebral arteries (MCAs) — by 9.6 % ($p = 0.047$), Vm of the MCAs — by 13.9 % ($p = 0.042$), Vps of the vertebral arteries (VAs) — by 17.3 % ($p = 0.036$), Vm of the VAs — by 19 % ($p = 0.024$) and a decrease in RI and PI ($p = 0.06$) compared to initial indicators; after 12 months: an increase in Vps of the MCAs — by 17.5 % ($p = 0.001$), Vm of the MCAs — by 23.8 % ($p = 0.001$), Vps of the VAs — by 30.3 % ($p = 0.001$),

Vm of the VAs — by 32.1 % ($p = 0.001$) and a decrease in RI of the MCAs and PI of the VAs — by 17.4 ($p = 0.001$) and 6.4 % ($p = 0.08$), respectively.

The most pronounced improvement was noted in patients with SSS, which consisted in a significant increase in the blood flow velocity in the extracranial arteries. When studying the dynamics of blood flow indicators in the intracranial arteries, no differences were found in patients depending on the type of bradyarrhythmia.

In the group 2, an unreliable deterioration of the blood flow velocity indicators in the extracranial and intracranial arteries was noted at various times during the entire observation period.

The inflammatory response manifested itself in CRP increase by 19.7 % ($p = 0.35$) in the early period after pacemaker implantation, but later the indicator decreased by 37.3 ($p = 0.048$) and 39.7 % ($p = 0.03$). During 10 days of the postoperative period, TNF- α increased by 41.8 % ($p = 0.016$), after 6 months decreased by 36 % ($p = 0.019$) and after 12 months — by 42.6 % ($p = 0.006$). In the early stages, IL-6 significantly increased by 38.8 % ($p = 0.021$), after 6 months decreased by 27.6 % ($p = 0.044$) and after 12 months — by 29.3 % ($p = 0.032$) (Table 5).

In the group 2, the levels of pro-inflammatory markers tended to decrease after 10 days, and subsequently increased unreliably ($p > 0.05$).

Thus, an increase in inflammatory processes was detected only in the early period after pacemaker implantation, in the remote period, the level of pro-inflammatory markers decreased significantly. In our opinion, these changes can be interpreted as follows: pacemaker implantation led to a decrease in the manifestations of heart failure due to the elimination of bradyarrhythmias and heart rhythm normalization.

The results of a comparative study on the effectiveness of permanent pacemaker implantation in patients with CD on the background of bradyarrhythmias indicate its advantages in slowing down the progression of cognitive deficits and delaying or preventing its transition into the diagnostic category of dementia. Pacemaker implantation and restoration of a regular

Table 5. Dynamics of markers of systemic inflammation

Indicator	Term of treatment	Group 1 (n = 29)	Group 2 (n = 17)
CRP, mg/l	Baseline	2.90 ± 0.42	2.85 ± 0.40
	10 days	3.61 ± 0.63	2.81 ± 0.40
	6 months	1.82 ± 0.33*	2.82 ± 0.42
	12 months	1.75 ± 0.30*	3.05 ± 0.57
TNF- α , pg/ml	Baseline	16.45 ± 2.17	16.12 ± 2.14
	10 days	28.27 ± 4.26*	15.55 ± 1.95
	6 months	10.53 ± 1.14*	18.14 ± 2.68
	12 months	9.45 ± 1.12*	20.31 ± 2.74
IL-6, pg/ml	Baseline	18.19 ± 2.26	17.52 ± 2.62
	10 days	29.72 ± 4.34*	16.47 ± 2.57
	6 months	13.17 ± 1.12*	18.91 ± 2.82
	12 months	12.86 ± 1.08*	21.42 ± 2.86

heart rhythm in patients with bradyarrhythmias in the early and late periods led to the elimination of syncopal states, Morgagni-Adams-Stokes syndrome, improvement of cognitive status and reduction of anxiety-depressive disorders by improving indicators of central and cerebral hemodynamics, which consisted in a positive myocardial remodeling, increased blood flow velocity in the extra- and intracranial sections of the carotid arteries, a decrease in the activity of systemic inflammation due to the suppression of pro-inflammatory cytokines.

A tendency to improve CF was registered on day 10 after pacemaker implantation; however, stabilization of the emotional background was noted in the remote period. The study showed the safety of pacemaker implantation: no new neurological symptoms were registered in any patient.

Patients who underwent only medical correction of bradyarrhythmias had prognostically dangerous indicators of cerebral hemodynamics. As a result, they should be included in the group at increased risk of developing severe CD. Therefore, follow-up of the specified group of patients and appropriate pathogenetic therapy are necessary.

Thus, the demonstrated beneficial effects of permanent pacemaker implantation on the neurological symptoms and CF make it possible to consider it not only as an effective method of bradyarrhythmia treatment, but also as a mean that has a cerebroprotective effect, which ultimately reduces the risk of developing dementia in these patients.

Conclusions

1. In patients implanted with a pacemaker, a more pronounced regression of neurological symptoms was observed compared to those in the group of drug correction of bradyarrhythmias. The most noticeable effect of cardiostimulation was observed for cephalic, vestibulo-atactic, dyssomnic and paroxysmal syndromes.

2. Against the background of pacemaker implantation, there was an improvement of all cognitive functions: memory, attention, speaking rate, visual-spatial and simultaneous gnosis, speech activity. Stabilization of the emotional background was noted in the remote period after pacemaker implantation.

3. The improvements in the parameters of central and cerebral hemodynamics after pacemaker implantation consisted in positive myocardial remodeling, an increase in the speed characteristics of blood flow in the extra- and intracranial sections of the carotid arteries.

4. Positive clinical dynamics in the process of pacemaker implantation were combined with a statistically significant decrease in the content of pro-inflammatory cytokines, which indicated a decrease in the activity of immune inflammation.

5. The assessment of the state of cognitive functions can be used as one of the additional indicators for the effectiveness of permanent pacemaker implantation in patients with bradyarrhythmias.

References

1. Бачинская Н.Ю. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы. *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2013. 2(1). 1-7.
2. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения: актуальность, причины, диагностика, лечение, профилактика. *Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»*. 2017. 1(40). 15-17.
3. Cunningham E.L., McGuinness B., Herron B. et al. *Dementia*. *Ulster Med. J.* 2015. 84(2). 79-87.
4. Prince M., Bryce R., Albanese E. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.* 2013. 9(1). 63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
5. Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А. Нарушение когнитивной функции у больных с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска, подходы к их коррекции. *Therapia*. 2016. 10(113). 11-15.
6. Свиридова Н.К. Когнітивні та емоційно-особистісні порушення у хворих на гіпертензивну енцефалопатію. Стан мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії (науковий огляд та особисті спостереження). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. 1(79). 123-130.
7. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* 2014. 71(10). 1218-1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
8. Sierra C., Doménech M., Camafort M. et al. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012. 14(6). 548-555. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2.
9. Albertsen A.E., Nielsen J.C. Selecting the appropriate pacing mode for patients with sick sinus syndrome: evidence from randomized clinical trials. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003. 7(4). 406-410. doi: 10.1023/B:CEPR.0000023156.58418.2a.
10. Давидович И.М., Скопецкая С.А. Состояние памяти, внимания и мышления у больных с ишемической болезнью сердца в ранние и отдаленные сроки после имплантации постоянного электрокардиостимулятора в зависимости от исходных нарушений ритма сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016. 2. 83-89.
11. Gribbin G.M., Gallagher P., Young A.H. The effect of pacemaker mode on cognitive function. *Heart*. 2005. 91. 1209-1210. doi: 10.1136/hrt.2003.030247.
12. Revishvili A.Sh. Quality standards of devices therapy. *Surgical complications*. *Europace. Abstr., Prague*. 2005. 667.
13. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга (методические рекомендации). Харьков, 2008. 36.

Received 10.01.2023

Revised 23.01.2023

Accepted 27.01.2023 ■

Information about author

Serhii Stadnik, MD, PhD, Head of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: depors76@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9987-7069>.

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.

Стаднік С.М.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Вплив імплантації електрокардіостимулятора на неврологічну симптоматику та когнітивні функції пацієнтів із брадіаритміями

Резюме. *Метою* нашої роботи було дослідити неврологічну симптоматику й когнітивний статус пацієнтів із брадіаритміями після імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС) у ранньому періоді та протягом лонгітудинального дослідження.

Матеріали та методи. Сорок шість пацієнтів із різними формами брадіаритмій розподілені на 2 групи залежно від терапії: 1-ша група — 29 осіб, яким проведена первинна імплантація ЕКС; 2-га група — 17 пацієнтів, яким для корекції брадіаритмій застосовували медикаментозну терапію. Огляд пацієнтів проводили на початку лікування, через 10 днів, 6 і 12 місяців. Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на динаміці неврологічної симптоматики, когнітивних функцій, показників центральної та церебральної гемодинаміки, маркерів системного запалення. **Результати.** У хворих 1-ї групи спостерігалася більш виражене регресування неврологічної симптоматики порівняно з пацієнтами 2-ї групи. На фоні імплантації ЕКС відмічено значне покращення всіх когнітивних функцій: пам'яті, уваги, швидкості мовлення, зорово-просторового та симуль-

танного гнозису, мовленнєвої активності, а також емоційного статусу. Поліпшення показників центральної та церебральної гемодинаміки після імплантації ЕКС полягали насамперед у позитивному міокардіальному ремоделюванні, збільшенні швидкісних показників кровотоку по екстра- й інтракраніальних відділах сонних артерій. Позитивна клінічна динаміка поєднувалася із вірогідним зниженням умісту прозапальних цитокінів, що свідчило про зменшення активності імунного запалення. **Висновки.** Імплантація ЕКС покращує неврологічний статус і сприяє зменшенню вираженості когнітивних та афективних розладів у хворих із брадіаритміями за рахунок покращення систолідіастолічних характеристик лівого шлуночка, скоротливої функції міокарда лівого шлуночка, центральної гемодинаміки, функціонального стану мозкового кровотоку, зниження активності імунного запалення.

Ключові слова: когнітивні розлади; атріовентрикулярна блокада; синдром слабкості синусового вузла; фібриляція передсердь; електрокардіостимулятор



«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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

[illegible]

УДК 616.831-005.4-085.275

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Мембранопротекція при хронічній цереброваскулярній патології: принципи та критерії вибору лікарського засобу

Резюме. У статті розглянуті сучасні погляди на проблему фармакотерапії хронічної ішемії головного мозку, зокрема на можливості стратегії нейропротекції як одного з провідних напрямів лікування й профілактики ангіоневрологічної патології. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії, перш за все з метою захисту нейрональних мембран — мембранопротекції. Особливу увагу при цьому приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Ліра (цитиколін) — засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейро- і мембрано-протекторної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу. Детально розглянуті механізми дії, клінічна ефективність Ліри (цитиколіну), його характеристики безпеки й рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: хронічна цереброваскулярна патологія; нейропротекція; мембранопротекція; цитиколін

Сучасний етап розвитку медицини характеризується подальшою актуалізацією неврологічної патології як однієї з провідних причин інвалідизації та смерті населення. Важливу роль у структурі захворювань центральної нервової системи відіграють судинні ураження головного мозку — як гострі, так і хронічні. При цьому важливо підкреслити, що переважна більшість (до 90 %) випадків судинних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) належить саме до хронічних порушень мозкового кровообігу, або хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ).

Тут необхідно підкреслити, що одним з провідних чинників розвитку цереброваскулярної патології, зокрема ХІГМ, є ситуації хронічного стресу. Ця проблема на сьогодні актуальна для всієї світової медицини, а в Україні в умовах війни набуває особливого значення. Саме хронічний стрес є основою розвитку великої групи нозологічних форм — так званих хвороб цивілізації, куди входять цереброваскулярна й психосоматична патологія, а також неврози [1, 5, 15], тобто основних форм захворювань у практиці невролога й сімейного лікаря.

Необхідно підкреслити, що при хронічному стресі найбільше страждає саме ЦНС, причому його ушкоджуюча дія проявляється на всіх рівнях структурно-функціональної організації ЦНС: системному (нейромедіаторний дисбаланс), клітинному (порушення енергетичного потенціалу і функцій нейронів) і судинному (перш за все порушення мікроциркуляції), про що детальніше буде сказано далі.

У клінічному плані згадані порушення характеризуються певною послідовністю проявів тих чи інших симптомів дисфункції ЦНС. На початкових етапах розвитку ХІГМ провідним симптомокомплексом є прояви церебрастенії та когнітивні порушення. Найчастіше скарги в цей період зводяться до головного болю, запаморочення, погіршення пам'яті, роздратованості, труднощів при концентрації уваги, швидкої втомлюваності, зниження працездатності. Також може відзначатися мікроорганічна симптоматика. При прогресуванні захворювання виникають рухові розлади, значне погіршення пам'яті, з'являються транзиторні судинні кризи, тобто симптоми, що суттєво обмежують працездатність і соціальну адаптацію. У подальшому можливий розвиток

судинної деменції, екстрапірамідного синдрому, різних грубих вогнищевих уражень, що призводить до інвалідизації хворих [4].

У підсумку провідними завданнями фармакотерапевтичного впливу при ХІГМ є, з одного боку, застосування відповідної лікувальної стратегії в максимально ранні терміни, а з іншого — спрямований вплив на ключові ланки розвитку патологічного процесу.

Одним з головних напрямів фармакотерапії в ангіоневрологічній практиці сьогодні є нейропротекція. У той же час ефективність даної стратегії в неврології — як при гострих, так і при хронічних порушеннях мозкового кровообігу — часто дискутується і навіть підлягає сумніву, що багато в чому пов'язано як з недоліками або помилками в дизайні досліджень, так і з вибором неадекватного інструменту її реалізації, тобто конкретного лікарського засобу [2, 6, 16].

У свою чергу, зазначена проблема вибору пов'язана з тим, що більшість запропонованих і апробованих як нейропротектори препаратів мають переважно нейрометаболічну і, тією чи іншою мірою, антиоксидантну й вазотропну дію. У той же час можливості впливу на мембранні й нейромедіаторні механізми розвитку патологічного процесу при ішемії мозку в клінічному плані нерідко багато в чому залишаються нереалізованими — як через складнощі в забезпеченні прямого мембранопротекторного ефекту, так і внаслідок певної недооцінки ролі медіаторного дисбалансу в порушеннях функцій ЦНС при ХІГМ.

Отже, перед лікарем-неврологом постає запитання: на чому має ґрунтуватися вибір препарату-нейропротектора в терапії ХІГМ?

Тут перш за все необхідно виділити основні механізми дії, які повинен мати такий препарат, з урахуванням як загальних принципів нейропротекції, так і його впливу на провідні шляхи патогенезу ураження ЦНС і фактора хронічного стресу.

Зазначені механізми в цілому можна розподілити: а) на клітинні; б) системні. Розглянемо їх більш детально.

До основних **клітинних механізмів** порушень функцій ЦНС слід віднести:

- 1) деструкцію нейрональних мембран;
- 2) розвиток енергодефіциту нейронів;
- 3) порушення іонного транспорту;
- 4) порушення протеїнсинтезуючих процесів.

У даному переліку не випадково на перше місце поставлені *порушення структури та функції нейрональних мембран*. Нейрональні мембрани — як зовнішні, так і внутрішні, мітохондріальні — є напрочуд чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню й розвитку тканинної гіпоксії як основи стресогенного ушкодження ЦНС. Найбільш чутливим у цьому плані є основний компонент структури і функції мембрани — фосфоліпіди. Їх вміст у мембрані в умовах ішемії різко знижується, при цьому збільшується концентрація іншого компонента мембран — холестерину. У підсумку порушується енергоутворююча функція мітохондрій, змінюється іонний гомеостаз поза клітиною і всередині неї, активізуються процеси вільнорадикального

окиснення, що кінець кінцем призводить до розвитку реакцій нейрозапалення, феномену апоптозу й загибелі нейрона [14].

Отже, найважливішим висновком з вищесказаного слід визнати необхідність забезпечення *спрямованої мембранопротекторної дії*, що має на меті активацію біосинтезу фосфоліпідів як провідного інструменту захисту нейронів від патологічного впливу ішемії та гіпоксії. Більше того, без наявності в конкретного лікарського засобу такого механізму дії не можна говорити про повноцінність стратегії нейропротекції в цілому.

Що стосується *системного (нейромедіаторного)* рівня ураження мозку в умовах гіпоксії, то тут важливим фактором розвитку неврологічних ускладнень є нейромедіаторний дисбаланс, і в першу чергу ослаблення активності головного медіатора, відповідального, зокрема, за реалізацію когнітивних функцій, — ацетилхоліну. Важливо підкреслити, що саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС і вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної і пептидергічних систем у патологічний процес при когнітивній дисфункції та деменціях [20].

Особливо слід відзначити роль ацетилхоліну при судинних когнітивних порушеннях на ґрунті ХІГМ. Одним з механізмів ушкоджуючої дії ішемії є холінергічна недостатність, обумовлена ослабленням біосинтезу ацетилхоліну, порушенням балансу ферментів його метаболізму в бік активації ферменту його руйнування — ацетилхолінестерази, втратою холінергічних нейронів. Крім того, при цереброваскулярній патології, так само як і при деменціях, зменшуються кількість і розміри холінергічних нейронів у базальному ядрі Мейнерта, що забезпечує холінергічну іннервацію кори головного мозку, зменшується кількість М-холінорецепторів у корі, гіпокампі й стріатумі та Н-холінорецепторів — у гіпокампі й таламусі [10, 17]. Тому активацію біосинтезу ацетилхоліну слід розглядати як важливий компонент нейропротекторної дії, що безпосередньо обумовлює повноцінність когнітивного функціонування.

Багато препаратів-нейропротекторів, що застосовуються сьогодні в клінічній практиці, тією чи іншою мірою впливають на стан нейрональних мембран і нейромедіаторний дисбаланс у ЦНС. Однак тільки один препарат має: а) спрямовану; б) селективну; в) поєднану; г) клінічно значущу мембранопротекторну й холінергічну дію і до того ж має широку світову клінічну доказову базу як інструмент стратегії нейропротекції при різноманітних формах патології. Таким препаратом є **цитиколін (Ліра)**.

Серед інших нейропротекторів цитиколін виділяється перш за все своєю хімічною природою. Він складається з двох компонентів — метаболітів природних фізіологічних реакцій у ЦНС — цитидину й холіну, з чим пов'язані: 1) висока біодоступність (до 100 %); 2) максимальна фізіологічність дії; 3) легке й швидке включення в метаболічні й нейромедіаторні процеси в ЦНС; 4) безпека даного засобу. В організмі цитиколін «працює» у формі біологічно активної спо-

луки — цитидин-5-дифосфохолін. Найважливішим його ефектом є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів нейронів мозку, і в першу чергу фосфатидилхоліну [7, 18].

Відомо, що фосфоліпіди є найважливішим структурно-функціональним компонентом нейрональної мембрани, що забезпечує повноцінну реалізацію процесів іонного транспорту, передачі нервового імпульсу тощо [19]. При ішемії головного мозку відзначається зниження вмісту фосфоліпідів у ЦНС, багато в чому за рахунок порушення енергетичного метаболізму й дефіциту макроергічних сполук [19]. Також необхідно відзначити, що розвиток усіх згаданих деструктивних процесів прямо корелює з тривалістю ішемії, тобто при несвоєчасній корекції деструкція структурно-функціональних компонентів нейрональних мембран стає необоротною.

Тому особливий інтерес становлять ефекти цитиколіну як універсального мембранопротектора, що не має аналогів у клінічній практиці. Ці ефекти реалізуються перш за все за рахунок активації біосинтезу основного фосфоліпідного компонента нейрональних мембран — фосфатидилхоліну, а також шляхом послаблення процесів його катаболізму — пригнічення активності ферменту фосфоліпази A2 [7], тобто цитиколін — єдиний нейропротектор, який спрямовано впливає на фундаментальні механізми підтримки цілісності мембрани. Також унікальною характеристикою цитиколіну як мембранопротектора є стабілізація вмісту кардіоліпіну — основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають інші нейропротектори [17]. За рахунок цього ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейрона, оскільки мітохондрії є чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню. Можливість впливу на мітохондріальні мембрани відкриває шлях до максимально ранньої корекції енергетичного потенціалу нейрона.

У результаті реалізації згаданих ефектів стабілізуються такі чутливі до гіпоксії параметри життєдіяльності нейрона, як активність Na^+/K^+ -АТФази і біосинтез глутатіону, що, з одного боку, нормалізує іонний транспорт через мембрану, а з іншого — запобігає розвитку процесів вільнорадикального окиснення [11].

Не менше значення мають і нейромедіаторні (системні) механізми дії цитиколіну, зокрема, на процеси холінергічної медіації — основної нейромедіаторної системи, відповідальної за реалізацію когнітивних функцій і при цьому найбільш чутливої до розвитку ішемічного пошкодження мозку. Цитиколін за рахунок свого компонента — холіну активує біосинтез ацетилхоліну, що корелює з його стимулюючим впливом на процеси пам'яті й навчання [11] і зі спрямованим нейропластичним ефектом, тобто здатністю активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії [14] — унікального нейропротекторного механізму, що відіграє найважливішу роль у відновленні рухової функції і когнітивних параметрів при ішемії. Нарешті, цитиколін має й антиглутаматергічні власти-

вості, тобто здатність гальмувати розвиток реакцій ексайтотоксичності при ішемії. Ці ефекти безпосередньо корелюють зі зменшенням розмірів вогнища ішемії в мозку й підвищенням рівня АТФ у корі й стріатумі [8].

Судинні механізми дії цитиколіну ефективно доповнюють його мембраностабілізуючі й нейромедіаторні механізми і спрямовані:

- 1) на активацію біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників;
- 2) активацію ангиогенезу [19].

Ці механізми характерні саме для цитиколіну, але не для інших нейропротекторів або вазотропних засобів, і можуть пояснити ефективність цитиколіну при ангіоневрологічній патології за рахунок як активації реvascularизації ішемізованих регіонів мозку, так і нормалізації функцій ендотелію.

У Західній Європі, США та Японії історія клінічного вивчення цитиколіну налічує вже понад 30 років. За цей час у його клінічних дослідженнях взяли участь понад 12 тис. здорових добровольців і пацієнтів з інсультом, хронічними порушеннями мозкового кровообігу, когнітивною дисфункцією різної етіології [11, 13, 19].

У клінічній практиці при ХІГМ на перший план виходять когнітивні ефекти цитиколіну — здатність покращувати пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищувати здатність до активного спілкування і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливати на інтегральний показник якості життя, що знаходить своє відображення в показниках шкал Sandoz (SCAG) і Mini Mental (MMSE) [17], у дозах 500–1000 мг/добу в пацієнтів із синдромом помірних когнітивних розладів (ПКР) і ранніми стадіями деменції — як судинної, так і змішаної природи. Особливо важливо підкреслити ефективність цитиколіну як при легких формах ПКР судинного генезу [12], так і при досить вираженій дементній симптоматиці в рамках судинної деменції і хвороби Альцгеймера [9, 17].

Особливо слід виділити в цьому плані велике багатоцентрове дослідження IDEALLE [12], спрямоване на виявлення можливостей фармакопрофілактичного застосування цитиколіну в пацієнтів із синдромом ПКР судинного генезу з точки зору профілактики подальшого розвитку судинної деменції. Цитиколін призначався в дозі 1000 мг/добу протягом 9 місяців з однією проміжною оцінкою (через 3 місяці прийому). Найбільш важливим висновком з даного дослідження, з огляду на позитивну динаміку показників шкали MMSE в групі цитиколіну й погіршення даних показників у контрольній групі, стало визнання наявності в цитиколіну довгострокового профілактичного ефекту щодо прогресування когнітивних порушень і ризику розвитку деменції, тобто можливості цитиколіну в цьому плані принципово виділяють його серед більшості інших нейропротекторів.

Крім того, цитиколін при ХІГМ здатний виявляти м'яку анксиолітичну дію, а також нормалізувати ЕЕГ-параметри головного мозку, що характеризують активність корково-підкіркових і міжпівкульних взаємозв'язків [3], що значно розширює рамки тради-

ційних уявлень про клінічні можливості препаратів-нейропротекторів і стратегії нейропротекції в цілому.

Нарешті, слід ще раз підкреслити, що однією з найбільш актуальних переваг цитиколіну в ангіоневрології є його оптимальні характеристики безпеки, які визначаються тим, що даний препарат не є ксенобіотиком, а містить природні фізіологічно активні речовини, які слугують компонентами природних метаболічних процесів в організмі. Цитиколін не викликає будь-яких системних холінергічних реакцій навіть при тривалому прийомі у великих дозах. З побічних ефектів зрідка (в межах 3–5 %) виявляються невеликі диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія. У рамках досить великого клінічного досвіду застосування цитиколіну не зафіксовано випадків відмови від лікування у зв'язку з непереносимістю або розвитком побічних ефектів, що свідчить про високий ступінь комплаєнсу при лікуванні цитиколіном [11].

Завершуючи короткий аналіз фармакологічних властивостей і клінічних можливостей цитиколіну як нейропротектора, слід підкреслити наступне:

1) цитиколін є єдиним специфічним селективним і разом з тим мультимодальним мембранопротектором;

2) цитиколін оптимально поєднує клітинні (нейрональні) і системні (нейромедіаторні) механізми дії у своєму спектрі фармакологічних ефектів;

3) цитиколін має велику доказову базу своєї ефективності при різних формах неврологічної патології, зокрема при ХІГМ;

4) цитиколін є одним з найбільш безпечних нейропротекторних засобів.

З препаратів цитиколіну, наявних в Україні, слід виділити вітчизняний препарат **Ліра** виробництва заводу «Фармак» (Київ). Ліра випускається у формі ампул для парентерального введення по 4 мл розчину, що містять 500 мг або 1000 мг цитиколіну, у формі флаконів з розчином для перорального застосування по 30 мл, що містить 100 мг/мл, а також у таблетках, що містять 500 мг цитиколіну. Подібна різноманітність дозових і лікарських форм дозволяє ефективно комбінувати різні терапевтичні режими залежно від тяжкості стану пацієнта, клінічної форми патології, динаміки і стадії патологічного процесу тощо. З точки зору досягнення комплаєнсу і розширення можливостей амбулаторного застосування цитиколіну особливу увагу привертають саме пероральні його форми. Застосування таблеток або перорального розчину дає можливість ефективного й безпечного контролю симптомів ХІГМ у пацієнтів у поліклінічній практиці, а також вибору конкретної лікарської форми, у той час як парентеральні форми **Ліри** можуть призначатися в госпітальних умовах при загостреннях клінічних проявів і за необхідності постійного лікарського контролю. Зазначені можливості надають суттєву перевагу **Лірі** перед багатьма іншими препаратами цитиколіну з обмеженою кількістю лікарських форм випуску. Також слід зазначити, що **Ліра** випускається в повній відповідності до вимог GMP і одночасно є одним з найбільш доступних препаратів цитиколіну на

вітчизняному фармацевтичному ринку, що забезпечує можливість його максимально широкого застосування при різних нозологічних формах в ангіоневрології.

При ХІГМ схеми застосування Ліри визначаються перш за все ступенем компенсації патологічного процесу:

а) у стадії декомпенсації — в/в по 500 мг 2 рази/добу протягом 14 днів з переходом на в/м шлях введення в тій же дозі або на розчин для перорального застосування протягом наступних 14 днів;

б) при профілактичному лікуванні — розчин для перорального застосування або таблетки в дозі 500 мг 2 рази/добу курсом не менше за 45 днів з подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності терапії і доцільності продовження терапії. Пацієнтам літнього й старечого віку корекція дозового режиму не потрібна.

У підсумку слід ще раз підкреслити, що термін «мембранопротекція», який все частіше звучить сьогодні в неврології, максимально повно відповідає саме властивостям і можливостям цитиколіну (Ліри). Але разом з тим цитиколін можна з повним правом назвати «знайомим незнайомцем» серед усіх інших нейротропних засобів. Дослідження останніх років суттєво доповнили наші знання щодо механізмів дії та клінічних можливостей даного засобу, але на цьому шляху, безумовно, буде ще багато нових відкриттів. У зв'язку з цим видається доцільним подальше розширення сфери використання цитиколіну (Ліри) при різних клінічних формах і варіантах перебігу хронічної цереброваскулярної патології, а також відпрацювання різноманітних курсових і дозових схем з метою оптимізації фармакотерапії однієї з провідних груп захворювань у неврологічній практиці.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии. *Практикующий лікар.* 2020. № 1. С. 58-64.
2. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы. *Therapia.* 2007. № 2. С. 47-51.
3. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В. Клинические аспекты применения цитиколина у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2017. № 2. С. 17-21.
4. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Липская А.В. и др. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Міжнар. неврол. журн.* 2011. № 2. С. 7-17.
5. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). *Психиат. Психофармакотер.* 2016. Т. 12. № 2. С. 35-51.
6. Яворська В.О., Фломін Ю.В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція. *Міжнар. неврол. журн.* 2010. № 6. С. 147-159.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002. Vol. 80. P. 12-23.

8. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem. Res.* 2005. Vol. 30. P. 15-23.
9. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. S40-S43.
10. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. *Handb. Clin. Neurogeriatr.* N.Y.: Ettenboro Press, 2018. P. 146-169.
11. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. Vol. 11. P. 110-129.
12. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging.* 2013. Vol. 8. P. 131-137.
13. Garon G., Castagna A., Iacava R. et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives. *Alzheimer's & Dementia.* 2014. Vol. 10. Suppl. P. 502.
14. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005. Vol. 18. P. 336-345.
15. Lindmark A.P. Anxiety Disorders. *Psychopathological Syndromes in General Practice.* N.Y.: Owen Press, 2014. P. 64-92.
16. Runge D.G. Use and misuse of different pharmacological agents in mild cognitive impairments. *Arch. Clin. Neurol & Neuropharmacol.* 2017. Vol. 6. P. 216-230.
17. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. Vol. 5. P. 167-177.
18. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 24. Suppl. B. P. 1-53.
19. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 28. Suppl. B. P. 1-56.
20. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. P. 2439-2446.

Отримано/Received 03.01.2023

Рецензовано/Revised 13.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2023 ■

S.H. Burchynskyi

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Membrane protection in chronic cerebrovascular pathology: principles and criteria of drug selection

Abstract. The article considers modern views on the problem of pharmacotherapy for chronic cerebral ischemia, in particular on the options of neuroprotection strategy as one of the leading directions of treatment and prevention of angioneurological pathology. From this point of view, the requirements for choosing the optimal pharmacological tool of the specified strategy are analyzed, primarily with the aim of protecting neuronal membranes — membrane protection. Special attention was paid to the mechanisms of action and features of the clinical use of Lira

(citicoline), a drug with unique clinical and pharmacological properties that allow implementing a strategy of pathogenetically based neuro- and membrane-protective pharmacotherapy for disorders of cerebral blood circulation. Mechanisms of action, clinical effectiveness of Lira (citicoline), its safety characteristics and recommendations for practical use of the drug are considered in detail.

Keywords: chronic cerebrovascular pathology; neuroprotection; membrane protection; citicoline

УДК 616.857:616-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.992>Гриценко О.Є., Копчак О.О.
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Роль елімінаційної дієти в профілактиці головного болю при мігрені

Резюме. Актуальність. Мігрень — це генетично обумовлений складний розлад, що характеризується епізодами помірного або сильного головного болю, найчастіше одностороннього та зазвичай пов'язаного з нудотою та підвищеною чутливістю до світла та звуку. **Мета роботи:** оцінити принципи та режим харчування у пацієнтів з різними формами мігрені залежно від супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту; уточнити харчові тригерні фактори, які впливають на головний біль при мігрені; вивчити вплив елімінаційної дієти на частоту та інтенсивність нападів головного болю при мігрені, показники психоемоційного статусу та якості життя. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 112 учасників з хронічною та епізодичною формою мігрені (97 жінок та 15 чоловіків) віком від 20 до 50 років ($33,6 \pm 5,3$). Усі учасники були розподілені на дві групи: А — хворі на хронічну та епізодичну форму мігрені, які дотримувались елімінаційної дієти протягом 3 тижнів, Б — хворі на хронічну та епізодичну форму мігрені, які не дотримувались жодних типів дієт. **Результати.** При аналізі даних перед початком впровадження елімінаційної дієти виявлено, що середній показник інтенсивності головного болю при мігрені за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та якості життя за шкалою MIDAS суттєво відрізнялися між двома досліджуваними групами ($p < 0,05$). У групі А на тлі застосування елімінаційної дієти вірогідно зменшився показник інтенсивності головного болю за ВАШ ($p = 0,03$), а також вірогідно знизилась частота нападів головного болю ($p = 0,003$). Водночас у групі Б середній рівень частоти та інтенсивності головного болю не зазнав вірогідних змін ($p > 0,05$). **Висновки.** Застосування елімінаційної дієти у пацієнтів з мігренню може бути ефективним у запобіганні нападам та зниженні інтенсивності головного болю. Однак навіть елімінаційна дієта має багато недоліків, деякі продукти є складними і містять багато інгредієнтів, отже, складно визначити один конкретний інгредієнт як тригер.

Ключові слова: мігрень; елімінаційна дієта; тригер; харчування

Вступ

Мігрень — це генетично обумовлений складний розлад, що характеризується епізодами помірного або сильного головного болю, найчастіше одностороннього та зазвичай пов'язаного з нудотою та підвищеною чутливістю до світла та звуку. Напади мігрені — це складні події в мозку, які повторюються і тривають від годин до днів [1]. Згідно з останньою версією класифікації головного болю, мігрень є формою первинного головного болю [2], яка входить до числа захворювань, що найчастіше призводять до інвалідності та втрати роботи [3]. Витрати, пов'язані з головним болем, є високими і кла-

сифікуються як прямі (медична допомога) та непрямі (втрата продуктивності) [4]. Отже, вчасна діагностика та коректна призначена терапія значно зменшують соціальний та економічний тягар цієї патології.

Існує значна кількість чинників, які сприяють розвитку мігрені, зокрема наявність супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Відповідно до даних літератури, описаний зв'язок мігрені з множинними розладами шлунково-кишкового тракту, включно із синдромом подразненого кишечника [5], інфекцією *Helicobacter pylori* [6], целіакією [7] та запальними захворюваннями кишечника [8]. Зазначене вище може

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гриценко Олена Євгенівна, лікар-невролог, аспірант кафедри неврології, психіатрії та медичної реабілітації, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, 02099, Україна; e-mail: hellen1009gricenکو@gmail.com; тел. +380 (95) 381 77 62

For correspondence: Olena Hrytsenko, MD, resident of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: hellen1009gricenکو@gmail.com; tel. +380 (95) 381 77 62

Full list of authors information is available at the end of the article.

вказувати на зв'язок мігрень з порушенням роботи осі кишечник — мозок [9].

Рецидивуючий характер мігрень та той факт, що її можна спровокувати, вказують на важливу роль внутрішніх і зовнішніх тригерів, що лежать в основі цього розладу [10]. Відомо, що пацієнти, які страждають на мігрень, повідомляють про тригерні харчові фактори значно частіше, ніж хворі з іншими типами головного болю [11]. Вищенаведене вказує на важливість визначення провокуючих харчових чинників та впливу на них з метою зменшення інтенсивності мігрень та частоти її виникнення. Ця концепція є привабливою, оскільки було виявлено, що дієтичні втручання можуть як спровокувати напад мігрень, так і зменшити її частоту [12]. Крім того, багато хворих на мігрень постійно шукають природні способи втручання без використання ліків. Хоча питання ідентифікації дієтичних тригерів та втручань для профілактики мігрень достатньо розглядалося в літературі, концепція вибору дієти та режиму харчування у пацієнтів з мігренью досліджувалася менше [13]. Відповідно до даних літератури, їжа може вважатися тригером, якщо головний біль виникає у $\geq 50\%$ випадків протягом одного дня після її споживання [14].

Отже, потенційний двоспрямований зв'язок, коли мігрень впливає на прийом їжі, а споживана їжа впливає на прояви мігрень, потребує подальшого дослідження. У цьому контексті дослідження внеску елімінаційної дієти виглядає дуже привабливим, оскільки поглиблене вивчення взаємозв'язку мігрень та елімінаційної дієти розширить наші уявлення щодо профілактики мігрень та підвищить обізнаність щодо оптимального використання дієтичних заходів у лікуванні мігрень.

Мета роботи: оцінити принцип та режим харчування у пацієнтів з різними формами мігрень залежно від супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту; уточнити харчові тригерні фактори, які впливають на головний біль при мігрень; вивчити вплив елімінаційної дієти на частоту та інтенсивність нападів головного болю при мігрень, показники психоемоційного статусу та якість життя.

Матеріали та методи

Дослідження включало 112 учасників з хронічною та епізодичною формою мігрень (97 жінок та 15 чоловіків) віком від 20 до 50 років ($33,6 \pm 5,3$). Усі учасники були розподілені на дві групи: А — хворі на хронічну та епізодичну форму мігрень, які дотримувались елімінаційної дієти протягом 3 тижнів ($n = 86$; 77 жінки та 9 чоловіків), Б — хворі на хронічну та епізодичну форму мігрень, які не дотримувались жодних типів дієт ($n = 26$; 20 жінок та 6 чоловіків). Розподіл пацієнтів на групи проводили за наявною патологією з боку шлунково-кишкового тракту. До групи А увійшли 86 пацієнтів, серед них 43 % страждали на *Helicobacter pylori*, 35 % — синдром подразненого кишечника, 13 % — гепатобіліарні розлади, 9 % — інші функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (діарея, запори, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та інші). До групи Б — 26 хворих

на мігрень без патологій з боку шлунково-кишкового тракту.

У кожного учасника було зібрано детальний анамнез. Обстеження складалося зі стандартного клінічного, неврологічного обстеження, застосування нейропсихологічних опитувальників, консультації гастроентеролога та ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Для визначення принципів та режиму харчування використовувався щоденник харчування, де відображались кількість прийомів їжі та перекусів за день, вживання овочів, фруктів, вживання фастфуду, цукру, йодованої солі, вітамінів та дієтичних добавок, молочних продуктів, м'яса та риби, хлібобулочних виробів, зелені, каш, алкоголю та кави, вплив голоду на головний біль, наявність харчових тригерних факторів, уникнення чи неуникнення тригерних факторів, оцінка власного стану здоров'я та харчування. Підтвердження діагнозу мігрень здійснювали за критеріями International Headache Society [2]. Оцінку інтенсивності головного болю проводили за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) [15]. За числовою шкалою пацієнт визначав інтенсивність болю в балах від 0 до 10 (0 — немає болю; 10 — нестерпний біль). Опитувальник депресії Бека (BDI) був застосований для перевірки наявності та оцінки тяжкості депресії. Ця шкала складається з 21 пункту, які охоплюють основні симптоми депресії відповідно до діагностичних критеріїв, наведених у «Діагностичному та статистичному посібнику для психічних розладів». Кожна відповідь оцінюється від 0 до 3 балів. Середній бал 0–9 свідчить про відсутність депресії, 10–18 — про легку депресію, 19–29 — помірну депресію та 30–63 — тяжку депресію [16]. Для вимірювання тяжкості передбачуваних симптомів тривоги ми використовували шкалу оцінки тривоги Гамільтона (НАМ-А). Шкала складається з 14 пунктів, кожен з яких визначається низкою симптомів, і вимірює як психічну тривогу (психічне та психологічне збудження), так і соматичну тривогу (фізичні скарги, пов'язані з тривогою). Кожен пункт оцінюється від 0 (симптом відсутній) до 4 (тяжкий), із загальним діапазоном балів 0–56, де 0–13 — відсутність тривоги, 14–17 означає легкий ступінь тяжкості, 18–24 — помірний ступінь тяжкості і ≥ 25 — сильна тривога [17]. Для дослідження якості життя та ступеня соціально-побутової дезадаптації використовували шкалу MIDAS (Migraine Disability Assessment) [18]. Згідно із зазначеною кількістю днів визначали ступінь дезадаптації: I — 0–5 днів; II — 6–10 днів; III — 11–20 днів; IV — ≥ 21 днів. Усі шкали застосовували на початку та в кінці дослідження.

Елімінаційна дієта ґрунтувалася на усуненні харчових тригерів протягом трьох тижнів. Дієту складали відповідно до результатів щоденника харчування та виявлених тригерів. Пацієнтам заборонено було вживати будь-який харчовий тригер відповідно до їх щоденника на період цього дослідження.

Пацієнти були виключені з дослідження, якщо вони були молодші за 18 років. Пацієнти з підозрюваним або явним надмірним вживанням ліків, чистою менструальною мігренью або будь-яким іншим супутнім роз-

ладом із наявністю головного болю були виключені з дослідження. На всіх етапах пацієнтів просили не змінювати дози профілактичних препаратів, якщо вони їх застосовували.

Усі учасники дослідження дали письмову інформовану згоду, і дослідження було схвалене Комітетом з етики установи.

Статистичні дані обробляли за допомогою Graph Pad Prism, версія 9. Для оцінки вірогідності середніх кількісних позицій двох зразків застосовували t-критерій Стюдента (t). Вірогідність різниці між відносними величинами, що пов'язані між собою певною ознакою, перевірку наявності зв'язку між явищами (без вимірювання її величини) здійснювали з використанням показника відповідності хі-квадрат (χ^2). Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

При аналізі даних щодо принципів та режиму харчування було виявлено, що частота вживання свіжих овочів ($\chi^2 = 9,05$, $p = 0,001$), риби ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,032$), цільнозернового хліба ($\chi^2 = 5,85$, $p = 0,015$) та зелені ($\chi^2 = 7,27$, $p = 0,007$) у пацієнтів у групі Б була вищою, ніж у хворих у групі А. Водночас напади голоду після перенесеного нападу мігрені вірогідно частіше спостерігалися в групі А ($\chi^2 = 5,70$, $p = 0,016$).

Між обома групами пацієнтів не спостерігалося вірогідної різниці щодо частоти вживання фруктів ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,55$), фастфуду ($\chi^2 = 1,42$, $p = 0,23$), цукру ($\chi^2 = 0,67$, $p = 0,41$), йодованої солі ($\chi^2 = 0,34$, $p = 0,55$), молочних ($\chi^2 = 1,77$, $p = 0,18$), м'ясних продуктів ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,24$), каш ($\chi^2 = 2,02$, $p = 0,15$), кави ($\chi^2 = 1,11$, $p = 0,29$) та алкоголю ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,084$). Загалом було виявлено, що пацієнти які не дотримуються

принципів ($\chi^2 = 7,41$, $p = 0,006$) та режиму ($\chi^2 = 3,43$, $p = 0,063$) харчування, частіше страждали на шлунково-кишкові розлади.

За допомогою щоденника харчування в обстежених нами пацієнтів було встановлено певні харчові тригери. Серед них основну роль відігравав голод та пропуск їжі (в групі А $p = 0,033$, в групі Б $p = 0,043$). На другому місці за частотою був шоколад, який досить часто пацієнти відмічали як тригерний фактор у розвитку мігрені (в групі А $p = 0,028$, в групі Б $p = 0,037$). Алкогольні напої (в групі А $p = 0,005$, в групі Б $p = 0,029$) та цитрусові (в групі А $p = 0,041$, в групі Б $p = 0,052$) також були тригерними факторами в раціоні обстежених пацієнтів. Пацієнти обох груп відмічали зв'язок між жирною та смаженою їжею та виникненням головного болю (в групі А $p = 0,008$, в групі Б $p = 0,014$). Рідше хворі на мігрень згадували про каву та кофеїн як тригери мігрені (в групі А $p = 0,067$, в групі Б $p = 0,040$) та молочні продукти (молоко, сир) (в групі А $p = 0,053$, в групі Б $p = 0,072$).

При аналізі даних перед початком впровадження елімінаційної дієти виявлено, що середній показник інтенсивності головного болю при мігрені за ВАШ та якості життя за шкалою MIDAS суттєво відрізнялися між двома досліджуваними групами ($p < 0,05$) (табл. 1).

У групі А на тлі застосування елімінаційної дієти, обмеження тригерних харчових продуктів вірогідно зменшився показник інтенсивності головного болю за ВАШ ($p = 0,03$), а також вірогідно знизилась частота нападів головного болю ($p = 0,003$). Вірогідних змін не спостерігалося у пацієнтів групи А щодо показників тривоги, депресії та соціально-побутової дезадаптації (табл. 2). Водночас у групі В середній рівень частоти та інтенсивності головного болю не зазнав вірогідних змін ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Клінічні характеристики груп пацієнтів на початку дослідження

Показник	Група А (n = 86)	Група В (n = 26)	p
ВАШ	7,1 ± 3,5	5,3 ± 2,6	0,047*
Шкала тривоги Гамільтона	16,7 ± 2,1	9,1 ± 3,7	0,073
Шкала депресії Бека	13,4 ± 2,9	8,5 ± 4,3	0,051
Частота нападів за останній місяць	8,1 ± 2,1	6,9 ± 4,8	0,073
Шкала MIDAS	14,1 ± 3,6	8,5 ± 5,2	0,040*

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 2. Клінічні характеристики групи А до та після застосування елімінаційної дієти

Показник	Група А (n = 86)		p
	На початку дослідження	Після дослідження	
ВАШ	7,1 ± 3,5	4,9 ± 4,01	0,03*
Шкала тривоги Гамільтона	16,2 ± 2,1	12,5 ± 4,2	0,06
Шкала депресії Бека	13,7 ± 2,9	11,2 ± 3,9	0,06
Частота нападів за останній місяць	8,10 ± 2,07	3,7 ± 5,5	0,003*
Шкала MIDAS	14,1 ± 3,6	10,2 ± 3,1	0,05

Примітка: * — $p < 0,05$.

Обговорення

Зважаючи на те, що дієтичні звички відіграють важливу роль у виникненні мігрені, при детальному аналізі щоденників харчування пацієнтів з мігренню виявлено певні харчові продукти, які частіше вживали пацієнти з мігренню без супутньої патології шлунково-кишкового тракту. До них належали свіжі овочі, риба, цільно-зерновий хліб та зелень. Крім того, було виявлено, що пацієнти цієї клінічної групи вірогідно мали менший бал за ВАШ ($p = 0,047$) та MIDAS ($p = 0,040$) порівняно з основою групою. Можна припустити, що пацієнти, які страждають від супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту, мають інтенсивніший мігренозний головний біль та знижену якість життя порівняно з пацієнтами, які не мають в анамнезі розладів шлунково-кишкового тракту. Однак це питання недостатньо висвітлене в літературі і потребує подальшого дослідження.

Пацієнти з мігренню визначали алкогольні напої, особливо червоне вино, як потенційний тригер мігрені (в групі А $p = 0,005$, в групі Б $p = 0,029$) [19]. Алкоголь може індукувати або посилювати окиснювальний стрес [20]. Однак у літературі вживання алкоголю мало суперечливі асоціації з мігренню [21–23]. У нашому дослідженні каву та кофеїн як тригерний фактор частіше згадували пацієнти контрольної групи ($p = 0,040$) на відміну від основної ($p = 0,067$). Кава містить тіамінази, ферменти, що руйнують тіамін, який є необхідним елементом при мігрені, може відігравати певну роль у поширенні нервових імпульсів і підтримці мієлінової оболонки, які є важливими в патогенезі мігрені [24, 25]. З іншого боку, мігрень може бути спровокована відміною кофеїну [26].

Дані щодо голоду та пропусків їжі як тригерів мігрені, які зустрічалися найчастіше (в групі А $p = 0,033$, в групі Б $p = 0,043$), узгоджуються з даними літератури, відповідно до яких голодування в місяць Рамадан виступало тригером головного болю у людей з мігренню [27]. Саме тому голодування у пацієнтів з мігренню не можна допускати, адже голод може підвищити частоту нападів головного болю та згодом сприяти хронізації мігрені [28]. Після вживання шоколаду напади мігренозного головного болю відмічали пацієнти обох клінічних груп (в групі А $p = 0,028$, в групі Б $p = 0,037$). У численних дослідженнях повідомляється про шоколад як провокуючий фактор мігрені з частотою від 19,2 до 22,5 % серед хворих на мігрень, які повідомляють про шоколад [28–31]. Вживання цитрусових було вірогідним тригером розвитку нападів мігрені у пацієнтів у групі А ($p = 0,041$) на відміну від групи Б ($p = 0,052$), що узгоджується з даними інших досліджень [32]. Жирна та смажена їжа також вважалася вірогідним тригером в обох клінічних групах обстежених нами пацієнтів. Відповідно до даних літератури споживання жирної та смаженої їжі також часто зазначалося хворими на мігрень як провокуючий чинник нападів [33].

Згідно із сучасними уявленнями, у випадку мігрені їжа за допомогою певних механізмів здатна викликати або посилювати напади мігрені [34]. Застосуван-

ня елімінаційної дієти у пацієнтів з мігренню може бути ефективним у запобіганні нападам та зниженні інтенсивності головного болю ($p < 0,05$). Для певних пацієнтів достатньо вживання шоколаду або червоного вина, щоб спровокувати напад, тоді як для інших потрібне поєднання певної їжі та факторів навколишнього середовища [34]. Усе це свідчить про необхідність індивідуального дієтичного підходу для профілактики мігрені, адже для кожного пацієнта є певні харчові тригери, яких він повинен уникати у своєму раціоні. Виявлення харчових тригерів за допомогою харчових щоденників є недорогим та ефективним способом зменшення частоти та інтенсивності нападів головного болю при мігрені, на що вказують отримані нами результати.

У деяких дослідженнях оцінювали вплив елімінаційної дієти на вираженість головного болю серед дорослих з мігренню. У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях застосовувався персоналізований метод усунення тригерної їжі у хворих на мігрень з використанням антитіл IgG до харчових антигенів [35]. У 12-тижневому дослідженні за участю пацієнтів із мігреноподібним головним болем, яке вивчало вплив елімінаційної дієти порівняно з фіктивною дієтою, не виявило жодних відмінностей між двома досліджуваними групами [35], тоді як в іншому дослідженні продемонстровано сприятливий вплив елімінаційної дієти щодо зменшення частоти головного болю при мігрені [35]. Повідомлялося, що дієта, яка виключає провокаційну їжу, може ефективно послабити симптоми мігрені із позитивним впливом на якість життя пацієнтів [35]. У перехресному дослідженні показано, що індивідуальна елімінаційна дієта може зменшити частоту мігрені та потребу в медикаментозному лікуванні порівняно зі стандартною дієтою після шести тижнів [35]. Деякі хворі повідомляють, що певна їжа викликає головний біль тільки в поєднанні зі стресом або тривалими фізичними навантаженнями. Обидва стани визначаються як тригери головного болю та призводять до вироблення прозапальних цитокінів [35]. Таким чином, застосування елімінаційної дієти у пацієнтів з головним болем і харчовою чутливістю може бути ефективним у запобіганні нападам мігрені, хоча необхідні додаткові дослідження.

Висновки

1. Застосування елімінаційної дієти у пацієнтів з мігренню може бути ефективним у запобіганні нападам та зниженні інтенсивності головного болю. Однак навіть елімінаційна дієта має багато недоліків, деякі продукти є складними і містять багато інгредієнтів, отже, складно визначити один конкретний інгредієнт як тригер.

2. Хворі на мігрень із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту мають інтенсивніший мігренозний головний біль та знижену якість життя порівняно з пацієнтами з мігренню за відсутності супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

3. Виявлення харчових тригерів за допомогою харчових щоденників є недорогим та ефективним способом зменшення частоти та інтенсивності нападів головного болю при мігрени.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у підготовку статті. О. Гриценко — концепція; результати досліджень; написання статті; О. Копчак — концепція; результати досліджень; редагування та затвердження остаточного варіанта.

Список літератури

1. Pescador Ruschel M.A., De Jesus O. Migraine Headache. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018. 38(1). 1-211.
3. Collaborators GBDH. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018. 17(11). 954–976.
4. Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2021 Feb 11. 17. 435–451. doi: 10.2147/NDT.S282565. PMID: 33603381; PMCID: PMC7884951.
5. Le Gal J., Michel J.F., Rinaldi V.E., Spiri D., Moretti R., Bettati D., et al. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: A case-control study. Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2016. 1(2). 114–121. 10.1016/s2468-1253(16)30038-3.
6. Akbari N., Hormati A., Sharifipour E., Hejazi S.A., Jafari F., Mousavi-Aghdas S.A., Golzari S.E. Migraine, dyspepsia, and Helicobacter pylori: Zeroing in on the culprit. Iranian Journal Neurology. 2019. 18(1). 19–24.
7. Lebowitz B., Roy A., Alaedini A., Green P.H.R., Ludvigsson J.F. Risk of headache-related healthcare visits in patients with Celiac disease: A population-based observational study. Headache. 2016. 56(5). 849–858. 10.1111/head.12784.
8. Moisset X., Bommelaer G., Boube M., Ouchchane L., Goutte M., Dapoigny M., et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. European Journal of Pain. 2017. 21(9). 1550–1560. 10.1002/ejp.1056.
9. De Palma G., Collins S.M., Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. Gut Microbes. 2014. 5(3). 419–429. 10.4161/gmic.29417.
10. Birstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J. Neurosci. 2015. 35(17). 6619–6629.
11. Nazari F., Safavi M., Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. Pain Pract. 2010. 10(3). 228–234.
12. Gazerani P. Migraine and diet. Nutrients. 2020. 12. 6.
13. Slavin M., Li H.A., Frankenfeld C., Cheskin L.J. What is needed for evidence-based dietary recommendations for migraine: a call to action for nutrition and microbiome research. Headache. 2019. 59(9). 1566–1581.
14. Martin V.T., Behbehani M.M. Toward a Rational Understanding of Migraine Trigger Factors. Med. Clin. North Am. 2001. 85. 911–941. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70351-5.
15. Sadeghi O., Maghsoudi Z., Askari G., Khorvash F., Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. J. Res. Med. Sci. 2014. 19. 1041–1045.
16. Beck A., Ward S.T., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961. 4. 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br. J. Med. Psychol. 1959. 32. 50–55.
18. Menon S., Nasir B., Avgan N., Ghassabian S., Oliver C., Lea R., et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. The Journal of Headache and Pain. 2016. 17(1). 60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.
19. Onderwater G.L.J., van Oosterhout W.P.J., Schoonman G.G., Ferrari M.D., Terwindt G.M. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. Eur. J. Neurol. 2019. 26. 588–595. doi: 10.1111/ene.13861.
20. Tan H.K., Yates E., Lilly K., Dhanda A.D. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. World J. Hepatol. 2020. 12. 332–349. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332.
21. Park J.W., Chu M.K., Kim J.M., Park S.G., Cho S.J. Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary applications. PLoS One. 2016. 11. e0149577.
22. Matias-Guiu J., Fernandez C., Porta-Etessam J., Mateos V., Diaz-Insa S. Factors associated with the differences in migraine prevalence rates between Spanish regions. Sci. World J. 2014. 2014. 323084.
23. Wang J., Huang Q., Li N., Tan G., Chen L., Zhou J. Triggers of migraine and tension-type headache in China: A clinic-based survey. Eur. J. Neurol. 2013. 20. 689–696.
24. Wiley K.D., Gupta M. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL, USA: 2021. Vitamin B1 Thiamine Deficiency.
25. Henssen D., Kluin S.J.P., Kleerebezem J., Van Cappellen van Walsum A.M., Mulleners W.M., Vissers K. White matter changes in the trigeminal spinal tract in chronic migraineurs: An ex vivo study combining ultra-high field diffusion tensor imaging and polarized light imaging microscopy. Pain. 2021. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002424.
26. Nowaczewska M., Wiciński M., Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. Nutrients. 2020. 12. 2259. doi: 10.3390/nu12082259.
27. Al-Shimmery E.K. Precipitating and relieving factors of migraine headache in 200 iraqi kurdish patients. Oman Med. J. 2010. 25. 212–217.
28. Rockett F.C., de Oliveira V.R., Castro K., Chaves M.L., Perla Ada S., Perry I.D. Dietary aspects of migraine trigger factors. Nutr. Rev. 2012 Jun. 70(6). 337–56. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00468.x. PMID: 22646127.
29. Fukui P.T., Gonçalves T.R., Strabelli C.G., Lucchino N.M., Matos F.C., Santos J.P., et al. Trigger factors in migraine patients. Arq. Neuropsiquiatr. 2008 Sep. 66(3A). 494–9. doi: 10.1590/s0004-282x2008000400011. PMID: 18813707.
30. Scharff L., Turk D.C., Marcus D.A. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. Headache. 1995 Jul-Aug. 35(7). 397–403. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507397.x. PMID: 7672956.

31. Van den Bergh V., Amery W.K., Waelkens J. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*. 1987 Apr. 27(4). 191-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2704191.x. PMID: 3597073.
32. Yadav R.K., Kalita J., Misra U.K. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010 Jan. 11(1). 44-7. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19793343.
33. Takeshima T., Ishizaki K., Fukuhara Y., Ijiri T., Kusumi M., Wakutani Y., et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache*. 2004 Jan. 44(1). 8-19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04004.x. PMID: 14979878.
34. Alpay K., Ertas M., Orhan E.K., Ustay D.K., Lieners C., Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul. 30(7). 829-37. doi: 10.1177/0333102410361404. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20647174; PMCID: PMC2899772.
35. Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Martelletti P., Lampl C., Togha M., & School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. 20(1). 106. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>.
- Отримано/Received 30.01.2023
Рецензовано/Revised 14.02.2023
Прийнято до друку/Accepted 20.02.2023 ■

Information about authors

O. Hrytsenko, MD, graduate of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: hellen1009grichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2823-408X>

O. Kopchak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>

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' contribution. O. Hrytsenko — concept, research results, writing the article; O. Kopchak — concept, research results, editing and approval of the final version.

O. Ye. Hrytsenko, O. O. Kopchak

Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

The role of an elimination diet for headache prevention in migraine

Abstract. Background. Migraine is a genetically determined, complex disorder characterized by episodes of moderate to severe headache, most often unilateral and usually associated with nausea and hypersensitivity to light and sound. The purpose of the work: to evaluate the diet of patients with different forms of migraine depending on concomitant diseases of the gastrointestinal tract; to clarify food trigger factors that affect headaches in migraine; to study the effect of an elimination diet on the frequency and severity of headache attacks in migraine, indicators of psycho-emotional status and quality of life. **Materials and methods.** The study included 112 participants with chronic and episodic migraine (97 women and 15 men) aged 20 to 50 (33.6 ± 5.3) years. All of them were divided into two groups: A — patients with chronic and episodic migraine who followed an elimination diet for 3 weeks, B — those with chronic and episodic migraine who did not follow any type of diet. **Results.** Be-

fore the elimination diet introduction, we found that the mean indicator of headache severity in migraine according to the Visual Analogue Scale and the quality of life according to the Migraine Disability Assessment Test differed significantly between the two groups ($p < 0.05$). In the group A, against the background of an elimination diet, the severity of headache on the Visual Analogue Scale significantly decreased ($p = 0.03$), as well as the frequency of headache attacks ($p = 0.003$). At the same time, in the group B, the average level of headache frequency and severity did not change notably ($p > 0.05$). **Conclusions.** The use of an elimination diet in patients with migraine can be effective in preventing attacks and reducing headache severity. However, even an elimination diet has many drawbacks, some foods are complex and contain many ingredients, so it is difficult to pinpoint one specific ingredient as a trigger.

Keywords: migraine; elimination diet; trigger; food

УДК 616.831-005-036.1-085-036.82

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.994>

Фломін Ю.В.

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Неврологічне й функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні

Резюме. Актуальність. Якісна медична допомога сприяє поліпшенню результатів лікування мозкового інсульту (МІ), але оптимальна модель стаціонарного лікування поки не визначена. **Мета дослідження:** оцінити динаміку неврологічного дефіциту та функціональної спроможності пацієнтів з МІ протягом їх стаціонарного лікування в інтегрованому інсультному блоці (ІБ) у різні періоди захворювання. **Матеріали та методи.** Зібраний і проаналізований набір даних пацієнтів з інтрапаренхіматозними МІ, які були госпіталізовані в ІБ у 2010–2018 рр. у різні періоди захворювання. Усі МІ за типом поділені на внутрішньомозковий крововилив та ішемічний мозковий інсульт (ІМІ). Тяжкість МІ оцінювали за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), базову щоденну активність — за індексом Бартел, повсякденну життєдіяльність — за модифікованою шкалою Ренкіна (мШПР). Якісні змінні виражені через частоту й відсотки, кількісні змінні — як медіана і міжквартильний інтервал (МКІ). Статистичний аналіз проводився в пакеті MedCalc®. **Результати.** У дослідження були включені 852 пацієнти (42,7 % жінок, 80,9 % ІМІ) віком від 20 до 95 років (медіана 66,7 року, МКІ 57,7–75,0), з яких 168 (19,7 %) були госпіталізовані протягом найгострішого (0–24 години), 165 (19,4 %) — гострого (1–7 діб), 288 (33,8 %) — раннього підгострого (8–90 днів), 86 (10,1 %) — пізнього підгострого (91–180 днів) і 146 (17,2 %) — віддаленого періоду (пізніше за 180 днів) МІ. Оцінка за NIHSS після госпіталізації варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6–18). Після стаціонарного лікування вдвічі (з 22,4 до 43,1 %) збільшилась частка легких (NIHSS = 0–5 балів) МІ і більше ніж удвічі (з 36,9 до 16,9 %) зменшилась частка тяжких або дуже тяжких МІ (NIHSS ≥ 14 балів). У 169 (70,7 %) із 239 пацієнтів, які надійшли в найгострішому або гострому періоді, оцінка за індексом Бартел перед випискою була 75–100 балів. За мШПР 68 (8,0 %) пацієнтів мали початкову оцінку 0–1 бал, 95 (11,1 %) — 2 бали, 109 (12,8 %) — 3 бали, 223 (26,2 %) — 4 бали і 357 (41,9 %) — 5 балів. Перед випискою більше ніж удвічі (з 20,1 до 45,1 %) зросла частка пацієнтів, які досягли рівня незалежності від сторонньої допомоги (мШПР = 0–2 бали), і більше ніж удвічі (з 66,6 до 31,1 %) зменшилась частка пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (мШПР = 4–5 балів). Медіана оцінок за мШПР значуще ($p < 0,05$) зменшилась в усіх періодах МІ як у пацієнтів з ІМІ, так і в пацієнтів з внутрішньомозковим крововиливом. У 184 (71,3 %) з 258 пацієнтів, які були госпіталізовані в найгострішому або гострому періоді МІ, досягнутий сприятливий функціональний результат лікування (мШПР = 0–3 бали). **Висновки.** Результати лікування у вітчизняному ІБ свідчать про суттєве неврологічне й функціональне відновлення пацієнтів з МІ і відповідають показникам у країнах з високим рівнем доходів.

Ключові слова: ішемічний мозковий інсульт; внутрішньомозковий крововилив; інтегрований інсультний блок; індекс Бартел; модифікована шкала Ренкіна; неврологічне відновлення; функціональне відновлення

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) є однією з провідних причин смерті й набутої інвалідності дорослого населення [1, 2]. Відповідно до оцінок у Глобальному дослідженні тягаря хвороб (Global Burden of Disease study, GBD), у 2019 році у світі трапилось близько 12,2 млн МІ і майже 6,6 млн людей померли від МІ (11,6 % від загального числа смертей). У цілому через передчасну смерть або набуту інвалідність унаслідок МІ людство втратило близько 143 млн років здорового життя, що робить МІ третьою серед провідних причин смерті або інвалідності на планеті [3]. Згідно з прогнозами, тягар МІ продовжить зростати, і вже на початку другої половини XXI сторіччя у світі щороку буде реєструватись близько 30 млн МІ та 12 млн смертей унаслідок МІ, а число осіб, які пережили МІ, сягне 200 млн [4]. Отже існує нагальна потреба в тому, щоб визначити ключові елементи ланцюга допомоги пацієнтам з МІ, які можуть бути поліпшені з максимальними перевагами [5].

Якісна медична допомога в лікарні сприяє зменшенню тяжкості наслідків МІ (летальності, інвалідності, витрат), хоча оптимальна модель інсультної допомоги в лікарні ще остаточно не визначена [6–8]. Систематичний огляд 20 клінічних випробувань ($n = 4127$) продемонстрував, що лікування в інсультному блоці (ІБ) асоціюється із статистично значущим зменшенням ризику поганого результату лікування (співвідношення шансів (СШ) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,69–0,87), смерті (СШ 0,76; 95% ДІ 0,66–0,88) і смерті або інвалідності (СШ 0,75; 95% ДІ 0,66–0,85) незалежно від віку й статі пацієнта, початкової тяжкості й типу МІ. Це означає, що на кожні 100 випадків серед тих пацієнтів, які були госпіталізовані в ІБ, порівняно з тими пацієнтами, які отримували допомогу у звичайній палаті, буде на два більше тих, хто вижив, і на шість більше тих, хто залишився незалежним від сторонньої допомоги [9]. У клінічних випробуваннях досліджувались три типи ІБ: гострий ІБ, куди пацієнти потрапляють протягом перших 24–36 годин від початку МІ і де допомога надається протягом перших 1–2 тижнів, реабілітаційний ІБ, куди пацієнтів госпіталізують через 1–2 тижні від початку захворювання і де вони отримують реабілітаційну допомогу від кількох тижнів до кількох місяців, та інтегрований ІБ (ІПБ), де поєднуються допомога в гострому періоді та реабілітація в подальших періодах МІ [8]. Непряме порівняння результатів лікування пацієнтів з МІ у цих трьох типах ІБ продемонструвало, що саме ІПБ має найбільші переваги в зниженні ризику смерті або тяжких обмежень життєдіяльності (СШ 0,50; 95% ДІ 0,39–0,65) і є єдиним типом ІБ, що асоціюється зі скороченням терміну стаціонарного лікування [10]. Утім, слід враховувати, що більшість досліджень ІБ були проведені в країнах з високим рівнем доходів населення, тому виникає питання, чи є такою ж корисною ця модель допомоги в країнах з низьким і середнім рівнем доходів [11]. Щоб вирішити це питання, по-перше, слід довести, що ІБ у цих країнах також є ефективними, по-друге, слід дослідити функціонування ІБ у країнах з низьким і середнім

рівнем доходів населення і визначити ті компоненти, які є найбільш важливими і придатними для систем охорони здоров'я з обмеженими ресурсами, і, зрештою, розробити план створення мережі ІБ, яка принесе значну користь населенню [12]. Утім, даних про результати лікування МІ в умовах ІБ в Україні поки мало.

Метою дослідження було оцінити динаміку неврологічного дефіциту й функціональної спроможності пацієнтів з МІ протягом їх стаціонарного лікування в ІБ у різні періоди захворювання.

Матеріали та методи

1. Вибірка та умови дослідження

Дослідження проведене на базі Інсультного центру (ІЦ) — відділення багатопрофільної університетської лікарні (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»), структура і процес у якому відповідають принципам функціонування ІБ: медична допомога надається відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я і найкращих практик і включає належне первинне обстеження, визначення патофізіологічного типу та імовірного етіологічного підтипу МІ, ранню комплексну вторинну профілактику й інтенсивну реабілітаційну допомогу силами мультидисциплінарної команди фахівців, основою якої є лікарі (невропатологи, нейрохірурги, кардіологи, анестезіологи), медичні сестри, фізичні терапевти, ерготерапевти й логопеди, протягом усього періоду стаціонарного лікування. Команда проводила регулярні зустрічі, під час яких обговорювали діагноз, результати первинного обстеження й оцінювання, цілі й тактику лікувальних заходів, динаміку неврологічного й функціонального відновлення пацієнта, а також планували подальші етапи лікування. В усіх пацієнтів були проведені повний неврологічний огляд, оцінювання за допомогою валідних шкал після госпіталізації в ІЦ і перед випискою, а також необхідні додаткові дослідження. Пацієнти були оглянуті кардіологом, а в разі потреби — іншими спеціалістами. Лабораторні дослідження виконувались у сертифікованій лікарняній клініко-діагностичній лабораторії.

Критеріями включення в дослідження були клінічний діагноз МІ, підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ тривалістю не менше за 3 доби в період між лютим 2010 року і вереснем 2018 року, наявність результатів додаткових досліджень та оцінювання за основними інсультними шкалами. Критеріями виключення були субарахноїдальний крововилив, тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на тактику й результати лікування (зокрема, пізні стадії злоякісних новоутворень з віддаленими метастазами, термінальна ниркова недостатність, гострі й хронічні гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, кахексія, інфекційний ендокардит, сепсис), а також ревазуляризаційні втручання (системний тромболізис і/або механічна тромбектомія) при ІМІ, відкрите хірургічне втручання (наприклад, видалення внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) або декомпресійна гемікраніектомія), тривала штучна вентиляція легень або смерть пацієнта.

2. Показники, що були проаналізовані

Визначений набір даних про кожного з пацієнтів з МІ був внесений до спеціально створеної бази даних. Показники включали вік, стать, тип і підтип МІ, оцінки тяжкості неврологічного дефіциту за інсультною шкалою Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), порушень базової щоденної активності за індексом Бартел (ІБ) та обмежень життєдіяльності за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР). За патофізіологічним типом МІ усі пацієнти були поділені на дві групи: ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) і внутрішньомозковий крововилив. ІМІ відповідно до найбільш імовірної етіології був поділений на чотири основних етіопатогенетичних підтипи: атеросклеротичний (АТ), кардіоемболічний (КЕ), лакунарний (ЛА) та інший (ІН), до якого були віднесені випадки з іншою визначеною або невідомою причиною ІМІ. За тяжкістю відповідно до загальної оцінки за NIHSS усі МІ було поділено на легкі (0–5 балів), помірної тяжкості (6–13 балів), тяжкі (14–20 балів) і дуже тяжкі (понад 20 балів) [13, 14]. Періоди МІ залежно від часу, що минув з імовірного моменту появи перших його проявів до госпіталізації в ІЦ, поділяли на найгостріший (0–24 години), гострий (1–7 діб), ранній підгострий (з 8-го по 90-й день), пізній підгострий (з 91-го по 180-й день) і віддалений (пізніше від 180-го дня) [15]. Щоб зменшити неоднорідність даних, ранній підгострий період був додатково поділений на ранній підгострий період А (з 8-ї до 30-ї доби) і ранній підгострий період В (з 31-ї до 90-ї доби).

3. Статистичний аналіз

Якісні змінні виражені через частоту й відсотки. Для обрання способу подання кількісних показників проводилася перевірка їх розподілу на нормальність за критерієм Шапіро — Вілка (Shapiro-Wilk). Оскільки розподіл даних у нашому дослідженні не відповідав закону нормального розподілу, кількісні змінні були відображені за допомогою медіани й міжквартильного інтервалу (МКІ). Для порівняння кількісних показників у двох групах використовувався непараметричний критерій Манна — Вітні (Mann-Whitney), для порівняння більше ніж двох груп використовувався критерій Краскала — Волліса (Kruskal-Wallis) і критерій множинних порівнянь Данна (Dunn). Для визначення значущості зміни показників у вибірках використовувався Т-критерій Вілкоксона (Wilcoxon) для пов'язаних вибірок. Поріг статистичної значущості для всіх етапів дослідження був встановлений на рівні $p = 0,05$. Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, 2021).

Результати

У вибірку дослідження були включені 852 пацієнти, які відповідали критеріям відбору. Вік пацієнтів, які були включені в дослідження, варіював від 20 до 95 років (медіана 66,7 року, МКІ 57,7–75,0 року). Серед учасників дослідження були 364 (42,7 %) жінки і 488 (57,3 %)

чоловіків. Для жінок медіана віку становила 71,4 року (МКІ 62,1–77,9 років), тоді як для чоловіків — 63,9 року (МКІ 55,1–72,2 року). Відмінність за віком між чоловіками й жінками, які були включені до дослідження, виявилася статистично значущою ($p < 0,001$). Серед учасників дослідження було 163 (19,1 %) пацієнти з ВМК і 689 (80,9 %) пацієнтів з ІМІ. Серед 689 пацієнтів з ІМІ згідно з розробленим алгоритмом 282 (40,9 %) випадки були віднесені до АТ, 294 (42,7 %) випадки — до КЕ, 52 (7,5 %) випадки — до ЛА і 61 (8,9 %) випадок — до ІН.

Результати аналізу часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ свідчили, що 168 (19,7 %) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого періоду, 165 (19,4 %) — протягом гострого періоду МІ, 288 (33,8 %) — упродовж раннього підгострого періоду, 86 (10,1 %) — протягом пізнього підгострого періоду і 146 (17,2 %) пацієнтів — у віддаленому періоді. У цілому більшість (60,9 %) учасників нашого дослідження були госпіталізовані до ІЦ упродовж перших 30 днів після МІ.

Окремо була проаналізована тривалість перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні в ІЦ. Результати цього аналізу свідчили, що медіана цього показника в учасників дослідження становила 23 дні (МКІ 11–40 днів). Серед них 17,8 % перебували в ІЦ менше за 1 тиждень, 19,2 % — від 8 до 14 діб, 27,0 % — від 15 до 30 днів, 21,0 % — від 31 до 60 днів, 7,9 % — від 61 до 90 днів і 7,0 % — понад 90 днів. Отже, більшість (63 %) включених у дослідження пацієнтів перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ менше за 30 днів.

Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в учасників дослідження варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6–18 балів). Серед учасників дослідження 605 (71 %) після госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості або тяжкий МІ, у той час як частка легких і дуже тяжких МІ була значно меншою (17 і 12 % відповідно). Розподіл за тяжкістю МІ серед пацієнтів, у яких було документоване оцінювання за NIHSS як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ ($n = 764$), залежно від типу й підтипу МІ наведений у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у результаті стаціонарного лікування в ІЦ приблизно вдвічі (з 22,4 до 43,1 %) збільшилась частка осіб з неврологічним дефіцитом, який відповідає легкому МІ. Це спостерігалось як серед пацієнтів з ІМІ (з 19,5 до 36,8 %), так і серед пацієнтів з ВМК (з 2,9 до 6,3 %). Водночас більше ніж удвічі (з 36,9 до 16,9 %) зменшилась частка пацієнтів, у яких при оцінюванні перед випискою тяжкість неврологічного дефіциту відповідала тяжкому або дуже тяжкому МІ (NIHSS ≥ 14 балів). Такий перерозподіл показників тяжкості МІ всередині вибірки був обмовлений тим, що в суттєвої частини пацієнтів, які після госпіталізації були віднесені до категорій важкого й дуже важкого МІ, у результаті проведеного лікування спостерігалось неврологічне відновлення, що дозволило перевести їх у категорію МІ помірної тяжкості, а пацієнтів з категорії МІ помірної тяжкості — у категорію легкого МІ.

Загальна оцінка базової щоденної активності за ІБ у вибірці дослідження після госпіталізації в ІЦ варіювала від 0 до 100 балів (медіана 35 балів, МКІ 5–75 балів).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за тяжкістю МІ після госпіталізації та перед випискою з ІЦ залежно від типу й підтипу МІ, n (%)

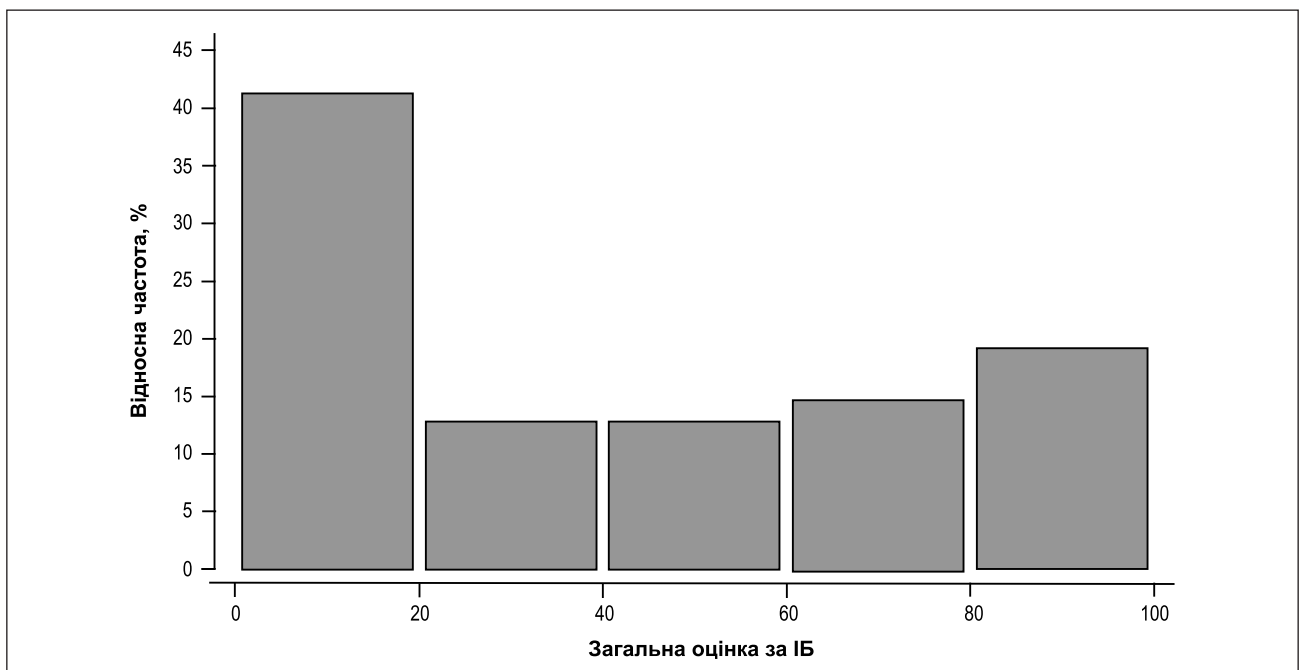
Бали	Після госпіталізації							Перед випискою						
	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ
0–5	149 (19,5)	58 (7,6)	60 (21,2)	17 (2,2)	14 (1,8)	22 (2,9)	171 (22,4)	281 (36,8)	123 (16,1)	95 (12,4)	38 (5,0)	25 (3,3)	48 (6,3)	329 (43,1)
6–13	264 (34,6)	129 (16,9)	91 (11,9)	26 (3,4)	18 (2,4)	47 (6,1)	311 (40,7)	244 (31,9)	105 (13,7)	109 (13,8)	12 (1,6)	18 (1,7)	62 (8,1)	306 (40,0)
14–20	127 (16,6)	52 (6,8)	65 (8,5)	3 (0,4)	7 (0,9)	36 (4,7)	163 (21,3)	61 (8,0)	17 (1,7)	40 (5,2)	0 (0)	4 (0,5)	17 (1,7)	78 (10,2)
21+	92 (12,0)	22 (2,9)	68 (8,9)	0 (0)	2 (0,3)	27 (3,5)	119 (15,6)	39 (5,1)	14 (1,6)	24 (3,1)	0 (0)	1 (0,1)	12 (1,6)	51 (6,7)

Розподіл початкових загальних оцінок за ІБ у вибірці дослідження поданий на рис. 1.

Як видно з рис. 1, більшість (53,0 %) учасників нашого дослідження після госпіталізації в ІЦ мали тяжкі порушення базової щоденної активності, про що свідчила загальна оцінка за ІБ від 0 до 40 балів. Водночас майже 20 % учасників дослідження мали високу функціональну спроможність (загальна оцінка за ІБ = 85–100 балів). У результаті проведеного лікування серед 239 пацієнтів, які були госпіталізовані в межах найгострішого або гострого періоду МІ і в яких була підсумкова оцінка за ІБ, у 169 (70,7 %) перед випискою з ІЦ оцінка за ІБ була 75–100 балів, що свідчить про функціональне відновлення і відповідність ступеня відновлення базової щоденної активності в ІЦ 90-денним результатам лікування в ІБ країн з високим рівнем доходів з урахуванням початкової тяжкості МІ та тривалості стаціонарного лікування.

При оцінюванні обмежень повсякденної життєдіяльності й потреби в сторонній допомозі оцінки за мШР у вибірці дослідження варіювали від 0–1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3–5 балів). При оцінюванні за мШР після госпіталізації в ІЦ 68 (8,0 %) пацієнтів мали оцінку 0–1 бал, 95 (11,1 %) — оцінку 2 бали, 109 (12,8 %) — оцінку 3 бали, 223 (26,2 %) — 4 бали і 357 (41,9 %) — оцінку 5 балів. Розподіл пацієнтів, у яких було проведено оцінювання за мШР як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (n = 764), за тяжкістю обмежень життєдіяльності залежно від типу й підтипу МІ наведений у табл. 2.

Як показано в табл. 2, 689 (80,9 %) учасників нашого дослідження на початку лікування в ІЦ були залежними від сторонньої допомоги (оцінка за мШР = 3–5 балів). Більше того, 580 (68,1 %) пацієнтів на початку лікування мали тяжкі обмеження повсякденної життєдіяльності й велику потребу в сторонній допомозі (оцінка

**Рисунок 1. Розподіл загальних оцінок за ІБ після госпіталізації в ІЦ**

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності після госпіталізації та перед випискою залежно від типу та підтипу МІ, n (%)

Бал за мШР	Після госпіталізації							Перед випискою						
	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ
0–1	46 (6,1)	13 (1,7)	17 (5,8)	9 (1,2)	8 (1,2)	17 (2,2)	63 (8,2)	125 (16,4)	41 (5,4)	47 (6,1)	24 (3,1)	13 (1,7)	22 (2,9)	147 (19,2)
2	80 (10,5)	27 (3,5)	28 (3,6)	14 (1,8)	11 (1,4)	11 (1,4)	91 (11,9)	160 (20,9)	69 (9,0)	55 (7,2)	14 (1,8)	22 (2,9)	38 (5,0)	198 (25,9)
3	82 (10,7)	36 (4,7)	30 (3,9)	5 (0,6)	11 (1,4)	19 (2,5)	101 (13,2)	142 (18,6)	77 (10,1)	49 (6,4)	5 (0,6)	11 (1,4)	39 (5,1)	181 (23,7)
4	159 (20,8)	76 (9,9)	61 (8,0)	12 (1,6)	10 (1,3)	29 (3,8)	188 (24,6)	112 (14,7)	41 (5,4)	67 (8,8)	3 (0,4)	1 (0,1)	31 (4,1)	143 (18,7)
5	238 (31,1)	102 (13,4)	121 (15,8)	7 (0,9)	8 (1,2)	83 (10,9)	321 (42,0)	67 (8,8)	26 (3,4)	39 (5,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	28 (3,8)	95 (12,4)

за мШР = 4–5 балів). Згідно з оцінками за мШР перед випискою порівняно з оцінками після госпіталізації більше ніж удвічі (з 20,1 до 45,1 %) зросла частка пацієнтів, у яких ступінь відновлення повсякденної життєдіяльності досяг рівня незалежності від сторонньої допомоги (мШР = 0–2 бали). Це стосувалось як пацієнтів з ІМІ (37,4 % порівняно з 16,6 %), так і пацієнтів з ВМК (7,9 % порівняно з 3,6 %). Серед учасників дослідження також більше ніж удвічі зменшилась частка пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (мШР = 4–5 балів): з 66,6 до 31,1 % у цілому, з 51,9 до 23,5 % — у пацієнтів з ІМІ та з 14,7 до 7,9 % — у пацієнтів з ВМК. Розподіл за тяжкістю обмежень життєдіяльності пацієнтів з ІМІ, ВМК і всіх пацієнтів з МІ, у яких вони були оцінені за допомогою мШР після госпіталізації та перед випискою (n = 764), поданий на рис. 2.

Поряд з цим були проаналізовані відмінності оцінок тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за

мШР залежно від періоду МІ. Результати цього аналізу наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, у результаті проведеного в ІЦ лікування спостерігалось суттєве функціональне відновлення, про яке свідчить статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення медіани оцінок тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР у всіх періодах МІ як у пацієнтів з ІМІ, так і в пацієнтів з ВМК, крім підгрупи пацієнтів з ВМК, які були госпіталізовані в пізньому підгострому періоді. У результаті проведеного лікування серед 258 пацієнтів, які були госпіталізовані в межах найгострішого або гострого періоду МІ і в яких була наявна підсумкова оцінка за мШР, у 184 (71,3 %) перед випискою з ІЦ оцінка за мШР була 0–3 бали. Динаміка медіани оцінок за мШР у пацієнтів, які були госпіталізовані в ІЦ у пізньому підгострому й віддаленому періодах МІ, у цілому виявилась значно меншою, ніж у пацієнтів, які були госпіталізовані в більш ранні терміни від початку захворювання.

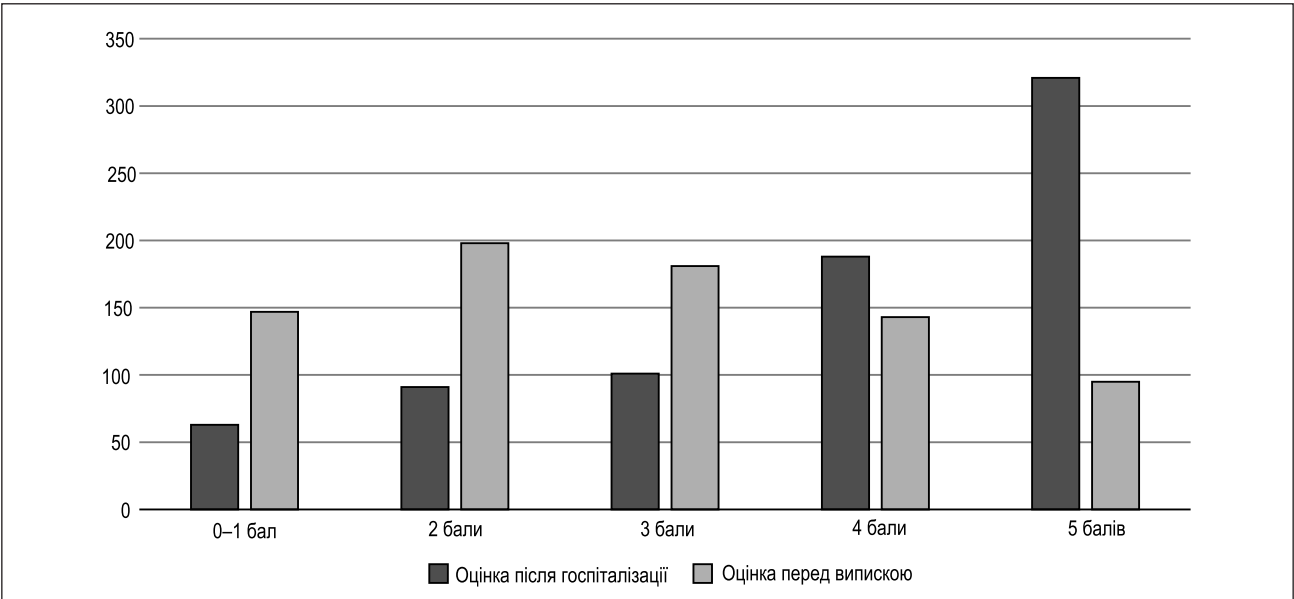


Рисунок 2. Розподіл усіх пацієнтів з МІ за тяжкістю обмежень життєдіяльності після госпіталізації і перед випискою з ІЦ (відповідно до оцінки за мШР)

Таблиця 3. Динаміка тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за період лікування в ІЦ залежно від періоду МІ, бали

Період МІ	IMI (n = 632)			ВМК (n = 132)		
	Початкова	Прикінцева	p	Початкова	Прикінцева	p
Найгостріший	4 (3–5)	2 (1–4)	< 0,001	5 (3–5)	2 (1–5)	0,002
Гострий	4 (2–5)	2 (1–4)	< 0,001	5 (3–5)	2 (2–4)	0,020
Ранній підгострий А	4 (4–5)	3 (2–4)	< 0,001	5 (4–5)	3 (2–4)	< 0,001
Ранній підгострий В	4 (3–5)	3 (2–4)	< 0,001	5 (4–5)	4 (3–5)	< 0,001
Пізній підгострий	4 (3–5)	3 (2–4)	< 0,001	4,5 (2,5–5)	4 (2–4,5)	0,156
Віддалений	4 (2–4)	3 (2–4)	< 0,001	4 (3–4)	3 (2–3,5)	< 0,001
Усі	4 (3–5)	3 (2–4)	< 0,001	5 (4–5)	3 (2–4)	< 0,001

Примітки: оцінки за мШР подано у вигляді медіани (МКІ). При аналізі відмінностей показників перед випискою і після госпіталізації в ІЦ використано тест Вілкоксона; p — рівень значущості відмінностей.

Обговорення

Отже, у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні була оцінена динаміка неврологічного дефіциту й функціональної спроможності (базова щоденна активність і повсякденна життєдіяльність) у пацієнтів з МІ, які перебували на лікуванні в ІЦ, що дозволило продемонструвати позитивний вплив комплексної стаціонарної допомоги в умовах ІБ у різних періодах захворювання. Отримані дані є додатковим підтвердженням результатів попередніх закордонних досліджень, які продемонстрували ефективність ІБ. Зокрема, відповідно до даних рандомізованого контрольованого клінічного випробування у Великій Британії, при лікуванні пацієнтів з МІ в ІБ порівняно з лікуванням у звичайній палаті за участі спеціальної інсультної команди були нижчими показники смертності впродовж 90 днів (3,9 % порівняно з 11,9 %) і впродовж 12 місяців (8,6 % порівняно з 22,8 %) і кращі показники функціональної спроможності, зокрема, нижчою була частота тяжких обмежень повсякденної життєдіяльності (мШР = 4–5 балів) через 3 місяці (17,2 % порівняно з 26,5 %) і через 12 місяців (14,6 % порівняно з 33,6 %) від початку захворювання, а також частота значних порушень базової щоденної активності (ІБ ≤ 80 балів) через 90 днів (18,5 % порівняно з 29,8 %) і через 1 рік (13,2 % порівняно з 31,5 %). Отже, результати цього дослідження свідчили, що госпіталізація в ІБ у ранньому періоді МІ має суттєві переваги над веденням пацієнтів у загальній медичній палаті навіть за підтримки команди фахівців [16]. Результати нашого дослідження свідчать, що відновлення базової щоденної активності в ІЦ, згідно з оцінками за ІБ і мШР перед випискою, відповідає 90-денним результатам лікування в ІБ країн з високим рівнем доходів з урахуванням початкової тяжкості МІ та тривалості стаціонарного лікування [16]. Разом з тим наші дані також вказують на позитивний вплив лікування у вітчизняному ІБ на неврологічне й функціональне відновлення у різних періодах захворювання, хоча динаміка показників повсякденної життєдіяльності мала зворотну залежність від часу до госпіталізації в ІЦ (періоду МІ).

Специфічні процеси, які забезпечують переваги ІБ у зменшенні ризику смерті або залежності від сторонньої допомоги в пацієнтів з МІ, досі не зовсім зрозумілі [11, 12]. Govan et al. дійшли висновку, що поліпшення результатів лікування в пацієнтів, які були госпіталізовані в ІБ, порівняно з тими, хто перебував у звичайній палаті, пов'язане з відмінностями в тактиці лікувальних заходів. Зокрема, в ІБ частіше оцінюють вітальні функції, частіше призначають кисень і жарознижуючі засоби, приділяють більше уваги ранній мобілізації, профілактиці аспірації й адекватній нутритивній підтримці, що обумовлює нижчу частоту соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ [17]. Переваги лікування в ІБ, імовірно, можна також пояснити прихильністю до клінічних настанов, що засновані на доказах, і найкращих практик, прагненням відновити фізіологічний гомеостаз, узгодженими зусиллями мультидисциплінарної команди, а також оцінюванням ризику, ранньою діагностикою і вчасним лікуванням неврологічних і соматичних ускладнень [8, 17, 18].

У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018–2030 рр. зазначено, що ІБ — це спеціалізований підрозділ лікарні, де лікування гострих МІ поєднується з ранньою мобілізацією, міждисциплінарною реабілітацією і вторинною профілактикою відповідно до потреб пацієнта [19]. Відповідно до ключових принципів ІБ особливостями тактики лікувальних заходів в ІЦ, що були пов'язані з суттєвим неврологічним й функціональним відновленням, було раннє залучення фізичних терапевтів, ерготерапевтів і логопедів (первинні консультації всіх фахівців упродовж перших 48 годин після госпіталізації), комплексне міждисциплінарне оцінювання неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень, визначення специфічних, досяжних, вимірюваних, важливих та узгоджених цілей щодо відновлення базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, а також високий обсяг реабілітаційної допомоги та об'єднання зусиль команди для досягнення спільно визначених цілей. Це дозволило створити своєрідне мікросередовище (матрицю відновлення), коли всі дії міждисциплінарної команди є синергічними й спрямовані на якомога повніше відновлення, причому

як лікувальні, так і реабілітаційні заходи є практично безперервними. Завдяки ранньому початку й достатній інтенсивності міждисциплінарна реабілітація сприяє реалізації потенціалу нейропластичності як здатності мозку до хімічних, структурних і функціональних змін під впливом діяльності та досвіду (Stinear C.M., 2020).

Висновки

1. Серед пацієнтів ПБ переважають люди похилого й старечого віку (медіана 66,7 року, МКІ 57,7–75,0; 58 % пацієнтів віком ≥ 60 років), причому жінки старші за чоловіків (медіана 71,4 і 63,9 року відповідно, $p < 0,001$). Співвідношення ВМК (19,1 %) та ІМІ (80,9 %) в учасників дослідження (близько 1 : 4) є подібним до структури всіх госпіталізованих в Україні пацієнтів з гострим МІ.

2. Згідно із загальними оцінками за NIHSS, більше ніж дві третини (71 %) учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ мають МІ помірної тяжкості (NIHSS = 6–13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS = 14–20 балів), у той час як частки легких МІ (NIHSS = 0–5 балів) і дуже тяжких (NIHSS ≥ 21 бал) МІ є суттєво меншими (17 і 12 % відповідно). Після стаціонарного лікування майже вдвічі більшою (43,1 % порівняно з 22,4 %) є частка пацієнтів з неврологічним дефіцитом, який відповідає легкому МІ, і більш ніж удвічі меншою (16,9 % порівняно з 36,9 %) є частка осіб з неврологічним дефіцитом, що відповідає тяжкому або дуже тяжкому МІ.

3. Більше ніж половина (53 %) учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ мають тяжкі порушення базової щоденної активності (загальна оцінка за ІБ = 0–40 балів). У результаті проведеного лікування в 169 (70,7 %) з 239 пацієнтів, які були госпіталізовані у межах найгострішого або гострого періоду МІ, перед випискою з ІЦ оцінка за ІБ була 75–100 балів, що відповідає повному або майже повному відновленню базової щоденної активності.

4. Після госпіталізації в ІЦ 580 (68,1 %) пацієнтів мали тяжкі обмеження повсякденної життєдіяльності (мШР = 4–5 балів). Згідно з оцінками перед випискою, більше ніж удвічі (з 20,1 до 45,1 %) зросла частка пацієнтів, які були незалежні від сторонньої допомоги (мШР = 0–2 бали), а також більше ніж удвічі (з 66,6 до 31,1%) зменшилась частка пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (мШР = 4–5 балів). Серед 258 пацієнтів, які були госпіталізовані в межах найгострішого або гострого періоду МІ, у 184 (71,3 %) перед випискою з ІЦ оцінка за мШР була 0–3 бали, що свідчить про сприятливий функціональний результат лікування.

5. Оптимізація тактики лікувальних заходів при стаціонарному лікуванні пацієнтів з МІ супроводжується статистично значущим ($p < 0,05$) зменшенням медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР і дозволяє в 71,3 % пацієнтів, які були госпіталізовані в ПБ у гострому періоді МІ, досягти сприятливих ранніх функціональних результатів лікування (мШР = 0–3 бали) подібно до показників у гострих ІБ країн з високим рівнем доходів, таким чином підтвердивши можливість організації та успішного функціонування ПБ у вітчизняній системі охорони здоров'я.

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

Інформація про фінансування. Автор не отримував фінансування на це дослідження.

Подяка. Автор дякує канд. фіз.-мат. наук, доценту В.Г. Гур'янову за допомогу в обробці даних.

Список літератури

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet. 2022. *Int. J. Stroke*. 2022 Jan. 17(1). 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917.
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazgoq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22. 145(8). e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021. 20. 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
4. Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Martins S.C.O., Hankey G.J., Hachinski V.; World Stroke Organization Board of Directors. Global Prevention of Stroke and Dementia: The WSO Declaration. *Lancet Neurol*. 2020 Jun. 19(6). 487–488. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1.
5. Pandian J.D., Sebastian I.A. Integrated approach to stroke burden: are we doing enough? *Lancet Neurol*. 2021. 20. 774. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00287-8.
6. Bray B.D., Ayis S., Campbell J., Hoffman A., Roughton M., Tyrrell P.J. et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ*. 2013 May 10. 346. f2827. doi: 10.1136/bmj.f2827.
7. Sun Y., Paulus D., Eyssen M., Maervoet J., Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: what's beyond the statistical significance? *BMC Med. Res Methodol*. 2013 Oct 28. 13. 132. DOI: 10.1186/1471-2288-13-132.
8. *Stroke prevention and treatment: an evidence-based approach / edited by J.L. Saver and G.J. Hankey. 2nd edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2021. P. 59–76.*
9. Langhorne P., Ramachandra S.; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020 Apr 23. 4(4). CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
10. Chan D.K., Cordato D., O'Rourke F., Chan D.L., Pollack M., Middleton S., Levi C. Comprehensive stroke units: a review of comparative evidence and experience. *Int. J. Stroke*. 2013 Jun. 8(4). 260–4. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00850.x.
11. Langhorne P. The Stroke unit story: Where have we been and where are we going? *Cerebrovasc. Dis*. 2021. 50(6). 636–643. doi: 10.1159/000518934.
12. Langhorne P., de Villiers L., Pandian J.D. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol*. 2012 Apr. 11(4). 341–8. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70024-8.
13. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017 Feb. 48(2). 513–519. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015434.

14. Zhuo Y., Qu Y., Wu J., Huang X., Yuan W., Lee J., Yang Z., Zee B. Estimation of stroke severity with National Institutes of Health Stroke Scale grading and retinal features: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6. 100(31). e26846. doi: 10.1097/MD.00000000000026846.

15. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G., Ward N.S., Wolf S.L., Borschmann K. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke*. 2017 Jul. 12(5). 444–450. doi: 10.1177/1747493017711816.

16. Kalra L., Evans A., Perez I., Knapp M., Swift C., Donaldson N. A randomised controlled comparison of alternative strategies in stroke care. *Health Technol. Assess.* 2005 May. 9(18). iii–iv. 1–79. doi: 10.3310/hta9180.

17. Govan L., Langhorne P., Weir C.J.; Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? Further analysis of

systematic review. *Stroke*. 2007 Sep. 38(9). 2536–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478842.

18. Ciccone A., Celani M.G., Chiaramonte R., Rossi C., Righetti E. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 May 31. (5). CD008444. doi: 10.1002/14651858.CD008444.pub2.

19. Norrving B., Barrick J., Davalos A., Dichgans M., Cordonnier C., Guekht A. et al.; the Action Plan for Stroke in Europe Working Group. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur. Stroke J.* 2018 Dec. 3(4). 309–336. doi: 10.1177/2396987318808719.

20. Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2020 Apr. 19(4). 348–360. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.

Отримано/Received 25.01.2023

Рецензовано/Revised 05.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2023 ■

Information about author

Yuriy Flomin, MD, PhD, Associate Professor, Head, Stroke Center, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine; Assistant Professor, Department of Physical rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7123-3659>

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

Information about funding. The author received no funding for this research.

Yu. V. Flomin

Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Neurological and functional recovery after stroke in a comprehensive stroke unit in Ukraine

Abstract. Background. High-quality medical care can improve cerebral stroke (CS) outcomes, but the optimal model of in-patient care has not been determined. We aimed to evaluate changes in neurological impairment and functional limitations of CS in patients during their stay in a comprehensive stroke unit in different stroke phases. **Materials and methods.** The dataset of patients with intraparenchymal CS who were admitted to a comprehensive stroke unit in 2010 to 2018 with different stroke phases was collected and analyzed. By type, all CSs were divided into intracerebral hemorrhage or ischemic cerebral stroke (ICS). Stroke severity was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), activities of daily living with Barthel index, and disability with modified Rankin scale (mRS). Qualitative variables are expressed by frequency and percentages, quantitative variables by median and interquartile range (IQR). Statistical analysis was performed in the MedCalc®. **Results.** The study enrolled 852 patients (42.7 % women, 80.9 % ICS) aged 20 to 95 years (median 66.7 years, IQR 57.7–75.0), of whom 168 (19.7 %) were hospitalized in hyperacute (0–24 hours), 165 (19.4 %) in acute (1–7 days), 288 (33.8 %) in early subacute (8–90 days), 86 (10.1 %) in late subacute (91–180 days), and 146 (17.2 %) in chronic (180+ days) stroke phase. The baseline NIHSS score varied from 1 to 39

(median 11 points, IQR 6–18). At discharge, the proportion of mild (NIHSS = 0–5) CS doubled (22.4 vs. 43.1 %), and the proportion of severe or very severe CS (NIHSS ≥ 14 points) decreased more than twice (36.9 vs. 16.9 %). In 169 (70.7 %) of 239 patients admitted in hyperacute or acute phase, final Barthel index was 75–100 points. Baseline mRS score in 68 (8.0 %) of patients was 0–1, while 95 (11.1 %) participants had 2, 109 (12.8 %) had 3, 223 (26.2 %) had 4, and 357 (41.9 %) had 5 points. At discharge, the share of patients who regained independence (mRS = 0–2) more than doubled (20.1 vs. 45.1 %) and the proportion of patients with severe disability (mRS = 4–5) decreased more than twice (66.6 vs. 31.1 %). Median mRS scores significantly ($p < 0.05$) decreased in all stroke phases both in ICS and intracerebral hemorrhage patients. In 184 (71.3 %) of 258 patients admitted in hyperacute or acute phase, a favorable functional outcome (mRS = 0–3) was achieved. **Conclusions.** Treatment outcomes in CS patients admitted to a comprehensive stroke unit in Ukraine indicate a significant degree of neurological and functional recovery comparable with findings in high-income countries.

Keywords: ischemic cerebral stroke; intracerebral hemorrhage; comprehensive stroke unit; Barthel index; modified Rankin scale; neurological recovery; functional recovery

Налаштуй ГАРМОНІЙНЕ звучання ЖИТТЯ



СОЛЕРОН амісультрид

- ◆ Доведена ефективність при позитивних, негативних та афективних симптомах шизофренії¹
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному амісультриду²
- ◆ Один з найдоступніших за ціною амісультридів в Україні³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату СОЛЕРОН

Діюча речовина. Амісультрид. Лікарська форма. 1 таблетка містить амісультриду 100 мг або 200 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Амісультрид є антипсихотичним засобом, що належить до класу замінених бензамідів. Він селективно, з високою спорідненістю зв'язується з субтипami D2/D3 дофамінергічних рецепторів. У високим дозах блокує переважно дофамінергічні нейрони, що локалізуються в мезолімбичних структурах, а не в стріарній системі, що пояснює переважно антипсихотичну дію амісультриду. У низьких дозах він переважно блокує пресинаптичні D2-D3-рецептори, що пояснює його дію на негативні симптоми шизофренії. **Показання.** Шизофренія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якого компонента препарату, дієтосенситивна або ідіосинкразна феохромоцитома, дієтосенситивна або ідіосинкразна пролактиномія гіпофіза та рак молочної залози, застосування у комбінації з леводопой, ритиний вік до 18 років (через відсутність клінічних даних). **Побічні реакції.** Бажані, тривожні, екстрапірамідні симптоми (в тому числі тремор, ригідність, акатизія, гіперкінези, гіперсальвация, опітелія, гіпокінези, дискінези), сонливість, запор, нудота, блювання, сухість у роті, гіпотензія, галакторея, аменорея, гінекомастія, набуття маси тіла, порушення зору, фізична слабкість, збільшення маси тіла, запор, нудота, блювання, сухість у роті тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: № UA/10209/01/01, UA/10209/01/02. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повно інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Colonna L. et al. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15(1): 13-22. 2. Закінчений звіт про клінічне дослідження (код дослідження FS SOL, протокол від 15.07.2008) є власністю ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Закінчений звіт є конфіденційним документом. 3. Tijssen H. et al. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. October 2018; Volume 268, Issue 7, pp 625-639. 7. Huhn M. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-51. 8. Bioequivalence Study Number - 273-08. Clin report Dec 2008

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

УДК 616.891:615.851 (075.4)

Хаустова О.О., Сінкевич І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Психофармакотерапія в загальній медичній практиці: психосоматичний підхід (на прикладі амісульприду)

Резюме. Психосоматична медицина забезпечує основу для інтеграції психологічної та психіатричної терапії в курацію будь-якого захворювання, що призводить до пошуків нових шляхів надання комплексної медичної допомоги пацієнтам багатoproфільних лікарень. Природа психосоматичних розладів опосередкована низкою факторів, у тому числі впливом дистресу. Саме тому в реальній клінічній практиці лікаря будь-якої спеціальності присутні психотропні препарати, що дозволяють проводити корекцію насамперед психопатологічних порушень, а також позитивно впливати на власне соматичні хвороби. Призначення психофармакотерапії лікарями загальної практики останніми роками збільшується й удосконалюється, з'являються нові виклики й нові досягнення в дослідженні психотропних і соматотропних ефектів атипичних антипсихотиків, зокрема амісульприду. Проактивна модель психолого-психіатричної допомоги активно впроваджується в загальносоматичну практику, становлячи суттєву ланку в курації соматичної патології та сприяючи вчасній діагностиці, ранньому психофармакологічному й психотерапевтичному втручанням, у тому числі в Україні.

Ключові слова: психосоматична медицина; загальна медична практика; психофармакотерапія; амісульприд

Психосоматична медицина, або консультативно-зв'язкова психіатрія, на сьогодні виступає промоу-тером мультидисциплінарної організації охорони здоров'я, що долає штучні кордони традиційних медичних спеціальностей і забезпечує концептуальну основу для персоніфікованого й цілісного підходу до курації пацієнта з додаванням психосоціальної оцінки до стандартного медичного обстеження соматичного пацієнта, а також для інтеграції психологічної та психіатричної терапії в профілактику, лікування й реабілітацію будь-якого захворювання [1]. Ідучи корінням у загальну медицину, психосоматика змушена постійно розширювати свої межі, що неминуче приводить до пошуків нових шляхів надання комплексної медичної допомоги пацієнтам багатoproфільних лікарень.

Роль стресу в розвитку соматичних хвороб

Психосоматична медицина, за сучасними поглядами, є холистичним методом лікування і наукою про взаємовідношення й взаємовплив психічних і соматичних процесів, що тісно пов'язують людину з оточуючим середовищем. Сучасне поняття психосоматичних розладів значно перевищує межі «класичних» психосоматозів. Колись до психосоматичних розладів відносили сім патологічних станів: есенціальну гіпертензію, тиреотоксикоз, atopічний дерматит, бронхіальну астму, деякі форми ревматоїдного артриту, виразковий неспецифічний коліт і виразкову хворобу, але зараз у реєстр психосоматичного реагування включені поширені захворювання серцево-судинної системи, велика кількість захво-

рювань опорно-рухового апарату, шкіри, уrogenітальної сфери, мігрень тощо [2].

Для сучасної медицини вже є типовим екстраполювання консультативної психіатричної допомоги в загальну практику, що обумовлено почастішанням психічних розладів в осіб із соматичними хворобами, недостатньою ефективністю їх діагностики і негативним впливом психопатологічної складової на прояв і перебіг соматичного захворювання, а також необхідністю розробки й застосування адекватних лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, заснованих на інтегральному міждисциплінарному підході.

З позицій сучасної психосоматики фізіологічною основою реакції на стрес є дифузна нейроімуноендокринна система (DNIES) — універсальна система реагування на стресорні фактори, контролю й захисту організму (рис. 1) [3].

Роль дистресу у виникненні багатьох захворювань є визнаною, але ще залишаються нез'ясованими багато шляхів впливу стресових і травматичних ситуацій на організм людини, тому численні дослідження, у тому числі щодо наслідків пандемії COVID-19 і самої коронавірусної хвороби, а також впливу дистресу війни на психосоматичне здоров'я, тривають і зараз [4].

Зрушення стресіндукованої нейроімуноендокринної регуляції мають досить значні наслідки для здоров'я, такі як зниження/спотворення імунної відповіді на вакцини, сповільнення загоєння ран, активація прихованих вірусів, а також підвищення ризику виникнення, загострення й ускладнення перебігу хронічних неінфекційних і тяжких інфекційних захворювань. Так, хронічний стрес та індукована ним тривожно-депресивна реакція можуть збільшити периферичну продукцію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6. У свою чергу, високі сироваткові рівні інтерлейкіну-6 пов'язані з ризиками маніфестації серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, психічних розладів і деяких видів раку [5].

Гострий і хронічний дистрес, що сьогодні переживає населення України, може викликати виражені зміни вродженої й адаптивної імунної відповіді опосередковано через нейроендокринні медіатори гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [4, 6]. Дані систематичних оглядів і метааналізів показують, що психологічний стрес має враховуватись у складних моделях прогнозів соматичних захворювань, поширення пухлинних метастазів, загоєння поранень і післяопераційних ран, а також в епідеміологічних дослідженнях прогресування захворювання і смертності [3, 4, 6]. Хронічний стрес провокує зниження клітинного імунітету (Th1 — «агресивний» спосіб захисту), а гострий стрес запускає надреактивність гуморального імунітету (Th2 — спосіб захисту за типом блокування). Причому хронічний стрес призводить до безперервного зниження рівня імунoglobulinу A, а гострий стрес може призводити до його тимчасового підвищення. Важливо відзначити, що цей вплив не залежить від того, наскільки людина рефлексує свої негативні емоції в момент дії стресора (вона може пригнічувати й витіснити пов'язану зі стресорною ситуацією тривогу), проте, залишаючись пасивно схильною до стресу, не перетворюючи ситуацію, людина в підсумку отримує зниження імунітету й ризик виникнення імунodefіцитної патології [3].

Дослідження, проведені в клінічних популяціях, показали, що високий рівень тривожності пов'язаний з порушенням саме клітинного імунітету. Так, у дослідженні М.Е. Bauer (2010) [7] було показано, що посттравматичний стресовий розлад пов'язаний з послабленням функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та активацією імунних реакцій. Дослідження К.М. Nautiyal (2008) [8] довело важливу роль мастоцитів головного мозку в модуляції тривожного типу поведінки й надало докази поведінкової важливості нейроімунних зв'язків.

Центральне місце в процесі зв'язку між дистресом, метаболічним стресом і хронічними неінфекційними



Рисунок 1. Дифузна нейроімуноендокринна система (DNIES) — універсальна система реагування на стресорні фактори, контролю й захисту організму

психосоматичними захворюваннями посідає мітохондріальне регулювання енергетичного метаболізму і клітинної сигналізації. Хронічно підвищений рівень глюкози внаслідок дії хронічного стресу може пошкодити мітохондрії і мітохондріальну ДНК, створюючи токсичні продукти, які запускають системне запалення, що змінює експресію генів і прискорює старіння клітин. Введено поняття «мітохондріальне алостатичне навантаження», що визначає згубні структурні й функціональні зміни, яких зазнають мітохондрії у відповідь на стресорно підвищений рівень глюкози [9].

Отже, сучасна психосоматика зробила крок далеко вперед, з'явилися нові напрямки й концепції. На сьогодні не виникає сумніву, що природа психосоматичних розладів складна й опосередкована безліччю зовнішніх і внутрішніх факторів. Саме тому в реальній клінічній практиці лікаря будь-якої спеціальності присутні психотропні препарати, що дозволяють проводити корекцію насамперед психопатологічних порушень, а також позитивно впливати на власне соматичні хвороби.

Психофармакотерапія в загальній медичній практиці

Комплексний план дій ВООЗ у сфері психічного здоров'я на 2013–2030 рр. заохочує регулярний збір і звітність щодо набору основних показників психічного здоров'я, включно з доступністю психотропних препаратів. Був проведений глобальний моніторинг тенденцій споживання психотропних препаратів з 2008 по 2019 рік у 65 країнах і регіонах відповідно до рівня доходу країни й географічного регіону на підставі аналізу даних про продажі фармацевтичних препаратів з багатонаціональної інтегрованої системи аналізу даних IQVIA (IQVIA-MIDAS), що дозволило оцінити ступінь доступності психотропних ліків для пацієнтів різних профілів [10].

Загальне споживання психотропних препаратів включало продажі антидепресантів, антипсихотиків, транквілізаторів, седативних або снодійних засобів і стабілізаторів настрою. Середньорічні тенденції продажів психотропних препаратів, виражені як визначена добова доза (ВДД) на 1000 жителів на день, були оцінені за допомогою моделі випадкових ефектів, скоригованої на рівень доходу й регіон. Відносні зміни річного споживання психотропних препаратів за доходами, виражені як ВДД на 1000 жителів на день, оцінювалися як зміна у відсотках для кожного класу ліків [10].

За результатами дослідження світові продажі психотропних ліків зросли з 28,54 ВДД на 1000 жителів на день у 2008 році до 34,77 ВДД на 1000 жителів на день у 2019 році, що відповідало 4,08 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,96–5,21) збільшення продажів щорічно. Абсолютний річний приріст був більшим у країнах з високим рівнем доходу (3,31 ВДД на 1000 жителів на день, 95% ДІ 3,01–3,61) порівняно з країнами з рівнем доходу вище від середнього (1,94 ВДД на 1000 жителів на день, 95% ДІ 1,45–2,44) і країнами з низьким/середнім рівнем доходу (0,88 ВДД на 1000 жителів на день, 95% ДІ 0,62–1,13; $p < 0,0001$). У 2019 році споживан-

ня психотропних ліків у регіонах сильно відрізнялося, причому найвищий обсяг продажів усіх класів психотропних препаратів був зареєстрований у Північній Америці (167,54 ВДД на 1000 жителів на день), а найнижчий — в Азії (5,59 ВДД на 1000 жителів на день). 17 країн мали дуже низьке споживання психотропних ліків у 2019 році, включно з країнами з високим рівнем доходу й країнами з високим рівнем поширеності психічних розладів [10].

Автори дійшли висновку, що загальне споживання психотропних ліків зросло протягом 12-річного періоду, і хоча абсолютні темпи зростання були найвищими в країнах з високим рівнем доходу, відносно зростання було найвищим у країнах із середнім/вище від середнього доходом. Вони наголосили на тому, що потрібно більше зусиль для збільшення доступності психотропних ліків у країнах з дуже низьким їх споживанням, що, імовірно, було пов'язано з фінансовими чи культурними причинами, а також з нестачею кваліфікованих медичних працівників для призначення психотропних ліків [10].

Враховуючи те, що призначення психотропних препаратів є значним і вагома частка їх призначається лікарями загальної практики, у Швеції було проведено анкетне дослідження ставлення й поведінки лікарів щодо призначення психотропних препаратів у закладах первинної медичної допомоги [11]. Анкета була роздана лікарям у всіх 199 лікарнях загальної практики в регіоні Вестра-Гьоталанд, Швеція. Питання стосувалися детермінант призначення психотропних препаратів, що були визначені в попередньому якісному дослідженні.

Для аналізу було отримано анкети 516 лікарів (64 % з яких були фахівцями сімейної медицини, 21 % — інтернами сімейної медицини, 15 % — іншими) з 152 лікарень загальної практики (59 % з яких були державними, 72 % — у міській місцевості, із середнім значенням 7808 зареєстрованих пацієнтів), що становило 48 % від розданих анкет. 62 % лікарів загальної практики вважали, що легше почати призначати психотропні препарати, ніж припинити. 81 % лікарів вважали психотерапію більш доцільною, ніж психотропні препарати, у випадках легкого психічного захворювання. Лікарі вважали проблеми, які лікували психотропними препаратами, переважно соціально-економічними (38 %) або переважно медичними (40 %). Лікарі загальної практики були в середньому задоволені рівнем призначення антидепресантів і заспокійливих засобів щодо медичних потреб, а 33 % з них вважали рівень призначення антипсихотичних препаратів занадто низьким [11].

Автори зауважили, що це дослідження проілюструвало складність психотропної терапії в первинній медичній допомозі й визначило потенційні чинники збільшення призначення психотропних препаратів. Різноманітність факторів, медичних і немедичних, що впливали на рішення про призначення, на думку авторів, може пояснити відчуття свавілля навколо лікування психотропними препаратами. Незважаючи на це, лікарі загальної практики, здається, були переважно задоволені своїми призначеннями [11].

Цікаві тенденції щодо змін у щорічних моделях використання психотропних препаратів з 2007 по 2015 рік були показані в австралійському дослідженні [12]. Це дослідження було першим, у якому використано сучасні лонгітюдні дані для кількісної оцінки змін на індивідуальному рівні у вживанні психотропних препаратів серед дорослого населення Австралії. Так, автори відзначили збільшення тривалості лікування антидепресантами без значної кількості нових призначень, що могло бути результатом покращення прихильності пацієнтів і підвищення обізнаності лікарів про важливість тривалого лікування. Разом з тим було визначено тенденції до збільшення тривалості лікування (у середньому 4–5 років) і висловлено припущення, що в деяких випадках йдеться про надмірне використання антидепресантів, яке було виявлено і в інших дослідженнях [13, 14].

Було наголошено, що часте одноразове призначення амітриптиліну й галоперидолу може свідчити про їх використання не за призначенням (наприклад, порушення поведінки при деменції та безсоння), а також автори наголосили на проблемі тривалого застосування бензодіазепінів [12]. Збільшення обсягу застосування амітриптиліну в першу чергу стосувалося збільшення використання 10 мг препарату для лікування хронічного болю й безсоння. Серед антипсихотичних засобів протягом періоду дослідження найбільше зросло використання кветіапіну, і до 2015 року він мав найвищу частоту й поширеність серед усіх антипсихотичних засобів. Автори спостерігали зменшення нових призначень бензодіазепінів, проте приблизно чверть осіб отримували бензодіазепіни тривало (понад 240 днів), що вказувало на порушення стандартів їх використання і ризики формування залежності [12].

Ще одне австралійське дослідження [15] навело дані аналізу використання прописаних психотропних ліків у певний день (25 вересня 2018 р.; Всесвітній день фармацевтів) з акцентом на психотропну поліпрагмацію.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну/інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, трициклічні антидепресанти й габапентиноїди переважали серед призначених психотропних засобів. Вживання будь-яких психотропних засобів збільшувалося з віком, досягаючи піку у віковій групі 85–89 років і згодом знижуючись.

Комбінації лікарських засобів з одного підкласу, як правило, траплялися з меншою частотою, ніж очікувалося. Однак комбінації, що включають атипіві антипсихотики, траплялися частіше, ніж очікувалося; наприклад, $7,4 \times$ із протисудомними засобами та $2,2 \times$ з іншими атипіві антипсихотичними засобами. Це також стосувалося комбінацій седативних засобів, наприклад анксиолітиків зі снодійними бензодіазепінами ($3,8 \times$). Автори дійшли висновку [15], що застосування психотропних препаратів літніми людьми і певні психотропні комбінації, які недостатньо підтверджені доказами, залишаються поширеними, тому потрібно приділяти більше уваги причинам цього

потенційно невідповідного призначення. Такі висновки були дотичними до даних попередніх досліджень, де наголошувалося на надмірному необґрунтованому призначенні психотропних ліків (амітриптилін, хлорпромазин, бензодіазепіни тощо) без урахування їх потенційної побічної дії [5, 16].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях спостерігалось, що жінки вживають психотропні препарати частіше за чоловіків. Запитання щодо 12-місячного вживання психотропних засобів (антидепресантів, бензодіазепінів, нейролептиків, стабілізаторів настрою) було поставлено 34 204 респондентам з 10 європейських країн у рамках опитувань EU-World Mental Health [17].

У всіх країнах-учасницях жінки значно частіше, ніж чоловіки, вживали психотропні препарати протягом попередніх 12 місяців (загальне відношення шансів (OR) = 2,04; 95% ДІ: 1,81–2,31). Цей зв'язок залишався значущим після поправки на загальні соціально-демографічні фактори (вік, рівень доходу, статус зайнятості, освіта, сімейний стан) і показники на рівні країни (забезпечення ліками, витрати приватного домогосподарства з власної кишені та індекс гендерного розриву). Але за даними багатофакторного гендерно-стратифікованого аналізу факторів ризику, жінки й чоловіки частіше приймали психотропні препарати зі збільшенням віку, зниженням рівня доходу й використанням психіатричної допомоги протягом останніх 12 місяців без істотних гендерних відмінностей. Тому автори дійшли висновку, що жінки вживають психотропні ліки на постійній основі частіше за чоловіків залежно від конкретного психічного розладу, але причини їх використання є гендерно однаковими [17].

На окрему увагу заслуговують особливості використання антипсихотиків [18–20], які в основному призначені для лікування тяжких психічних захворювань, але також мають доказову клінічну користь у неврології, паліативній допомозі чи загальній практиці.

Так, популяційне дослідження, що ідентифікувало всіх споживачів антипсихотичних препаратів у Данії (населення 5,7 млн) у 1997–2018 роках у Данському національному реєстрі рецептів (DNPR), показало спектр діагнозів і використаних антипсихотиків [18]. Споживачі (амбулаторні й стаціонарні) були розподілені ієрархічно на шість груп: тяжкі психічні розлади (шизофренія, біполярні розлади), хронічні психічні розлади (деменції, розумова відсталість, аутизм), інші психічні розлади (депресивні, тривожні й особистісні розлади), окремі неврологічні захворювання, рак і споживачі антипсихотиків без будь-якого з цих діагнозів.

Загалом було ідентифіковано 630 307 споживачів антипсихотичних препаратів, з яких 127 649 отримували рецепти протягом 2018 року. Найбільшу групу (37 %) становили споживачі без діагнозів, які за стандартами терапії потребують лікування антипсихотиками. Майже третина (34 %) пацієнтів лікувалась з приводу шизофренії і спектра біполярних розладів. Далі йшли інші психічні розлади (15 %), деменція, аутизм і розумова відсталість (11 %), рак (2,2 %) і неврологічні діагнози (2,0 %) [18].

У 2018 році з 37 478 споживачів, яким вперше призначались антипсихотики, 39 % осіб не мали діагнозу, пов'язаного з антипсихотичним лікуванням; 7,9 % осіб страждали від тяжкої депресії, 7,7 % осіб мали невротичні/пов'язані зі стресом розлади та 7,5 % осіб — деменцію. Кветіапін використовувався найчастіше як загалом (51 %), так і серед споживачів без діагнозів, пов'язаних з антипсихотичним лікуванням (58 %). Показово, що особам без діагнозів, стандартно пов'язаних з антипсихотичним лікуванням, терапію антипсихотиками було розпочато лікарем загальної практики (65 %), і лише 17 % таких пацієнтів звернулися до психіатра протягом наступного року. Також приблизно 18 % пацієнтів з розладами адаптації та 14 % пацієнтів без відповідних діагнозів, що передбачають застосування антипсихотичних засобів, продовжували приймати антипсихотики через 5 років після першого призначення [18].

Таке широке призначення антипсихотиків у загальній практиці пацієнтам, які не мали психіатричних, неврологічних або ракових діагнозів як можливих показань для антипсихотичної терапії, засвідчило обізнаність лікарів не тільки в психотропних, але й у соматотропних ефектах цієї групи медикаментів. Тенденція до використання антипсихотиків лікарями не психіатричної мережі для отримання швидкого й стійкого ефекту поліпшення психосоматичного здоров'я пацієнтів багатопрофільних лікарень і поліклінік набирає обертів [18–20].

Разом з тим потрібні дотримання принципів їх раціонального призначення, адекватний моніторинг побічних ефектів і подальші дослідження причин призначення антипсихотичних засобів і співвідношення ризику/користі [18]. Це обумовлено тим, що клас антипсихотичних засобів залишається одним із найскладніших у всій психофармакології. Основні питання стосуються того, які додаткові властивості мають антипсихотичні засоби і де в організмі препарати проявляють свою фармакологічну дію. Наприклад, за даними досліджень щодо лікування болю, найбільш часто призначаються оланзапін, кветіапін, рисперидон, арипіпразол і зипразидон. Оланзапін був єдиним препаратом з надійними клінічними дослідженнями, який продемонстрував стабільну ефективність при фіброміалгії та болі, пов'язаному з мігренню [20].

Потенціал амісульприду в терапії психосоматичних пацієнтів

Амісульприд — антипсихотичний засіб, доступний у Європі ще з 1990-х років, нині переживає своє відродження як у психіатричній, так і в соматичній практиці [21]. Він є високоселективним антагоністом дофамінових рецепторів ($K_i = 2,8$ нмоль/л для D2-рецепторів і $K_i = 3,2$ нмоль/л для D3-рецепторів), що має на кілька порядків вищу спорідненість до D2/D3-рецепторів, ніж до будь-яких інших. Амісульприд є заміщенням похідним бензаміду з більш високою спорідненістю до рецепторів дофаміну D2/D3 у лімбічних, а не в нігрістріарних структурах, що було пов'язано з низькою

частотою екстрапірамідних побічних ефектів, особливо при прийомі низьких доз. Амісульприд має подвійний механізм дії: він вибірково блокує авторецептори D2/D3 пресинаптично у фронтальній корі головного мозку, посилюючи дофамінергічну передачу, і постсинаптично — в лімбічних ділянках, зменшуючи її. Отже, дофамінергічну гіперактивність у фронтальній корі й недостатню активність у лімбічних ділянках можна лікувати одночасно, полегшуючи, наприклад, як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії відповідно. Крім того, виявлення того, що амісульприд є високоефективним антидепресантом через антагонізм 5-HT7-рецепторів, робить його механізм дії унікальним і сприяє подальшій розробці нових ліків — більш селективних антагоністів рецепторів 5-HT7 для лікування депресії, включно з впливом на нейрогенез у гіпокампі, негативні симптоми, когнітивну дисфункцію, соціальні функції, якість життя, а також тягар для родини й суспільства [21].

У клінічних дослідженнях амісульприд продемонстрував терапевтичну користь із профілем побічних ефектів, подібним до плацебо. Це, а також високоспецифічний рецепторний профіль робить його ідеальним для досягнення антипсихотичної ефективності й низької частоти екстрапірамідних порушень виключно шляхом вибіркової дії на лімбічні кортикальні рецептори дофаміну D2/D3. На додаток до низьких рівнів екстрапірамідних порушень амісульприд також має низьку частоту побічних ефектів, таких як збільшення ваги, що може сприяти покращенню комплаєнсу й підвищенню довгострокової ефективності.

Так, під час курсу лікування в пацієнтів, які отримували амісульприд, спостерігалось значне зниження рівня тригліцеридів натще, загального холестерину, глюкози й резистентності до інсуліну, зниження діастолічного артеріального тиску й частоти пульсу і значне підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності після переходу на амісульприд (усі $P < 0,05$). Поширеність метаболічного синдрому в пацієнтів, які отримували амісульприд, також значно знизилася — з 65,2 до 30,4 % (тест Мак-Немара, $P < 0,0005$). Ці результати показують, що перехід на амісульприд може бути ефективним засобом лікування психіатричних пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням, які раніше отримували інші атипичні антипсихотики [22].

Дійсно, амісульприд має один з найнижчих потенціалів збільшення маси тіла серед усіх антипсихотичних препаратів і пов'язаний з явно меншим використанням протипаркінсонічних препаратів і меншою кількістю відмов від лікування через побічні ефекти, ніж інші антипсихотики [23]. Амісульприд, як і рисперидон і антипсихотичні препарати першого покоління, має виражену дію на підвищення рівня пролактину, що не залежить від дози й тривалості прийому, але залежить від конституціональної вразливості щодо цієї побічної дії. Причому гіперпролактинемія швидко зникає після припинення прийому амісульприду.

Варто зазначити, що амісульприд не має активних метаболітів; він слабо метаболізується системою ізоферментів цитохрому P450, що дозволяє уникнути клі-

нічно значущих метаболічних взаємодій [24]. Крім того, амисульприд не є інгібітором жодного ферменту цитохрому P450 [26]. Нарешті, амисульприд метаболізується нирками, при цьому 25–50 % дози виводиться із сечею в незмінененому вигляді [23].

Для **пацієнтів психосоматичного профілю** корисними виявилися саме продофамінергічні клінічні ефекти амисульприду, що проявляються саме при застосуванні **низьких доз — від 50 мг/добу**. Допускається повільне підвищення дози амисульприду до 150–300 мг/добу залежно від клінічних потреб пацієнта. Існує досить вагомий пул клінічних досліджень, що підтверджують ефективність низьких доз амисульприду в **терапії депресії, депресивного епізоду, а також симптомів депресії при хронічних захворюваннях, таких як фіброміалгія та рак**. Крім того, амисульприд схвалений для лікування дистимії в Італії та інших країнах Європи [26–31].

Так, у 12-тижневому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами за участю 313 амбулаторних пацієнтів з дистимією і/або депресивним епізодом амисульприд (50 мг/д) порівнювали із сертраліном (50–100 мг/д) [27]. Повна терапевтична відповідь за шкалою оцінки депресії Гамільтона ($\downarrow$ HAM-D щонайменше на 50 %) була вищою при застосуванні амисульприду через 4 тижні (63 % проти 50 %, $P < 0,02$) і 8 тижнів (82 % проти 69 %, $P < 0,009$). Час до початкового поліпшення ($\downarrow$ HAM-D щонайменше на 25 %) був значно коротшим при застосуванні амисульприду ($P < 0,0033$ і $P < 0,0080$ відповідно). Швидша реакція на терапію була також у підгрупі пацієнтів із чистою дистимією. Поліпшення загальних балів за шкалами депресії Гамільтона і Монтгомері — Асберг, а також за шкалою загального клінічного враження було значно більшим при застосуванні амисульприду через 4 тижні. Обидва препарати були однаково ефективні на 12-му тижні. Переносимість обох препаратів була задовільною. Отже, амисульприд виявився значно ефективнішим за сертралін протягом перших тижнів лікування дистимії. Причому аналогічне порівняльне дослідження з пароксетином (20 мг/д) не виявило відмінностей між препаратами [28].

Загалом за даними метааналізу 11 досліджень [26], у яких брали участь 2065 пацієнтів з діагнозом дистимії (вісім досліджень), великої депресії (одне дослідження) або шизофренії (два дослідження), амисульприд у дозі 50 мг/добу асоціювався зі значнішим зменшенням симптомів депресії порівняно з плацебо. Цей ефект був порівнянний з таким у селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), іміпраміну й амітриптиліну в лікуванні дистимії. У хворих на шизофренію амисульприд, який застосовували у вищих дозах (> 400 мг/добу), був порівнянний за ефектом з оланзапіном і рисперидоном.

У дослідженні порівняння аугментації оланзапіном та амисульпридом із СИЗС (флуоксетин й сертралін відповідно) для осіб із стійким до терапії рекурентним депресивним розладом обидві групи продемонстрували значне зменшення симптомів депресії з 10-го дня

терапії до кінця дослідження (40-й день) [29]. Було відзначено, що амисульприд поліпшує когнітивні здібності пацієнтів з помітним впливом на сфери уваги, виконавчих функцій і робочої пам'яті [30]. Отже, амисульприд у низьких дозах є дієвим як засіб посилення лікування стійкої до терапії депресії. Додавання 50 мг амисульприду до терапії антидепресантами призвело до значного поліпшення психопатології в більшості пацієнтів. У більшості випадків поліпшення настало рано, лише через 1–2 тижні лікування. Але в деяких пацієнтів зменшення або припинення прийому амисульприду призвело до негайного інтенсивного рецидиву депресивних симптомів, які нагадували синдром відміни [29]. Сукупні дані досліджень свідчать, що його використання можна оцінити у вибраних осіб, наприклад, при пріоритеті ниркової екскреції над печінковим метаболізмом.

Серед популяції онкологічних пацієнтів депресія також є досить частою і важко піддається лікуванню через особливу чутливість онкологічних хворих до побічної дії антидепресантів. Терапія амисульпридом 106 онкологічних пацієнтів з депресією під час хіміотерапії протягом 4 тижнів привела до покращення показників шкал MADRS і CGI ($p < 0,002$; $p < 0,001$ відповідно) зі зменшенням депресивних симптомів, як емоційних (таких як очевидний смуток, озвучений смуток, внутрішня напруга тощо), так і фізичних (таких як відсутність апетиту, зниження ваги, втома й безсоння) з доброю переносимістю (лише двоє пацієнтів вибули). Це було перше дослідження застосування амисульприду в когорті онкологічних пацієнтів з депресією під час хіміотерапії, у якому він продемонстрував високу ефективність і безпеку [31].

Серед сполук, які вважаються потенційно ефективними в пацієнтів із **синдромом хронічної втоми (СХВ)**, що є певним аналогом постковідної втоми, виділяється **низька доза амисульприду**, який є корисним також для терапії **соматоформних розладів** [32–35]. У дослідженні пацієнти із СХВ без депресії отримували амисульприд 25 мг 2 рази на добу або флуоксетин 20 мг 1 раз на добу. Пацієнти, які отримували амисульприд, демонстрували значне поліпшення самооцінки; також спостерігалось значне зменшення соматичних скарг, тоді як вплив на рівні тривоги й депресії був більш значним у флуоксетину. Обидва препарати переносилися однаково добре. У підсумку автори зазначили позитивний симптоматичний ефект амисульприду порівняно з лікуванням СИЗС у групі пацієнтів із СХВ без депресії [32]. Низькі дози амисульприду переважно зв'язуються з екстрастріарними рецепторами дофаміну, сприяють збільшенню фронтального кровотоку й частково покращують фронтальні когнітивні функції [33]. Автори припустили [32], що вплив амисульприду на рівень втоми може бути опосередкованим через модуляцію активності префронтальної кори. Крім того, активність амисульприду на рівні антагонізму до рецептора 5-HT₇ також може позитивно впливати на якість сну і когнітивні здібності в пацієнтів із СХВ, таким чином сприяючи його ефективності в цих пацієнтів.

Щодо терапії **соматоформних розладів** описано позитивний досвід застосування **амісульприду в дозі 100 мг/добу** [34, 35]. Ішлося, наприклад, про *розлад соматизації* з невинними й мінливими скаргами переважно на шлунково-кишковий тракт, що включали відрижку, відчуття здуття живота, нудоту, блювання й нерегулярну дефекацію. Редукція симптоматики відбулась під впливом амісульприду після попередніх невдалих спроб лікування СИЗС, трициклічними антидепресантами й дулоксетином. *Соматоформний больовий розлад* (постійний біль і поколювання в ділянці шиї протягом року), що не піддавався адекватному впливу есциталопраму й амітриптиліну, також редукувався на 80 % при дозі амісульприду 100 мг/добу. *Недиференційований соматоформний розлад* (постійні функціональні симптоми з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту), що не відповідав на застосування кількох антидепресантів різних класів та інтенсивну психотерапію протягом 6 місяців, був на 3/4 редукований амісульпридом при дозі 100 мг/д.

Сучасне розуміння соматоформних розладів полягає в тому, що процеси центральної нервової системи (ЦНС) модулюють сигнали з периферії, і саме ця центральна модуляція лежить в основі свідомого досвіду фізичних симптомів [34]. В описаних вище випадках, можливо, були залучені ділянки мозку, такі як правий передній острівцевий, передня поясна частина, орбіто-фронтальна кора й навколишні ділянки, які сприймають відчуття від периферичних органів чуття, щоб дати підвищене суб'єктивне усвідомлення стану тіла [35]. Також існував відносний гіподофамінергічний стан у префронтальній і лобовій ділянках [35]. Застосування низьких доз амісульприду привело до збільшення дофамінергічної передачі в кількох кортикальних ділянках, таких як смугасте тіло, префронтальна й лобова частки, таким чином допомагаючи виправити гіподофамінергічний стан. Крім того, це також збільшило фронтальний кровотік, що привело до покращення лобових когнітивних функцій. Активність амісульприду як антагоніста рецептора 5-HT₇ на додаток до його впливу на дофамінергічні рецептори позитивно впливала на якість сну і когнітивні функції [33], таким чином, можливо, сприяючи його ефективності в пацієнтів із соматоформними розладами.

Останнім часом було затверджено використання розчину амісульприду для ін'єкцій 2,5 мг/мл для профілактики **післяопераційної нудоти й блювання**, окремо або в комбінації з протиблювотним засобом іншого класу: 5 мг одноразово внутрішньовенно під час введення в анестезію і 10 мг одноразово внутрішньовенно в разі нудоти і/або блювання після операції.

Активация хеморецепторів тригерної зони передає стимули до центру блювання. У свою чергу, рецептори D₂, розташовані в тригерній зоні хеморецепторів, реагують на дофамін, що виділяється з нервових закінчень, тому низькі дози амісульприду демонструють виражену протиemetичну дію [36, 37].

Найновіші дослідження виявили **наявність у низьких доз амісульприду протиревматичного потенціалу**

[38]. Відомо, що психічні розлади є поширеними супутніми захворюваннями ревматоїдного артриту; майже в 1/5 пацієнтів з ревматоїдним артритом розвивається депресія. Було доведено, що сама імунна система може опосередковувати патогенез депресії, оскільки циркулюючі цитокіни, такі як інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлини (TNF), можуть активувати ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єра, таким чином дозволяючи циркулюючим медіаторам проникати в ЦНС. Крім того, біль і втома самі по собі можуть активувати імунну відповідь, яка, у свою чергу, може привести до дистимії. Слід зазначити, що біологічні препарати проти TNF були запропоновані для полегшення як симптомів ревматоїдного артриту, так і симптомів депресії. Однак призначення біологічних препаратів схвалено лише в тяжких випадках ревматоїдного артриту, і не всі пацієнти реагують на них, що вимагає частого призначення додаткових антидепресантів.

Авторами передбачалося, що лише один препарат, а саме амісульприд, зазвичай змінює ознаки захворювання та імітує ефект інфліксимабу на артритогенні синовіальні фібробласти — ключові патогенні фактори артриту, що активують TNF. У дослідженні амісульприд був ідентифікований як модифікатор активації артритних фібробластів і поліартриту в мишей. Було виявлено нові потенційні мішені протизапальної дії амісульприду, коли важливі ознаки активації фібробластів, такі як адгезія, змінюються під час лікування. Подібним чином протизапальна активність амісульприду *in vivo* була перевірена на експериментальній моделі гострого сепсису в мишей дикого типу: введення амісульприду залежно від дози суттєво знижувало підвищені рівні TNF та IL-6 у сироватці крові, виявлені через 1,5 год після індукції [38].

Автори дослідження підтвердили, що амісульприд може забезпечити додатковий сприятливий ефект для пацієнтів, які страждають від ревматоїдного артриту і коморбідної дистимії, оскільки він може зменшити патогенність синовіальних фібробластів паралельно з його антидепресивною дією. Важливо, що амісульприд розглядався як найбільш багатообіцяюча сполука-кандидат з точки зору націлювання на гени, активовані під час хронічного запалення, і навіть може служити провідною сполукою для розробки нових, більш потужних терапевтичних засобів проти хронічних запальних захворювань [38].

Проактивний психосоматичний підхід до терапії

Останніми роками у світі розробляється і впроваджується проактивний підхід до надання психіатричної допомоги пацієнтам багатопрофільних лікарень, що ґрунтується на теоретичних засадах психосоматичної медицини та її клінічному втіленні — консультативно-зв'язкової психіатрії [39]. Підставою для еволюції системи психолого-психіатричної допомоги була необхідність ефективно керувати психологічними й соціальними аспектами будь-якої хвороби, тому що саме ці аспекти почасти є важливою причиною недостатньої

ефективності терапії та тривалого перебування пацієнта в лікарні [40]. Перші базові дослідження, метааналізи і консенсуси експертів щодо проактивної психіатричної консультативної допомоги в 2011–2018 роках [40–44] наголошували на тому, що від 20 до 40 % пацієнтів багатопрофільних лікарень також страждають від психічних захворювань, що може суттєво ускладнити перебіг, зменшити ефективність терапії та погіршити прогноз соматичної патології. Психічні порушення пацієнтів багатопрофільних лікарень часто стають на заваді своєчасній виписці зі стаціонару, обумовлюють більшу кількість додаткових консультацій суміжних спеціалістів і збільшують загальну вартість медичної допомоги. На підставі цих досліджень також було визнано, що проактивне психіатричне консультування і раннє призначення психотропної терапії має важливе значення для курації пацієнтів соматичного профілю.

Висновками опублікованого у 2019 році дослідження НОМЕ [45] були більш конкретні рекомендації щодо того, як слід організувати лікарняні психіатричні послуги і які конкретні втручання необхідні для пацієнтів:

1. Рання проактивна біопсихосоціальна оцінка нещодавно госпіталізованих пацієнтів з використанням біопсихосоціального підходу для виявлення всіх проблем, включно з психічними захворюваннями.

2. Створення плану комплексної курації та систематичного менеджменту тих проблем, що створюють потенційні перешкоди для швидкої виписки з лікарні.

3. Реалізація плану комплексної курації з щоденними оглядами пацієнта щодо прогресування психосоматичного стану.

4. Інтегрована робота з персоналом окремих відділень (лікарями, медсестрами, іншими консультантами і спеціалістами соціальної допомоги) і позалікарняними службами для забезпечення виконання плану комплексної курації.

На основі успішного досвіду використання цього підходу під час пандемії COVID-19 проактивні моделі психолого-психіатричної допомоги активно впроваджуються в загальну соматичну практику, становлячи суттєву ланку в курації соматичної патології [46–54]. Наш досвід упровадження проактивної моделі лікування соматизованої тривоги в пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями із застосуванням раннього призначення психотропної терапії, психологічної та психіатричної підтримки в загальносоматичній медичній практиці довів її життєздатність і ефективність [55]. Потрібні передові дослідження для створення персоналізованих підходів та отримання подальших доказів їх ефективності для пацієнтів різних нозологічних, вікових, статевих та інших груп.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Fava G.A., Cosci F., Sonino N. *Current psychosomatic practice. Psychotherapy and Psychosomatics*. 2017. 86(1). 13–30.
2. Медична психологія: у 2 т. Т. 2. Спеціальна медична психологія / [Пілягіна Г.Я., Хаустова О.О., Чабан О.С. та ін.] за ред. Г.Я. Пілягіної. Вінниця: Нова Книга, 2020. 496 с.
3. Хаустова О.О. *Нейроімуноендокринологія: сучасний погляд на психосоматичний діалог людини зі стресом. Ліки України*. 2017. 1 (207). 15–21.
4. Чабан О.С., Хаустова О.О. *Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? Український медичний часопис*. 2022. № 4(150). С. 121–125. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
5. Чабан О.О., Хаустова О.О., Абдрахимова Ц.Б., Асанова А.Е., Асонов Д.О., Коваль І.А. та ін. *Практична психосоматика: депресія: Навчальний посібник / За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової. 2-ге видання, доповнене. К.: Медкнига, 2021. 226 с.*
6. Kemeny M.E., Schedlowski M. *Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. Brain, behavior, and immunity*. 2007. 21(8). 1009–1018.
7. Bauer M.E., Wieck A., Lopes R.P., Teixeira A.L., Grassi-Oliveira R. *Interplay between neuroimmunoendocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview. Neuroimmunomodulation*. 2010. 17(3). 192–195.
8. Nautiyal K.M., Ribeiro A.C., Pfaff D.W., Silver R. *Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. 105(46). 18053–18057.
9. Bobba-Alves N., Juster R.P., Picard M. *The energetic cost of allostasis and allostatic load. Psychoneuroendocrinology*. 2022. 146. 105951.
10. Brauer R., Alfageh B., Blais J.E., Chan E.W., Chui C.S., Hayes J.F. et al. *Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: a longitudinal study. The Lancet Psychiatry*. 2021. 8(12). 1071–1082.
11. Svensson S.A., Hedenrud T.M., Wallerstedt S. M. *Attitudes and behaviour towards psychotropic drug prescribing in Swedish primary care: a questionnaire study. BMC family practice*. 2019. 20. 1–9.
12. Brett J., Karanges E.A., Daniels B., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A. et al. *Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017. 51(10). 990–999.
13. Johnson C.F., Macdonald H.J., Atkinson P., Buchanan A.I., Downes N., Dougall N. *Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: a prospective observational cohort study. British Journal of General Practice*. 2012. 62(604). e773–e779.
14. Kjosavik S.R., Gillam M.H., Roughead E.E. *Average duration of treatment with antidepressants among concession card holders in Australia. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2016. 50(12). 1180–1185.
15. Brett J., Pearson S.A., Daniels B., Wylie C.E., Buckley N.A. *A cross sectional study of psychotropic medicine use in Australia in 2018: A focus on polypharmacy. British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. 87(3). 1369–1377.
16. Vaismoradi M., Vizcaya Moreno F., Sletvold H., Jordan S. *PRN medicines management for psychotropic medicines in long-term care settings: a systematic review. Pharmacy*. 2019. 7(4). 157.
17. Boyd A., Van de Velde S., Pivette M., Ten Have M., Florescu S., O'Neill S. et al. *Gender differences in psychotropic use across Europe: results from a large cross-sectional, population-based study. European Psychiatry*. 2015. 30(6). 778–788.
18. Højlund M., Andersen J.H., Andersen K., Correll C.U., Hal-las J. *Use of antipsychotics in Denmark 1997–2018: a nation-wide*

drug utilisation study with focus on off-label use and associated diagnoses. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2021. 30. e28.

19. Crapanzano C., Amendola C., Politano A., Laurenzi P.F., Casolaro I. Olanzapine for the treatment of somatic symptom disorder: biobehavioral processes and clinical implications. *Psychosomatic Medicine*. 2022. 84(3). 393-395.

20. De La Cruz A. Antipsychotics for Pain Management. *US Pharm*. 2020. 45(3). 15-19.

21. Hadry T., Rymaszewska J. Amisulpride-is it as all other medicines or is it different? An update. *Psychiatria Polska*. 2020. 54(5). 977-989.

22. Kotan Z., Ertepe B., Akkaya C., Sarandol E., Ozkaya G., Kirli S. Metabolic, endocrinologic and cardiac effects of amisulpride: a 24-week follow-up study. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2011. 1(6). 189-196.

23. Juruena M.F., de Sena E.P., de Oliveira I.R. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2010. 205-211.

24. Spina E., De Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007. 100(1). 4-22.

25. Gillet G., Dormerque L., Canal M., Thenot J.P. Amisulpride does not inhibit cytochrome P450 isozymes. *European Neuropsychopharmacology*. 2000. (10). 331-332.

26. Rittmannsberger H. Amisulpride as an augmentation agent in treatment resistant depression: a case series and review of the literature. *Psychiatria Danubina*. 2019. 31(2). 148-156.

27. Amore M., Jori M.C. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2001. 16(6). 317-324.

28. Cassano G.B., Jori M.C. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2002. 17(1). 27-32.

29. Zangani C., Giordano B., Stein H.C., Bonora S., D'Agostino A., Ostinelli E.G. Efficacy of amisulpride for depressive symptoms in individuals with mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2021. 36(6). e2801.

30. Mortimer A.M., Joyce E., Balasubramaniam K., Choudhary P.C., Saleem P.T. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2007. 22(7). 445-454.

31. Torta R., Berra C., Binasci L., Borio R. Amisulpride in the short-term treatment of depressive and physical symptoms in cancer patients during chemotherapies. *Supportive Care in Cancer*. 2007. 15. 539-546.

32. Pardini M., Guida S., Primavera A., Krueger F., Cocito L., Gialloreti L.E. Amisulpride vs. fluoxetine treatment of chronic fatigue syndrome: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*. 2011. 21(3). 282-286.

33. Vaiva G., Thomas P., Llorca P.M., Dupont S., Cottencin O., Devos P. et al. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res*. 2002. 115 (1-2). 37-48.

34. Goswami K., Saddichha S., Chaturvedi S.K. Amisulpride treatment of somatoform disorders: not just chronic fatigue. *American Journal of Therapeutics*. 2014. 21(2). e48-e49.

35. Saddichha S., Goswami K., Vishnuvardhan G. Amisulpride in the treatment of somatoform disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011. 45(9). 792-793.

36. Smyla N., Eberhart L., Weibel S., Kranke P. Amisulpride for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review (meta-analysis). *Drugs Future*. 2019. 44. 453.

37. Habib A.S., Kranke P., Bergese S.D. et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology*. 2019. 130. 203-212.

38. Papadopoulou D., Roumelioti F., Tzaferis C., Chouvardas P., Pedersen A.K., Charalampous F. et al. Repurposing of Amisulpride, a known antipsychotic drug, to target synovial fibroblasts activation in arthritis. *bioRxiv*. 2022. 2022-08.

39. Oldham M.A., Desan P.H., Lee H.B., Bourgeois J.A., Shah S.B., Hurley P.J., Sockalingam S. Proactive Consultation-Liaison Psychiatry: American Psychiatric Association Resource Document. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. 2021. Vol. 62. Issue 2. P. 169-185.

40. Leentjens A.F., Rundell J.R., Wolcott D.L., Guthrie E., Kathol R., Diefenbacher A. Reprint of: Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry: scope of practice, processes, and competencies for psychiatrists working in the field of CL psychiatry or psychosomatics. A consensus statement of the European Association of Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP) and the Academy of Psychosomatic Medicine (APM). *Journal of Psychosomatic research*. 2011. 70(5). 486-491.

41. Desan P.H., Zimbrea P.C., Lee H.B., Sledge W.H. Proactive psychiatric consultation services for the general hospital of the future. In *Integrated Care in Psychiatry*. New York: Springer, 2014. P. 157-181.

42. Sledge W.H., Lee H.B. Proactive psychiatric consultation for hospitalized patients, a plan for the future. *Health Affairs*. www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20150528.048026/full/. Published May 28, 2015.

43. Munjal S. Proactive consultation: A new model of care in consultation-liaison psychiatry. *Current Psychiatry*. 2018. 17(10). e3-e5.

44. Desan P.H., Zimbrea P.C., Lee H.B., Sledge W.H. Proactive Psychiatric Consultation Services for the General Hospital of the Future. In: Summergrad P., Kathol R. (eds). *Integrated Care in Psychiatry*. New York: Springer, 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0688-8_10.

45. Walker J., Burke K., Toynbee M., van Niekerk M., Frost C., Magill N. et al. The HOME Study: study protocol for a randomised controlled trial comparing the addition of Proactive Psychological Medicine to usual care, with usual care alone, on the time spent in hospital by older acute hospital inpatients. *Trials*. 2019. 20(1). 1-9.

46. Augenstein T.M., Pigeon W.R., DiGiovanni S.K., Brazill K.P., Olivares T.E., Lee H.B., Wittink M.N. Creating a novel inpatient psychiatric unit with integrated medical support for patients with COVID-19. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*. 2020.

47. Sharpe M., Toynbee M., Walker J., Consultation T.H.S.P.I. Proactive Integrated Consultation-Liaison Psychiatry: A new service model for the psychiatric care of general hospital inpatients. *General Hospital Psychiatry*. 2020. 66. 9-15.

48. Shalev D., Nakagawa S., Stroeh O.M., Arbuckle M.R., Rendleman R., Blinderman C.D., Shapiro P.A. The creation of a psychiatry-palliative care liaison team: using psychiatrists to extend

palliative care delivery and access during the COVID-19 crisis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020. 60(3). e12-e16.

49. Oldham M.A., Chahal K., Lee H.B. A systematic review of proactive psychiatric consultation on hospital length of stay. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2019. 60. 120-126.

50. Purssell E., Gould D., Chudleigh J. Impact of isolation on hospitalized patients who are infectious: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2020. 10. e030371.

51. Montalvo C., Kao L.E. A Call to Arms, Not to Disarm: The Importance of Psychiatric Care in the Acute Medical Setting During the COVID-19 Pandemic. *Psychosomatics*. 2020. 61(5). 581.

52. Jhanwar S., Krishnan V., Rohilla J. Consultation-Liaison Psychiatry During COVID-19 Lockdown: A Retrospective Chart Review. *Cureus*. October 19, 2020. 12(10). e11048. doi:10.7759/cureus.11048.

53. Norton A., Olliaro P., Sigfrid L., Carson G., Paparella G., Hastie C. et al. Long COVID: tackling a multifaceted condition re-

quires a multidisciplinary approach. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021. 21(5). 601-602.

54. Gray M., Monti K., Katz C., Klipstein K., Lim S. A "Mental Health PPE" model of proactive mental health support for frontline health care workers during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*. 2021. 299. 113878.

55. Khaustova O.O., Markova M.V., Driuchenko M.O. et al. Proactive psychological and psychiatric support of patients with chronic non-communicable diseases in a randomised trial: a Ukrainian experience. *General Psychiatry*. 2022. 35. e100881. doi:10.1136/gpsych-2022-100881.

UA-SOLE-PIM-032023-007

Отримано/Received 01.02.2023

Рецензовано/Revised 20.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2023 ■

O.O. Khaustova, I.S. Sinkevich

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Psychopharmacotherapy in general medical practice: psychosomatic approach (on the example of amisulpride)

Abstract. Psychosomatic medicine provides the basis for integrating psychological and psychiatric therapy into the curation of any disease, which leads to the search for new ways of providing comprehensive medical aid to patients in multidisciplinary hospitals. Several factors, including the influence of distress, mediate the nature of psychosomatic disorders. That is why in the real clinical practice of a physician of any specialty, there are psychotropic drugs that allow for correcting psychopathological disorders, as well as influencing somatic diseases positively. The administration of psychopharmacotherapy by general practice physicians has in-

creased and improved in recent years, with new challenges and new achievements in the study of psychotropic and somatotropic effects of atypical antipsychotics, including amisulpride. The proactive model of psychological and psychiatric care is actively implemented in general medical practice, forming a significant link in the curation of somatic pathology and contributing to timely diagnosis, early psychopharmacological and psychotherapeutic intervention, including in Ukraine.

Keywords: psychosomatic medicine; general medical practice; psychopharmacotherapy; amisulpride

УДК 616.831-005.1-06:618.3:618.7]-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.1.2023.993>

Негрич Т.І., Боженко Н.А., Негрич Н.О., Боженко М.І.

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

Особливості перебігу мозкових інфарктів у вагітних і породіль

Резюме. Актуальність. Цереброваскулярна хвороба, пов'язана з вагітністю, є серйозним ускладненням вагітності й післяпологового періоду. Етіологія і патологічні механізми цереброваскулярних захворювань у жінок є складними і включають зміни в серцево-судинній, ендокринній та імунній системах. Материнська смертність з причини інсульту становить 5–38 %. Залишковий неврологічний дефіцит спостерігається в 42–63 % пацієнток, які перенесли інсульт під час вагітності. У багатьох випадках ця проблема залишається недооціненою як лікарями, так і хворими, проте значною мірою впливає на якість їхнього життя. **Мета:** провести аналіз судинних подій у вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) за річний період часу. **Матеріали та методи.** Виконано аналіз клінічних випадків хворих вагітних і породіль, які перебували на стаціонарному обстеженні й лікуванні в неврологічному відділі ЛОКЛ. **Результати.** Розглянули судинні події у вагітних і породіль, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні ЛОКЛ. Протягом річного періоду під нашим спостереженням перебували 3 пацієнтки: дві вагітні та одна породілья, у яких діагностовано різні варіанти ішемічного інсульту. **Висновки.** Мозковий інсульт — тяжке й небезпечне ускладнення при вагітності та пологах. Інсульт при вагітності розвивається нечасто, але значно збільшує материнську й перинатальну смертність. При підозрі на мозковий інсульт необхідне проведення нейровізуалізації (магнітно-резонансна томографія). Необхідно вжити заходів для запобігання інсульту в жінок за допомогою індивідуалізованого (пацієнтоцентрованого) підходу з координацією можливостей кількох спеціалістів, які включають численні індивідуальні стратегії для досягнення цільових результатів. Вчасна діагностика й правильне лікування вказаної категорії пацієнтів дозволить зменшити ризик виникнення повторного інсульту і знизити рівень інвалідизації пацієнтів. Профілактика інсульту має бути спрямована на жінок, з акцентом на тих, хто входить до групи ризику. Управління факторами ризику інсульту для жінок є активним процесом протягом усього життя.

Ключові слова: ішемічний інсульт; вагітні; породіль; діагностика; лікування

Вступ

Мозковий інсульт є причиною близько 10 % смертей на планеті. Щороку 5 млн людей, які виживають після інсульту, назавжди залишаються залежними від сторонньої допомоги. Глобальна поширеність інсульту у 2019 році становила 101,5 млн осіб, тоді як ішемічного інсульту — 77,2 млн. У 2019 році в усьому світі було зареєстровано 6,6 млн смертей, спричинених цереброваскулярними захворюваннями. У 2019 році в усьому світі від ішемічного інсульту померли 3,3 млн

осіб [3]. Кожен 5 хв один із жителів України стає жертвою інсульту, а кожен 15 хв одна людина помирає від нього. Інсульт частіше трапляється в чоловіків, проте в жінок є періоди, коли частка мозкових катастроф є досить значною. Цереброваскулярна хвороба, пов'язана з вагітністю, є серйозним ускладненням вагітності й післяпологового періоду. Етіологія і патологічні механізми цереброваскулярних захворювань у жінок є складними і включають зміни в серцево-судинній, ендокринній та імунній системах. Судинні фактори

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Боженко Наталія Леонідівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 672 89 91

For correspondence: Bozhenko Nataliya, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +38 (067) 672 89 91

Full list of authors' information is available at the end of the article.

ризик у під час вагітності та післяпологового періоду можуть викликати вазоспазм і пошкодження ендотеліальних клітин, що призводить до церебральної ішемії, крововиливів, синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES) і синдрому оборотної церебральної вазоконстрикції. Артеріальна або венозна обструкція може пошкоджувати гематоенцефалічний бар'єр і перешкоджати венозному поверненню, що призводить до набряку мозку, внутрішньомозкових крововиливів і внутрішньочерепної гіпертензії. Вагітність з гіперкоагуляцією може загрожувати життю як матері, так і плода, який розвивається [2, 13].

Інсульт, пов'язаний з вагітністю, зазвичай визначають як інсульт, що стався під час вагітності або не пізніше ніж через 6 тижнів після пологів, хоча деякі тромботичні події можуть тривати до 12 тижнів після пологів [2, 14]. Мозковий інсульт під час вагітності зустрічається з частотою 4–34 випадки на 100 000 жінок на рік. У структурі причин материнської смертності частка інсульту становить понад 12 %. За даними I.Y. Elgendy і співавт., смертність була підвищена серед пацієнтів із гострим інсультом/ТІА у таких випадках: вік ≥ 40 років, представники чорної та азіатської раси, геморагічний інсульт (порівняно з ішемічним інсультом), анемія, серцева недостатність, кардіоміопатія, фібриляція передсердь, гіпертонія, преeklampsia/eklampsia, гестаційний діабет і кесарів розтин [2, 15]. У 75 % випадків цереброваскулярна катастрофа трапляється між 2-м і 3-м тижнем післяпологового періоду. У жінок під час вагітності, особливо в післяпологовому періоді, ризик розвитку інсульту будь-якого типу в 3–9 разів вищий порівняно з невагітними жінками. Поширеність ішемічного інсульту під час вагітності — 11 %, під час пологів — 41 %, після пологів — 48 %. У післяпологовому періоді ризик ішемічного інсульту підвищується в 5 разів, а ризик внутрішньомозкового крововиливу — у 18 разів. Материнська смертність з причини інсульту становить 5–38 %. Залишковий неврологічний дефіцит

спостерігається в 42–63 % пацієток, які перенесли інсульт під час вагітності [12, 13, 15].

Ризик ішемічного інсульту зростає в період до 12 тижнів після пологів, але найвищий він від початку 3-го триместру до кінця 6-го тижня після пологів [14]. Під час вагітності й післяпологового періоду фактори ризику включають гестаційну гіпертензію, синдром HELLP (H — гемоліз, руйнування еритроцитів; EL — підвищені печінкові ферменти; LP — низький рівень тромбоцитів), часте блювання і зміни гемолізу та передтромботичний стан на пізніх термінах вагітності й у післяпологовому періоді [16]. Частоту інсульту також можуть збільшити вагітність у старшому віці, багатоплідна вагітність, діабет і водно-електролітний дисбаланс [17, 19].

Тромбоз мозкових вен у вагітних і породіль відбувається з частотою 1 : 2500 — 1 : 10 000, з них у 78 % хворих віком < 50 років, у 6,5 % хворих є ризик повторних тромбозів. Вагітність підвищує ризик тромбозу мозкових вен у 13 разів. Ризик внутрішньомозкового крововиливу у вагітних становить 9,1, у невагітних — 5 на 100 000 жінок. Частота геморагічного інсульту в акушерській практиці дорівнює 0,04 % від загальної кількості пологів. Половина випадків розриву аневризми у жінок, молодших за 40 років, припадає на період вагітності (на пізніх термінах і в перші 6 тижнів після пологів) [4].

Існує ще одна проблема — вплив інсульту на вагітність і плід. Розвиток інсульту в матері збільшує ризик смерті плода. Є дві основні причини такого розвитку подій — можливий тератогенний і канцерогенний ефект радіації внаслідок діагностичних процедур і можливий тератогенний ефект лікарських препаратів, що використовуються для лікування інсульту.

Організм жінки під час вагітності зазнає безліч змін, спрямованих на успішне виношування дитини. Серцево-судинна система відчуває величезне навантаження в цей період, тому за наявності певних чинників шанс розвитку ішемічного інсульту збільшується.

Таблиця 1. Судинні фактори ризику під час вагітності

Гіперкоагуляційний стан	Застій крові	Пошкодження ендотелію
Підвищена коагуляція і фактори фон Віллебранда	Підвищене розширення вен	Гіпертонія при вагітності
Зниження активності антитромбіну III, протеїну S і протеїну C	Збільшення об'єму крові, уповільнення венозного відтоку	Медикаментозна дисфункція ендотеліальних клітин
Підвищення рівня інгібіторів активатора плазміногену 1 і 2 (PAI-1, PAI-2)	Тривалий постільний режим і хірургічна іммобілізація Зайва вага	Інфекція Шкідливі звички: вживання алкоголю, куріння до і під час вагітності (алкоголь і нікотин сприяють підвищенню тиску і підсилюють ламкість судин) Цукровий діабет в анамнезі або діабет вагітних — підвищений вміст глюкози негативно впливає на стінки судин, стоншуючи їх і роблячи ламкими, тому ризики інсульту під час вагітності збільшуються
Активна функція тромбоцитів	Зміна гормонів	Стаз кровотоку

У жінок з дебютом прееклампсії до 34-го тижня вагітності виявляється потовщення стінки сонних артерій порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності й пологів [8, 12].

Артеріальна гіпертензія під час вагітності є провідною причиною як ішемічного, так і геморагічного інсульту. Відомо також, що жінки, які під час вагітності хворіють на прееклампсію та гестаційну артеріальну гіпертензію, мають підвищений ризик виникнення інсульту не лише під час вагітності, але й у післяпологовому періоді, а також у віддаленому періоді після пологів.

Також факторами ризику можуть бути:

- післяпологова церебральна ангіопатія, що супроводжується тимчасовою оборотною вазоконстрикцією мозкових артерій, наслідком чого є вогнищевий неврологічний дефіцит. При нейровізуалізації виявляється ішемічний інсульт або субарахноїдальний крововилив;

- емболія навколоплідними водами. Мозкова емболія амніотичною рідиною внаслідок травматичного розриву або травматизації зони прикріплення плаценти. Дуже рідкісна, але доволі специфічна причина;

- хоріокарцинома — рідкісне злоякісне новоутворення плацентарної трофобластичної тканини, що часто ускладнюється метастазами в мозок. Ішемічний інсульт нашаровується на останні;

- незалежним фактором ризику розвитку мозкового інсульту в молодих жінок є мігрень. Загальний ризик ішемічного інсульту в пацієток з мігренню — 2,16; відносний ризик при мігрені з аурую — 2,27; без аури — 1,83.

Окремо слід зупинитись на тромбозах мозкових синусів (CVST — Cerebral venoussinus thrombosis). Етіологічними факторами CVST є: протромботичні стани (34,1 %), зокрема дефіцит антитромбіну III, протеїну C, протеїну S, антифосфоліпідний синдром (5,9 %), резистентність до фактора V, мутація G20210A фактора II, гіпергомостеїнемія (4,5 %), вагітність і пологи (21 %) — III триместр, особливо 6–8-й тиждень після пологів. Додатковий ризик становлять: токсикоз, артеріальна гіпертензія, інфекції, інструментальні втручання, кесарів розтин, прийом оральних контрацептивів (54,3 %).

Тромбози мозкових синусів може також спричиняти застосування деяких ліків: даназолу, літію, вітаміну А, в/в імуноглобуліну (7,5 %). Причиною виникнення CVST у вагітних може бути і наявність новоутворень (7,4 %), що спричиняють компресію, інвазію, гіперкоагуляцію, застосування антинеопластичних ліків. Іноді причинами тромбозу можуть бути інфекції голови та шиї (2,3 %). Дещо частіше до цього призводять ускладнення епідуральної анестезії, спонтанна інтракраніальна гіпотензія, люмбальна пункция (4,5 %), а також інші гематологічні розлади (12 %) — пароксизмальна нічна гемоглобінурія, залізодефіцитна анемія, нефротичний синдром, поліцитемія, тромбоцитемія теж можуть бути факторами ризику розвитку тромбозів венозних синусів. Системні захворювання (7,2 %): червоний вовчак, хвороба Бехчета, захворювання щитоподібної залози, запальні захворювання кишечника, саркоїдоз та інші

становлять лише 1,7 %. Є ще також не ідентифіковані причини тромбозів мозкових синусів (12,5 %) [4, 5, 22].

Клінічні прояви і діагностика CVST мають свої особливості. У 56 % хворих є підгострий початок, інтракраніальні крововиливи спостерігаються в 30–40 % хворих. Часто (90 %) у таких хворих зустрічається біль голови з гострим початком за типом мігренозного, у 25 % — ізольований. У великій частці таких пацієток (40 %) спостерігаються парціальні й генералізовані судоми. Вогнищева неврологічна симптоматика проявляється парезами, розладами чутливості, афазією, геміанопсією (40–60 %). Достатньо часто спостерігається ізольована внутрішньочерепна гіпертензія: біль голови, блювання, набряк дисків зорових нервів (20–40 %). Сопор, кома є у хворих з несприятливим прогнозом (15–19 %) [4, 5, 22].

При підозрі на інсульт у вагітних і породіль необхідно провести цілий комплекс досліджень. Насамперед необхідно виконати ретельний збір анамнезу, об'єктивний огляд неврологічного й соматичного статусу. Треба уточнити неврологічний анамнез і оцінити наявність симптомів інсульту. Звичайно, велике значення має виявлення факторів ризику: куріння, гіпертензія, прийом медикаментів. Також потрібно з'ясувати, чи були в пацієнтки судоми, оцінити рівень свідомості, психічні функції, наявність вогнищевої неврологічної симптоматики. Серед соматичного статусу найбільше значення має правильна оцінка стану серцево-судинної системи. Необхідно перевірити наявність у хворої симптомів серцевої недостатності, наявність незакритого овального отвору, порушень ритму. Важливе значення мають також офтальмологічні симптоми, набряк дисків зорових нервів (ознака підвищеного внутрішньочерепного тиску), судинні зміни (на фоні васкуліту), ознаки емболії. Також треба звернути увагу на наявність ознак захворювань сполучної тканини.

Візуалізація є основним інструментом діагностики інсульту, пов'язаного з вагітністю. Інсульт треба запідозрити в пацієнтів з неврологічними симптомами, особливо з раптовим прогресуючим головним болем під час вагітності та в перинатальному періоді, що супроводжується фокальними неврологічними ознаками й симптомами, включно з руховими й чутливими порушеннями, судомами. Потрібно вчасно призначити комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Попередні дослідження показали, що МРТ не впливає на плід, однак використання контрастних речовин, що містять гадоліній, пов'язане зі збільшенням мертворождення й неонатальної смертності [19]. КТ голови має менший вплив на плід, однак це обстеження використовує іонізуюче випромінювання, і його слід розглядати лише за необхідності (наприклад, через низьку доступність МРТ), щоб уникнути затримок у діагностиці й лікуванні [20]. Немає жодних доказів того, що КТ-контрастні речовини становлять будь-яку небезпеку для людей або тварин, тому матері, які годують груддю, проходять посилене КТ-обстеження, і це не становить ризику для немовлят [20]. Результати

візуалізації гострого інсульту та ішемічного синдрому залишаються по суті однаковими незалежно від того, вагітна пацієнтка чи ні. Рентгенологічна діагностика гострого ішемічного інсульту значною мірою залежить від дифузійно-зваженої візуалізації (DWI), що може вказувати на обмежену дифузію ішемічної тканини мозку в гострій фазі інсульту [21]. Зазвичай уникають перфузійної КТ або МРТ з контрастним підсиленням під час вагітності для оцінки ішемічної напівтіні, однак такі рутинні обстеження можна проводити у випадку післяпологового інсульту [21]. КТ виявляє лише окремі випадки ішемічного інфаркту зі зміною щільності через 6 год після оклюзії судин. Однак більшість із цих випадків все ще не виявляються через 24 год на КТ. Рівень виявлення значно підвищується лише через 48 год після початку, показуючи ураження низької щільності в корі або підкірці головного мозку.

Алгоритм екстреної діагностики

Швидка і точна діагностика має важливе значення для забезпечення найкращого прогнозу й результату для матері та немовляти. Тому навчання медичного персоналу відділень невідкладної допомоги та акушерства має велике значення, воно має на меті ознайомити з неврологічними ознаками й симптомами гострого інсульту і сприяти швидкій діагностиці. Також необхідно визначити види інсульту; смертельні інсульти здебільшого викликані кровотечею. Швидка візуалізація мозку може допомогти діагностувати гострий інсульт, уточнити причину інсульту й визначити варіанти лікування. Останніми роками із застосуванням нових технологій магнітного резонансу деякі з цих нових технологій можуть оцінити стан пацієнта і передбачити прогноз.

Крім того, необхідно звернути увагу на виявлення захворювань, що імітують гострий інсульт. Усі вагітні з сильним головним болем повинні пройти обстеження. Якщо причину головного болю встановити не вдається, необхідно провести дослідження спинномозкової ріднини, щоб швидко визначити причину головного болю:

1. Комп'ютерна томографія. Зазвичай це перша діагностична процедура, що є методом вибору. Потрібно захистити органи малого таза для забезпечення безпеки плода.

2. Комп'ютерна ангіографія — ідеальний метод для уточнення ураження судин. Він дозволяє запобігти ускладненням, що характерні для інвазивної ангіографії. Контрастна речовина фізіологічно інертна, не проникає через плаценту, вважається безпечною для плода. Проте контрастна речовина має діуретичні властивості, сприяє дегідратації пацієнтки. Плід треба захищати від прямого впливу радіаційного випромінювання.

3. Церебральна ангіографія (інвазивна). Необхідно захищати від прямого впливу радіаційного випромінювання плід, контраст становить невеликий ризик для плода. Потрібно забезпечити достатню гідратуючу терапію внаслідок вираженого діуретичного ефекту контрасту.

4. Магнітно-резонансна томографія. МРТ є першим методом вибору. Для візуалізації судин корисна магнітно-резонансна ангіографія, а для виявлення гострої ішемії — МРТ у режимі DWI. КТ проводиться за відсутності доступу до МРТ або за наявності специфічних протипоказань (наприклад, наявність штучного водія ритму). Занепокоєння щодо опромінення плода при одиничному скануванні зазвичай не виправдане. Контрастну томографію з призначенням контрастних речовин при вагітності слід робити дуже обережно, зокрема, гадоліній і йодовмісні речовини проходять плацентарний бар'єр і потенційно шкідливі для плода. При грудному вигодовуванні контраст можна призначати цілком безпечно. Немає віддалених даних щодо впливу на плід. Проте необхідно уникати виконання МРТ у першому триместрі вагітності. МРТ-контраст (гадоліній) проникає через плаценту. Однак на даний час поки немає даних про негативний вплив гадолінію на плід. Проте більшість авторів виступають проти застосування контрасту під час вагітності, незважаючи на клінічну необхідність (не дозволено FDA).

5. Ехокардіоскопія, можливість оцінки функції лівого шлуночка, виявлення внутрішньосерцевого тромбозу, ураження клапанів серця, виявлення овального вікна.

6. Ультрасонографія, каротидна сонографія часто застосовуються для виявлення розшарування сонної артерії або атеросклеротичного стенозу останньої.

7. Тести на гіперкоагуляцію, підрахунок тромбоцитів для пацієнток, які отримують гепарин, рівень антиконвульсантів у сироватці крові та інші за показаннями.

8. Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, аналіз крові на тромбофілію, спинномозкова пункція, D-димери.

9. Моніторинг очного дна.

Незважаючи на наявність чітких статевих відмінностей щодо захворюваності на інсульт, факторів ризику його розвитку та особливостей патогенезу гострого і відновного періодів, досі не розроблено специфічних для жінок рекомендацій щодо профілактики цього захворювання. Робота в зазначеному напрямі є важливою, адже існує низка фізіологічних відмінностей у жінок, які прямо впливають на формування факторів ризику розвитку інсульту та патогенез цього захворювання, зокрема генетичні відмінності імунної системи, системи згортання крові, низка гормональних факторів, репродуктивні фактори (у тому числі вагітність та пологи), соціальні фактори.

Мета: провести аналіз судинних подій у вагітних, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) за річний період часу.

Матеріали та методи

Аналіз клінічних випадків хворих вагітних і породіллі, які перебували на стаціонарному обстеженні й лікуванні в неврологічному відділі ЛОКЛ.

Результати

Розглянули судинні події у вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Протягом річного періоду під нашим спостереженням знаходилося 3 пацієнтки: дві вагітні та одна породілья, у яких діагностовано різні варіанти ішемічного інсульту.

Випадок 1

Хвора Т., 27 років, 21-й тиждень вагітності. Має здорову дитину 3 років. Раптово на фоні підвищення артеріального тиску (АТ) розвинулося затерпання обличчя і правої половини тіла. Неврологічне обстеження виявило асиметрію носогубних складок, пожвавлення рефлексів справа, правобічну геміанастезію, геміатаксію. NIHSS — 5 балів. Хвора госпіталізована до неврологічного відділення ЛОКЛ з підозрою на мозковий інсульт. Проведено МРТ головного мозку. Висновок: МРТ-картина ішемічного ураження лівої таламічної ділянки. Трифуркація передньої мозкової артерії (ПМА).

Діагноз: криптогенний лакунарний інфаркт мозку лівої таламічної ділянки.

Лікування: аспірин (кардіомагніл) 75 мг на добу, 0,9% розчин хлориду натрію, розчин Рінгера.

З покращенням виписана на 10-ту добу під нагляд невролога за місцем проживання.

Випадок 2

Хвора А., 35 років, фармацевт, 28-й тиждень вагітності. Має здорову дитину 7 років. У 2005 р. оперована з приводу лімфангіоми внутрішньої сонної артерії, у 2015–2016 рр. — мастектомія, хіміотерапія. Раптово на фоні підвищення АТ на роботі розвинулися порушення мовлення і затерпання правої руки. Неврологічне обстеження виявило асиметрію носогубних складок, пожвавлення рефлексів справа, правобічну геміанастезію. NIHSS — 6 балів. Хвора госпіталізована з підозрою на мозковий інсульт. Проведено МРТ головного мозку. Висновок: МРТ-картина ішемічного ураження лівої таламічної та лобної ділянки.

Діагноз: криптогенний лакунарний інфаркт мозку лівої лобної і таламічної ділянки.

Лікування: аспірин (кардіомагніл) 75 мг на добу, 0,9% розчин хлориду натрію, розчин Рінгера.

З покращенням виписана на 12-ту добу під нагляд невролога за місцем проживання.

Випадок 3

Хвора Т. С., 1996 р.н. Скарг при надходженні не висловлювала у зв'язку з порушенням мовлення.

Анамнез хвороби: 28.02.2018 — термінові перші пологи, народилась дівчинка 3600 г, 53 см, у задовільному стані. 05.03.2018 виписана додому з дитиною. 09.03.2018 спостерігались слабкість і затерпання правої руки. 10.03.2018 приєдналося підвищення температури тіла до 38 °С. 11.03.2018 вночі спостерігалось порушення мовлення, наросла слабкість у правій руці. 11.03.2018 самостійно звернулась в ЛШМД, звідки після обстеження та консультацій доставлена в ЛОКЛ у супроводі роди-

чів. В анамнезі 02.01.2017 — самовільний викидень, з приводу якого обстеження не проходила. Під час вагітності спостерігались підйоми АТ.

Об'єктивно: стан при надходженні: у свідомості, критична, орієнтована. Контакт утруднений унаслідок моторної афазії. Температура тіла 38,8 °С. Шкіра та видимі слизові бліді. Тони серця чисті, ритмічні. АТ 140/90 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень 98/хв. Дихання везикулярне. Живіт м'який, чутливий при пальпації. Синдром Пастернацького від'ємний. Функція тазових органів не порушена. Очні щілини, зіниці рівномірні, обличчя асиметричне. Згладжена права носогубна складка. Язик по середній лінії. Моторна афазія. Глибокий парез правої руки. Сухожилкові й періостальні рефлекси на руках $D > S$, на ногах $D = S$. Патологічні рефлекси відсутні. Сила в ногах $D = S$. Координаторні проби виконує. У позі Ромберга стійка. Чутливість не порушена, менінгеальні знаки відсутні. Була госпіталізована в реанімаційне відділення 11.03.2018 у зв'язку з тяжкістю стану. Після стабілізації 15.03.2018 переведена в неврологічне відділення. Бал за NIHSS при надходженні — 10, бал за NIHSS при виписці — 3. Госпіталізована в неврологічне відділення ЛОКЛ з підозрою на мозковий інсульт. Проведено МРТ головного мозку. Висновок: МРТ-картина ішемічного ураження лівої таламічної ділянки. Трифуркація ПМА.

Коагулограма 29.03.2018: протромбіновий час 14,5, протромбіновий індекс 91 %, загальний фібриноген 2,8 г/л, міжнародне нормалізоване співвідношення 1,1. Біохімічний аналіз крові: білірубін 8,9 мкмоль/л, глюкоза 5,4 мкмоль/л, креатинін 55 ммоль/л, загальний білок 68, К 5,0, натрій 140, загальний холестерин 6,4, тригліцериди 3,2, ліпопротеїди високої щільності 1, ліпопротеїди низької щільності 3,9, ІА 5,3, D-димери 1300 (19.03.2018) — 370 (від 30.03.2018). Гомоцистеїн крові 11,8.

Сеча — відсутній ріст аеробної флори.

Аналізи крові на ANA, антифосфоліпідний синдром, тромбофілії — негативні.

Електрокардіографія: ритм синусовий. Частота серцевих скорочень 88/хв. Ехокардіографія: без патологічних змін.

КТ головного мозку — ознаки лакунарного інфаркту мозку в проекції кінцевих гілок лівої середньої мозкової артерії (СМА).

МРТ головного мозку — тромбоз верхнього парасагітального синуса з формуванням венозного кортикального інфаркту тім'яної частки ліворуч (рис. 1).

УЗД матки з придатками 12.03.2018 — ендометрит, 21.03.2018 — без патологічних змін. УЗД гілок дуги аорти та вен нижніх кінцівок — без патологічних змін. УЗД внутрішніх органів 12.03.2018, 25.03.2018 — без патологічних змін. Консультація гінеколога — 33-тя доба після І термінових пологів, ендометрит.

Консультація окуліста — артерії звужені.

Консультація судинного хірурга — тромбоз верхнього парасагітального синуса з інфарктом тім'яної частки поруч.

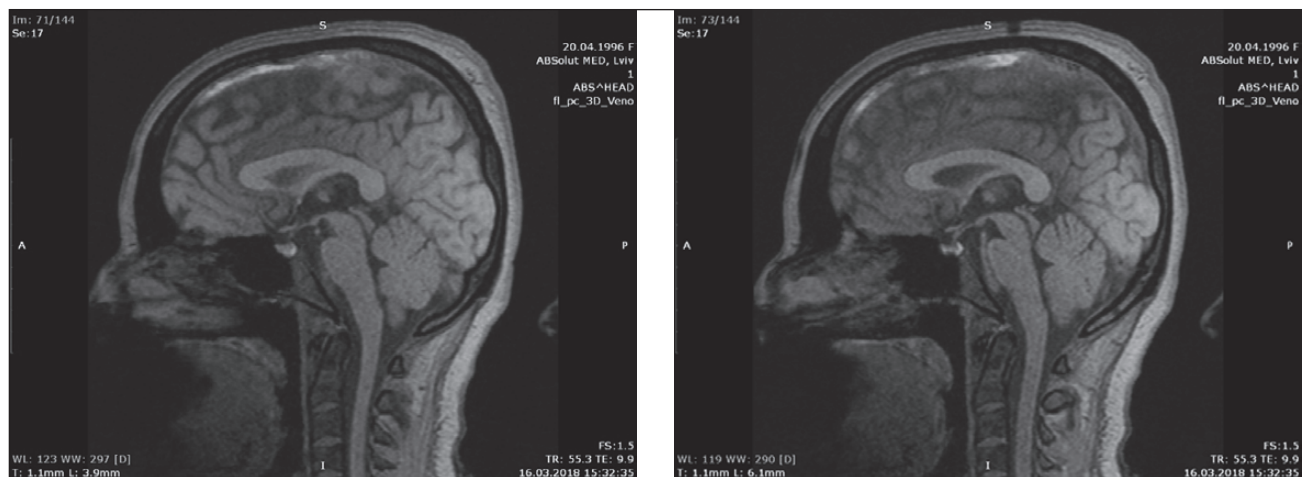


Рисунок 1. МРТ пацієнтки Т. С.

Консультація нейрохірурга — ішемічний інсульт у басейні лівої СМА. Тромбоз верхнього сагітального синуса в передній і середній третині.

Консультувана урологом, кардіологом.

Діагноз: венозний інфаркт головного мозку в тім'яній лівій частці внаслідок тромбозу верхнього сагітального синуса в передній і середній третині з парезом правої руки, моторною афазією, 3 бали за NIHSS, 2 бали за шкалою Ренкіна.

33-тя доба після І термінових пологів. Метроендометрит. Анемія хронічна.

Проведене лікування: тіenam, магнезія, пантекс, метоклопрамід, клексан, допегіт, К, дуфалак, трихопол, інфулган, дібазол, папаверин, ксарелто, ентерожерміна.

Рекомендації: лікування в центральній районній лікарні, лікування й спостереження в терапевта, невролога, гінеколога (вирішення питання про пригнічення лактації (достинекс 1/2 табл. 2 рази на день — 2 дні)), гематолога, ревматолога, судинного хірурга за місцем проживання, гіпохолестеринова дієта, ксарелто 20 мг 1 раз на добу о дев'ятій годині ранку, конт-роль аналізу крові на коагулограму, аналізи крові на тромбофілію, ANA, антифосфоліпідний синдром у динаміці, консультація і повторний огляд гематолога, ревматолога, невропатолога, судинного хірурга, кардіолога після дообстеження, МРТ головного мозку в судинному режимі.

Враховуючи рекомендації щодо лікування, при виникненні інсульту під час вагітності важливо якомога швидше стабілізувати стан жінки. Лікування спрямоване на усунення симптомів і запобігання розвитку небажаних наслідків.

Згідно з рекомендаціями рекомбінантний тканинний активатор плазміногену можна застосовувати, хоча вагітність і післяпологовий період є формальними протипоказаннями до його застосування. На тваринних моделях не виявлено тератогенності цього препарату. В окремих дослідженнях тканинний активатор плазміногену успішно застосовували при вагітності з ризиком ускладнень, сумарним серед популяції невагітних жінок. Зараз тромболізис при вагітності вивчають у дослідженні SITS-FW (Safe Implementation of Treatments in Stroke-Fertile Women

Stroke Thrombolysis Study). Поки не опубліковані його результати, застосування тканинного активатора плазміногену при легкому/помірному гестаційному інсульті має балансуватися відносно потенційних ризиків.

Щодо внутрішньоартеріальних процедур доведено, що механічна тромбектомія ефективна при гострому ішемічному інсульті на фоні оклюзії однієї з проксимальних внутрішньочерепних артерій у каротидному басейні. При виникненні цього стану на фоні вагітності первинна механічна тромбектомія може застосовуватися без попереднього призначення тканинного активатора плазміногену.

Гіпотензивна терапія проводиться для зниження рівня артеріального тиску до допустимих значень, індивідуальних у кожного пацієнта. Важливо не допустити появи внутрішньоутробної гіпоксії, тому що нестача кисню як для матері, так і для плода значно збільшує шанси на несприятливий результат. Важливо стежити за об'ємом рідини, що надходить: гіпергідратація провокує набряк головного мозку і значно розширює зону ураження. На ноги жінці надягають еластичні панчохи для запобігання тромбоемболії легеневої артерії. Проводиться профілактика пролежнів.

Виникнення епілептичних нападів є показанням для введення протисудомних препаратів.

У тому випадку, коли захворювання, що є причиною інсульту, піддається хірургічному лікуванню, показання до нього також враховуються, як і під час відсутності вагітності. При неможливості хірургічного втручання проводиться антикоагулянтна і/або дезагрегантна терапія в разі ішемічного інсульту або вводяться кровоспинні препарати при геморагічному інсульті. Після лікування інсульту на ранньому терміні вагітності й запобігання ризику розвитку повторного інсульту можливі природні пологи. Якщо причина не була усунена, пологи проводяться під анестезією. Інсульт на пізніх термінах вагітності є показанням до кесаревого розтину.

Перед лікарем завжди постає питання щодо вторинної профілактики інсульту, яка включає антитромбоцитарну (у випадку фібриляції передсердь — антикоагу-

лянтну), гіпотензивну й холестерин-знижуючу терапію, під час вагітності й лактації.

Антитромбоцитарна терапія. Є достатньо доказів щодо застосування аспірину, що проходить плацентарний бар'єр без тератогенного впливу в низьких дозах (50–150 мг/добу) протягом 2–3-го триместру й лактаційного періоду. Дані щодо безпечності препарату в першому триместрі обмежені. Ефекти інших анти-тромбоцитарних агентів (дипіридамолу, клопидогрелю) на плід і новонародженого не вивчалися, тому при вагітності їх не слід призначати.

Антикоагулянти. Антагоністи вітаміну К долають плацентарний бар'єр, є тератогенними і тому проти-показані при вагітності, хоча добре переносяться під час лактації. Нові пероральні антикоагулянти прямої дії (DOAC), наприклад дабігатран, ривароксабан, апіксабан, долають плацентарний бар'єр, разом з тим немає даних щодо їх токсичності при вагітності, через це у вагітних жінок їх слід уникати. Альтернативою є низькомолекулярні й нефракціоновані гепарини, оскільки вони не долають плацентарний бар'єр і не секретуються з грудним молоком.

Гіпотензивна терапія. Практично всі класи гіпотензивних агентів долають плацентарний бар'єр. Для лікування гіпертензії при вагітності найбезпечнішими й найефективнішими є лабеталол, ніфедипін і метилдопа. При вагітності протипоказані атенолол, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і прямі інгібітори реніну.

Холестерин-знижуюча терапія. Статинів краще уникати при вагітності й грудному вигодовуванні.

Дуже складне питання — ведення жінки з інсультом у перинатальному періоді.

Немає специфічних даних щодо оптимального розродження жінки з інсультом. Для моніторингу пологів її обов'язково госпіталізують. На шлях розродження вагітної жінки з інсультом (фізіологічний, кесарів розтин) головним чином впливають акушерські показання. Якщо інсульт — наслідок (пре)еклампсії або синдрому HELLP, то індукція пологів має бути якнайшвидшою. Бажано тимчасово відмінити аспірин починаючи з 36-го тижня вагітності або за 1 тиждень перед запланованими пологами. З метою профілактики кровотеч антикоагулянти варто відмінити за 24 год перед пологами і на-ново призначити через 12–24 год. Прийом антагоністів вітаміну К можна почати через 1–3 дні після пологів.

Ведення жінок репродуктивного віку, які мали в анамнезі гестаційний інсульт (рекомендації Американської серцевої асоціації, 2014 р.)

За наявності низького ризику, коли антитромбоцитарна терапія може бути лікуванням вибору за межами вагітності, залежно від клінічної ситуації антикоагулянти або відсутність лікування є оптимальними в першому триместрі, протягом 2–3-го триместру вибором залишається аспірин у дозі 50–150 мг/добу. Для жінок з високим ризиком емболії бажаним є продовження терапії антикоагулянтами, і в таких випадках

варто призначати низькомолекулярні гепарини двічі на день або оптимізовану дозу нефракціонованого гепарину [11].

Рекомендації щодо ведення і лікування тромбозів церебральних синусів і вен (9, 10, 22)

Лікування CVST: низькомолекулярні гепарини призначаються протягом усієї вагітності + низькомолекулярні гепарини чи антагоністи вітаміну К протягом 6 тижнів після пологів, увесь термін лікування — 6 міс. (Class I; Level of Evidence C).

Майбутні вагітності не є протипоказанням. Вагітним жінкам із CVST в анамнезі можна рекомендувати профілактику низькомолекулярними гепаринами під час вагітності і в післяпологовому періоді (Class IIa; Level of Evidence C).

Висновки та рекомендації

1. Мозковий інсульт — тяжке й небезпечне ускладнення при вагітності й пологах. Інсульт при вагітності розвивається нечасто, але значно збільшує материнську й перинатальну смертність.

2. Гострий інсульт — це екстрена медична ситуація. Має бути добре продумана й узгоджена з гінекологами та іншими спеціалістами інтенсивна терапія. Не можна відкладати діагностику й лікування. Бригада спеціалістів повинна регулярно оцінювати очікувані й досягнуті результати і за потреби переглядати свій план.

3. При виникненні скарг неврологічного характеру необхідно проводити всебічне неврологічне обстеження хворої.

4. При підозрі на мозковий інсульт необхідне проведення нейровізуалізації (МРТ).

5. Мозковий інсульт необхідно диференціювати з екламписією, оскільки лікування цих нозологій різняться. Презумпція екламписії затримує діагностику інсульту в 41 % випадків.

6. Основу профілактики інсульту становить застосування антитромботичних препаратів. При вагітності треба враховувати їх вплив на плід і перебіг вагітності.

7. Необхідно вжити заходів для запобігання інсульту в жінок за допомогою індивідуалізованого (пацієнто-центрованого) підходу з координацією можливостей кількох спеціалістів, які включають численні індивідуальні стратегії для досягнення цільових результатів. Вчасна діагностика й правильне лікування вказаної категорії пацієнтів дозволить зменшити ризик виникнення повторного інсульту і дозволить знизити рівень інвалідизації.

8. Профілактика інсульту має бути спрямована на жінок, з акцентом на тих, хто входить до групи ризику. Управління факторами ризику інсульту для жінок є активним процесом протягом усього життя.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко П.О. Інсульт (тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози): посібник для лікаря-практика. Київ: Світ успіху, 2010. 315 с.
2. Sanders B.D., Davis M.G., Holley S.L., Phillippi J.C. Pregnancy-Associated Stroke. *J. Midwifery Womens Health*. 2018. Vol. 63. № 1. P. 23-32. doi: 10.1111/jmwh.12720.
3. 2021 Heart Disease & Stroke Statistical Update Fact Sheet Global Burden of Disease. <https://professional.heart.org>.
4. Черний В.И. Инсульт у беременных, рожениц и родильниц. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017. № 7–8. С. 11–12.
5. Kittner S.J., Stern B.J., Feeser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 11. P. 768-774. doi: 10.1056/NEJM199609123351102.
6. Bushnell C.D. Stroke in Women: Risk and Prevention Throughout the Lifespan. *Neurol. Clin.* 2008. Vol. 26. № 4. P. 1161-1176. doi: 10.1016/j.ncl.2008.05.009.
7. Kac M., Lecko J., Kirsoff-Torres K. et al. Cerebrovascular disease and pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 114-162.
8. Blaauw J., van Pampus M., Van Doormaal J. et al. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. № 6. P. 1345-51. doi: 10.1097/01.AOG.0000218097.22464.b4.
9. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D. Jr et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 4. P. 1158-1192.
10. Einhaupl K., Boussier M.-G., De Bruijn S.F.T.M. et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 553-559. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01398.x.
11. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2160-2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
12. Weibers D.O. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch. Neurol.* 1985. Vol. 42. № 11. P. 1106-1113.
13. Wang N., Shen X., Zhang G. et al. Cerebrovascular disease in pregnancy and puerperium: perspectives from neuroradiologists. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2021. Vol. 11. № 2. P. 838-851. doi: 10.21037/qims-20-830.
14. Bushnell C., Mccullough L. Stroke Prevention in Women: Synopsis of the 2014 American Heart Association/American Stroke Association Guideline. *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 160. № 12. P. 853-857.
15. Elgendy I.Y., Gad M.M., Mahmoud A.N. et al. Acute Stroke During Pregnancy and Puerperium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 75. № 2. P. 180-190.
16. Leffert L.R., Clancy C.R., Bateman B.T. et al. Hypertensive Disorders and Pregnancy-related Stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. № 1. P. 124-131.
17. Maino A., Siegerink B., Algra A. et al. Pregnancy loss and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction. *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 174. № 2. P. 302-309. doi: 10.1111/bjh.14043.
18. Too G., Wen T., Boehme A.K. et al. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 131. № 1. P. 70-78.
19. Ray J.G., Vermeulen M.J., Bharatha A. et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 9. P. 952-961.
20. Ladhani N.N.N., Swartz R.H., Foley N. et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy. *Int. J. Stroke*. 2018. Vol. 13. № 7. P. 743-758. doi: 10.1177/1747493018786617.
21. Wintermark M., Sanelli P.C., Albers G.W. et al. Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. Vol. 34. № 11. P. E117-127.
22. Roeder H.J., Lopez J.R., Miller E.C. Ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy. *Handb. Clin. Neurol.* 2020. 172. 3-31. doi: 10.1016/B978-0-444-64240-0.00001-5. PMID: 32768092; PMCID: PMC7528571.

Отримано/Received 28.02.2023

Рецензовано/Revised 06.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2023

Information about authors

Bozhenko Nataliya, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.natalya.bozhenko@gmail.com; phone: +38 (067) 672 89 91; <https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Nehrych Tetyana, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Negrych Nazar, PhD, Assistant at the Department of Social Medicine, Economics and Public Health Organization, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0642-9038>

Bozhenko Myroslav, PhD, Assistant at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2105-9808>

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.

T.I. Nehrych, N.L. Bozhenko, N.O. Negrych, M.I. Bozhenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Peculiarities of the stroke course in pregnant and postpartum women

Abstract. Background. Cerebrovascular disease associated with pregnancy is a severe complication of pregnancy and postpartum. The etiology and pathological mechanisms of cerebrovascular diseases in women are complex and involve cardiovascular,

endocrine, and immune changes. Maternal mortality due to stroke ranges from 5 to 38 %. Residual neurological deficit is observed in 42–63 % of patients who have experienced a stroke during pregnancy. In many cases, this problem is underesti-

mated by both physicians and patients but significantly affects patients' quality of life. The purpose was to analyze vascular events in pregnant women hospitalized in the neurology department of Lviv Regional Clinical Hospital (LRCH) over one year.

Materials and methods. Analysis of clinical cases in pregnant and postpartum women hospitalized and treated in the neurology department of LRCH. **Results.** We analyzed vascular events in pregnant and postpartum women who were hospitalized in the neurology department of LRCH. During the one-year period, three patients were under our observation: two pregnant and one postpartum woman diagnosed with different variants of ischemic stroke. **Conclusions.** Stroke is a severe and dangerous complication during pregnancy and childbirth. Stroke during pregnancy is

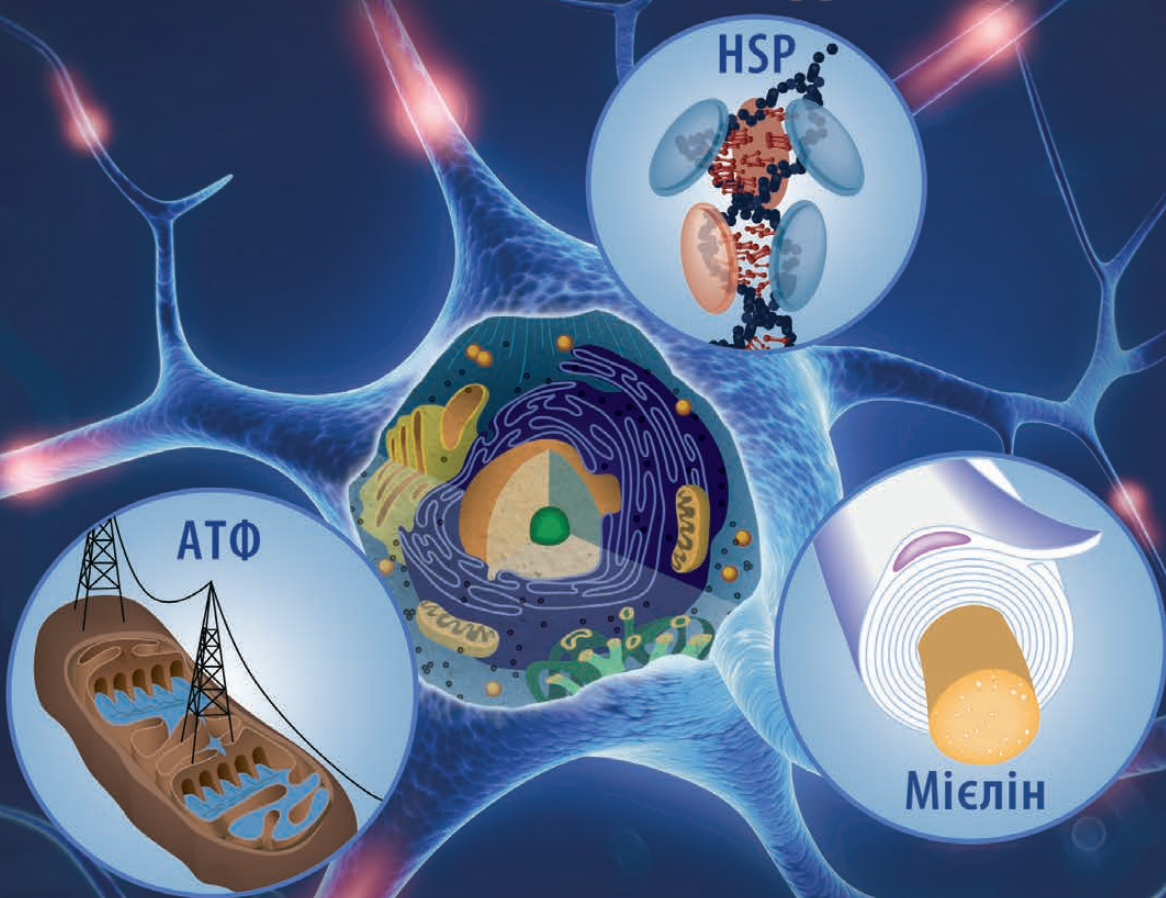
rare but significantly increases maternal and perinatal mortality. Neurovisualization (magnetic resonance imaging) is necessary when suspecting a stroke. Measures need to be taken to prevent stroke in women using an individualized (patient-centered) approach with coordination of the capabilities of multiple specialists, including numerous individual strategies to achieve targeted results. Timely diagnosis and proper treatment of this category of patients will reduce the risk of repeated stroke and reduce the level of disability. Stroke prevention should target women, with an emphasis on those at risk. Managing stroke risk factors in women is an active lifelong process.

Keywords: ischemic stroke; pregnant women; postpartum women; diagnosis; treatment

Для нотаток

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***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. 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 Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковин 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. Ноотропіа, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону 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 нейроциркуляторної 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 слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (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 асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сітківна 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. Додаткові 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 периферично, 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



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018



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 гериатрії** 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