

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ВТОРИННИЙ АНАЛІЗ ДОСЛІДЖЕННЯ CARS

Інсульт продовжує залишатися однією з головних причин смерті й інвалідності в усьому світі: у 2019 році було зареєстровано 12,2 мільйона нових випадків (серед яких 62,4 % — ішемічний інсульт) і 6,55 мільйона смертей [1]. Прогнозується, що до 2040 року інсульт, який є основною проблемою системи охорони здоров'я, утримає свої позиції в списку причин втрачених років життя [2]. У питаннях невідкладної терапії інсульту останніми десятиліттями спостерігається значний прогрес, це привело до значного зниження рівня смертності [3], тоді як прогрес у нейрореабілітації привів до поліпшення результатів після інсульту [4].

Оскільки системи охорони здоров'я в усьому світі прагнуть оптимізувати розподіл ресурсів і поліпшити результати лікування пацієнтів, аналіз економічної ефективності відіграє вирішальну роль у формуванні політичних рішень і рекомендацій щодо клінічної практики [20]. Інтеграція економічних оцінок у процес прийняття рішень може допомогти визначити найбільш ефективне використання обмежених ресурсів охорони здоров'я і сприяти появі нових оптимальних методів лікування.

Церебралізін є перспективним біологічним агентом, який імітує біологічну дію нейротрофічних факторів, сприяючи як нейропротекції, так і нейровідновленню після ішемічного інсульту. Нещодавно його було включено до декількох клінічних настанов [23–25] і особливо рекомендовано як додаткове лікування в помірні тяжких випадках інсульту. Механізм дії Церебралізіну багатограний, включає зменшення запалення, зниження апоптозу, посилення нейрогенезу і підвищення синаптичної пластичності. Кілька клінічних досліджень продемонстрували ефективність і безпеку Церебралізіну як допоміжної терапії до стандартної терапії інсульту з кращими функціональними результатами і меншою частотою побічних ефектів порівняно з плацебо [27, 28]. Церебралізін продемонстрував потенційну користь при інших неврологічних розладах, таких як хвороба Альцгеймера і черепно-мозкові травми.

Наше дослідження має на меті розширити поточні знання з цієї теми, забезпечивши нову оцінку вартості й користності Церебралізіну як додаткового лікування помірного і тяжкого ішемічного інсульту. Проводячи аналіз вартості й ефективності Церебралізіну в умовах стаціонарного лікування в Румунії, це дослідження має на меті надати цінну інформацію для політиків і поставальників медичних послуг щодо задоволення конкретних потреб і вирішення проблеми обмежень. Крім того, вторинний аналіз дослідження CARS дає унікальну можливість оцінити економічну ефективність Церебралізіну, використовуючи реальні дані добре спланованого клінічного дослідження.

Це дослідження має на меті забезпечити комплексну оцінку економічної ефективності Церебралізіну в контексті румунської системи охорони здоров'я, сприяючи розвитку доказової бази його потенційної цінності для поліпшення результатів інсульту й інформування для прийняття рішень у сфері охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використовуючи детерміністичний та імовірнісний підходи, ми провели оцінку вартості й користності для обчислення додаткового коефіцієнта ефективності (ICER) Церебралізіну, спираючись на інформацію, зібрану з багатьох джерел. Детерміновані методи (з використанням фіксованих входних значень) в економічних оцінках включають обчислення рентабельності за допомогою одноточкових оцінок для всіх входних параметрів, таких як витрати, ефективність і користність.

Розрахунок додаткового співвідношення витрат і ефективності додаткової терапії Церебралізином при ішемічному інсульті за допомогою детерміністичного підходу

Підрахувавши описані вище витрати, ми розрахували додаткові коефіцієнти ефективності (ICER) для додаткової терапії Церебралізином порівняно зі стандартним лікуванням ішемічного інсульту в дослідженні CARS: 30 мл на день, розведених у фізіологічному розчині до загального об'єму 100 мл, тривалість лікування — 21 день.

Ми розрахували три значення ICER, по одному для кожної з трьох різних моделей оцінки стану здоров'я, які використовувалися для генерації показників користі для здоров'я, на основі яких були розраховані QALY.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ми порівняли базові характеристики (демографічні дані, тяжкість інсульту, сімейний і медичний анамнез) 193 пацієнтів, для яких ми розрахували показник QALY (кількість років життя з поправкою на якість протягом першого року після інсульту). Вірогідних відмінностей виявлено не було, що дозволило провести релевантне порівняння показників здоров'я між групами Церебралізіну і плацебо.

Показники QALY, розраховані з використанням показників користі, отриманих у результаті перетворення SF-36 у SF-6D, були створені за моделлю оцінки стану здоров'я: стандартний показник (0,698 Церебралізіну проти 0,643 плацебо), порядковий показник (0,704 Церебралізіну проти 0,647 плацебо) і басівські середні значення (0,653 Церебралізіну проти 0,613 плацебо). Середні загальні витрати на одного пацієнта становили 7214 RON (1458 євро) для Церебралізіну і 5197 RON (1050 євро) для плацебо. Це дорівнює середньому приросту різниці у вартості лікування у 2017 RON (408 євро) між пацієнтами, які отримували Церебралізін і стандартне лікування, як зазначено в табл. 1, і середньому приросту QALY між 0,01–0,015, залежно від методики оцінки (табл. 1).

Таблиця 1. Середні значення QALY, отримані з даних CARS SF-36 протягом 90 днів після інсульту за допомогою методики оцінки

	Показники QALY, отримані з CARS		Детермінований ICER (євро)
	Церебралізін	Стандартне лікування	
Показники, отримані при басівській оцінці апостеріорі	0,166	0,156	26,981
Порядкові показники	0,182	0,168	18,788
Стандартні показники	0,186	0,171	20,618

ОБГОВОРЕННЯ

Метою даного дослідження було оцінити економічну ефективність додаткової терапії Церебралізином порівняно зі стандартною терапією при гострому ішемічному інсульті шляхом розрахунку значень ICER для різних сценаріїв витрат з використанням детерміністичних та імовірнісних методів. Припускаючи, що терапія Церебралізином не створює додаткових витрат, пов'язаних з додатковою госпіталізацією, ми дійшли висновку, що препарат є економічно ефективним у 80 % випадків з урахуванням високого порогу готовності платити. Наші висновки узгоджуються з такими в наявній літературі на цю тему, кількість якої є обмеженою [32, 33], надаючи вкрай необхідні додаткові докази економічної ефективності цієї терапії.

Вартість лікування Церебралізином відшкодовується в Румунії у разі гострого стану й у відкритому фармацевтичному контурі за списком В (50 % відшкодування). Це означає, що на сьогодні існує комбінація способів використання і протоколів з огляду на відшкодування 10–50 мл щоденної дози для лікування ішемічного інсульту.

Наші результати вказують на сприятливий профіль економічної ефективності лікування Церебралізином при гострому ішемічному інсульті середнього і тяжкого ступеня на основі парадигми лікування CARS за умов порога економічної ефективності 50 000 євро. Пороги економічної ефективності використовуються для визначення того, чи вважається втручання економічно ефективним порівняно з відповідною альтернативою, такою як стандартна медична допомога.





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_06GSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Amputations nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebrs.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bonstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebralysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebralysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebralysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoemberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebralysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebralysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebralysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J, et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

***Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відзначаються 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, почервоювання шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічна властивість.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейронну і синаптичну 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, яку він має, та його віку. Частіше рекомендується тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дієсне від 18.03.2014. www.cerebralysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізін®

Возв'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 20, № 1, 2024

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

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 20, № 1, 2024

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 20, № 1, 2024

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 *Купрінко Н.В.*

Адреса для звернення:

З питань передлати:

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. 9,53.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-143.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(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

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М. Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Volume 20, № 1, 2024

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Subscription index:: 91338

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

*Specialized reviewed
practical scientific journal*



**Co-founders: Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education, Donetsk National Medical University,
Zaslavsky O. Yu.**

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

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

Advertising and Drug

Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine,
which can publish the results of dissertations on competition of the
scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the
MES of Ukraine dated 26.11.2020 № 1471. Category B.*

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21281-11081 ПП. Issued by State Registration
Service of Ukraine 26.03.2015

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,53.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-143.

Editorial office address:
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel. +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: International Neurological Journal)
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate ДК № 2128 від 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA A

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved..

© Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Марштура В.В., Насонова Т.І.

Аналіз нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 порівняно із пацієнтами без SARS-CoV-2.....6

V.V. Marshtupa, T.I. Nasonova

Analysis of neuropsychological and laboratory parameters in patients with cerebrovascular disease and SARS-CoV-2 compared to those without SARS-CoV-2.....6

Яремчук С.Е., Сабодаш А.Г., Банас В.А.

Діагностична цінність застосування Берлінського опитувальника при лікуванні синдрому хропіння та обструктивного апное сну 13

S.E. Yaremchuk, A.H. Sabadash, V.A. Banas

Diagnostic value of the Berlin questionnaire in the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome 13

Stefan Strilciuc, Constantin Radu, Diana-Aleksandra Grad, Adina Dora Stan, Cristian Vladescu, Anca Dana Buzoianu, Dafin Muresanu

Економічна ефективність застосування Церебролізину після ішемічного інсульту: вторинний аналіз дослідження CARS 18

Stefan Strilciuc, Constantin Radu, Diana-Aleksandra Grad, Adina Dora Stan, Cristian Vladescu, Anca Dana Buzoianu, Dafin Muresanu

Cost-effectiveness of Cerebrolysin after ischemic stroke: secondary analysis of the CARS study 18

Ерошкін О.А., Романуха Д.М.

Малоінвазивні втручання на сонячному сплетенні в пацієнтів зі стійким болем у животі, спричиненим раком підшлункової залози29

O.A. Eroshkin, D.M. Romanukha

Minimally invasive interventions on celiac plexus in patients with persistent abdominal pain caused by pancreatic cancer29

Малиш Т.Ю.

Роль клінічних характеристик Лайм-бореліозу в прогнозуванні когнітивних порушень68

T.Yu. Malysh

The role of clinical characteristics of Lyme borreliosis in predicting cognitive impairment68

Стадник С.М., Радченко О.М.

Особливості добового профілю артеріального тиску та серцевої діяльності в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів.....75

S.M. Stadnik, O.M. Radchenko

Peculiarities of the daily profile of blood pressure and heart activity in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders75

Практикуючому неврологу

<i>Бурчинський С.Г.</i>	
Фармакопрофілактика когнітивних розладів в умовах хронічного стресу: можливості нейропептидної стратегії.....	39
<i>Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І.</i>	
Надання невідкладної допомоги та лікування мозкового інсульту на етапах госпіталізації.....	45
<i>Чистик Т.</i>	
Когнітивні розлади: актуальність проблеми, підходи до моніторингу та лікування.....	51

To Practicing Neurologist

<i>S.H. Burchynskyi</i>	
Pharmacoprophylaxis of cognitive disorders in chronic stress: possibilities of neuropeptide strategy.....	39
<i>I.S. Zozulia, A.O. Volosovets, A.I. Zozulia</i>	
Emergency care and treatment of cerebral stroke at the stages of hospitalisation.....	45
<i>T. Chistyuk</i>	
Cognitive impairment: relevance of the problem, approaches to the monitoring and treatment.....	51

Огляд

<i>Кульматицький А.В., Білобрин М.С., Макаровська М.Б.</i>	
Геморагічна трансформація інфаркту мозку: фактори ризику, діагностика і нові підходи до лікування.....	54
<i>Бурчинський С.Г.</i>	
Анксиолітики в загальномедичній практиці: питання вибору в умовах множинності фармакологічних груп.....	60

Review

<i>A.V. Kulmatytskyi, M.S. Bilobryn, M.B. Makarovska</i>	
Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: risk factors, diagnosis, and new approaches to treatment.....	54
<i>S.H. Burchynskyi</i>	
Anxiolytics in general medical practice: choice issues in the context of multiple pharmacological groups.....	60

УДК 616.831-005.1/.4-036.8-02-06:616.98:578.834

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1039>

Марштупа В.В., Насонова Т.І.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 порівняно із пацієнтами без SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Коронавірус-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2, раніше відомий як 2019-nCoV) є причиною коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19) і вперше був зареєстрований у місті Ухань, Китай. Однак він є заразним для людей і швидко поширюється по всьому світу через тісний контакт між інфікованими людьми або через відносно простий механізм передачі (повітряно-крапельний шлях). Відомо, що коронавірусна хвороба (COVID-19) вражає майже всі системи людського організму. Початкові повідомлення свідчать про те, що гіпертонія може бути фактором ризику сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2, більш тяжкого перебігу COVID-19 і підвищення смертності, пов'язаної з COVID-19. За оцінками, 1–3 % пацієнтів з COVID-19 відчувають транзиторні ішемічні атаки з частотою, подібною до інших інфекцій CoV (SARS-CoV-1 і MERS-CoV). Причина ішемічного інсульту, пов'язаного з COVID-19, невідома, але попередні дослідження припустили, що запальний цитокіновий шторм може викликати гіперкоагуляцію та пошкодження ендотелію. Ми бачимо, що COVID-19 тісно пов'язаний з неврологічними ускладненнями, оскільки існують потенційні фактори, які можуть їх викликати. **Матеріали та методи.** Проаналізовано цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в 111 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 (71), а також без SARS-CoV-2 в анамнезі (40). Предметом дослідження були нейропсихологічні і лабораторні показники. Застосовані такі методи: психометричні — шкала тривоги Бека (BAI), шкала депресії Гамільтона (HDRS), шкала оцінки рівня втоми (FAS); нейропсихологічні — коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCa), шкала «Батарея лобної дисфункції» (FAB); клінічні — неврологічний статус; ПЛР-тест на виявлення РНК вірусу COVID-19; статистичні. **Результати.** У пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою й ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і COVID-19 спостерігалися підвищені ШОЕ, лейкоцити, сегментоядерні нейтрофілі, поді як підвищення СРБ відмічалось у всіх пацієнтів із ЦВЗ і COVID-19 із значнішими показниками у підгрупі пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт. У всіх підгрупах з COVID-19 виявились підвищені значення D-димеру і фібриногену із більшими цифрами у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту. Також у цій підгрупі показник прокальцитоніну перевищував норму, що вказує на тяжкість перебігу COVID-19 із приєднанням коінфекції. Дані нейропсихологічних тестів у пацієнтів з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2 виявили зниження балів за шкалою MoCa, що вказує на легкі когнітивні зміни у цих пацієнтів. Рівень тривоги при гіпертонічній хворобі з частими кризами й ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом був вище від референтних значень, із незначним переважанням у пацієнтів, що не хворіли на COVID-19. Отже, як лабораторні, так і нейропсихологічні показники відрізнялися у трьох підгрупах залежно від ЦВЗ, а також наявності і відсутності SARS-CoV-2, що дає змогу розробити доцільніші методи діагностики з метою прогнозування перебігу і результату COVID-19. **Ключові слова:** цереброваскулярне захворювання; SARS-CoV-2; когнітивні функції; лабораторні маркери

Вступ

Коронавірус-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2, раніше 2019-nCoV) — це одноланцюговий геномний РНК-вірус з оболонкою (+ssRNA), який є причиною коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19) [1]. SARS-CoV-2, вперше зареєстрований у китайському місті Ухань, є заразним для людей і швидко поширився по всьому світу через тісне спілкування людей або доволі нескладний механізм передачі (повітряно-крапельний) від інфікованих людей.

Відомо, що COVID-19 впливає майже на всі системи людського організму. Ранні повідомлення свідчать про те, що гіпертонія може бути фактором ризику сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2, більш тяжкого перебігу COVID-19 і збільшення смертності, пов'язаної з COVID-19 [2, 3]. Зв'язок між COVID-19 і гіпертензією не виглядає дивним і не обов'язково означає причинно-наслідковий зв'язок через значну поширеність високого артеріального тиску у всьому світі, на що страждає 25 % дорослого населення, з піком поширеності > 60 % серед літнього населення [4]. Таким чином, артеріальна гіпертензія частіше виникає у людей похилого віку та суб'єктів з іншими супутніми захворюваннями, які належать до категорій з підвищеним ризиком гіршого результату COVID-19. Також вважалося, що ймовірне підвищення рівня ангіотензинперетворюючого ферменту 2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою під час лікування блокаторами ренін-ангіотензинової системи може потенційно сприяти підвищенню ризику інфекцій SARS-CoV-2 і прогресуючому перебігу COVID-19 [5, 6]. Однак кілька клінічних повідомлень не підтверджують уявлення про шкідливу роль блокаторів ренін-ангіотензинової системи в COVID-19, тому дане питання залишається відкритим і дискутабельним.

При аналізі літератури за чотири роки повідомляється про неврологічні прояви COVID-19, як негайні, так і відстрочені, зокрема це транзиторна ішемічна атака, яка, за оцінками, виникає в 1–3 % пацієнтів з COVID-19 із частотою, подібною до інших інфекцій CoV (SARS-CoV-1 та MERS-CoV) [7]. У ранньому дослідженні в Ухані, Китай, 2,3 % із 214 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, перенесли ішемічний інсульт [8].

Хоча патогенез ішемічного інсульту, пов'язаного з COVID-19, неясний, попередні дослідження висунули гіпотезу про те, що запальні цитокинові шторми можуть бути тригером гіперкоагуляції або пошкодження ендотелію [9]. Водночас кілька досліджень описали різні механізми, за допомогою яких SARS-CoV-2 може викликати інші неврологічні порушення. Багато з цих механізмів зосереджені на ангіотензинперетворюючому ферменті 2, місці зв'язування SARS-CoV-2, і його функції як тригера для серії реакцій, що призводять до вазоконстрикції, гіпертензії або дисбалансу тромбозу. Інші дослідження показали, що потенційними причинами інсульту є імуніопосередковані механізми та надмірна експресія цитокинів, стан гіперкоагуляції і тромбоемболія [10, 11].

Можна помітити, що COVID-19 тісно пов'язаний із неврологічними ускладненнями, оскільки має потенційні фактори, що до них призводять. Патобіологія SARS-CoV-2 і пов'язані з нею наслідки залишаються недостатньо вивченими. У цій статті ми розглянемо обґрунтування використання когнітивних і нейропсихологічних тестів, а також біомаркерів крові для поліпшення розуміння перебігу цереброваскулярного захворювання (ЦВЗ) у пацієнтів з COVID-19, що необхідно для впровадження їх використання у клінічну практику, а це, у свою чергу, призведе до поліпшення лікування пацієнтів і результатів, які можуть бути отримані.

Матеріали та методи

Нами у рамках наукового дослідження «Клініко-лабораторні, морфологічні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2» було обстежено 180 осіб, серед яких 111 пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням (71 — з COVID-19 в анамнезі, 40 — без COVID-19), 39 пацієнтів без ЦВЗ, але з COVID-19, а також 30 здорових добровольців.

У цій статті ми вирішили висвітлити аналіз отриманих даних щодо пацієнтів із ЦВЗ (транзиторна ішемічна атака (ТІА), гіпертонічна хвороба (ГХ) із частими кризами, ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів)), які скринингові ретроспективним аналізом медичної картки амбулаторного хворого. SARS-CoV-2 встановлений при госпіталізації на основі полімеразної ланцюгової реакції на виявлення РНК вірусу COVID-19. Вік пацієнтів коливався від 52 до 66 років (середній показник становив $60,70 \pm 6,518$), 59 з них були жінки і 52 — чоловіки. Усі пацієнти були розподілені на дві групи з трьома підгрупами відповідно: до першої групи увійшов 71 пацієнт із ЦВЗ і COVID-19 в анамнезі, до другої — 40 пацієнтів із ЦВЗ без COVID-19. Підгрупи розподілились відповідно до цереброваскулярної патології: ГХ з частими кризами (підгрупа 1) — 21/13 пацієнтів, ТІА (підгрупа 2) — 20/13 пацієнтів, ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (підгрупа 3) — 30/14 пацієнтів у кожній з груп.

Для діагностики когнітивних функцій використано коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [12]. За MoCa 26 балів і вище вважалися нормою. Лобна виконавча функція оцінювалась за допомогою тесту «Батарея лобної дисфункції» (Frontal Assessment Battery, FAB) [13]. За FAB 16–18 балів відповідали нормальній лобній функції.

Нейропсихологічний стан оцінювався шкалою тривоги Бека (Beck's Anxiety Inventory, BAI) [14], шкалою депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) [15], шкалою оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale, FAS) [16]. За шкалою тривоги Бека 0–5 балів вважалися нормою, 6 і більше — тривогою різних ступенів. За шкалою депресії Гамільтона 0–7

балів відповідали нормі, 8 і більше — депресивному розладу різного ступеня тяжкості. Відповідно до шкали оцінки рівня втоми 22 бали і більше вказували на наявність втоми.

Для всіх пацієнтів було визначено показники загального аналізу крові (лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)), фібриноген, С-реактивний білок (СРБ), D-димер, протромбіновий індекс (ПТІ), прокальцитонін (ПКт). Референтні значення лейкоцитів відповідали 4,0–9,0 г/л, лімфоцитів — 19–37 %, тромбоцитів — 180–320 г/л, паличкоядерних нейтрофілів — 1–6 %, сегментоядерних нейтрофілів — 42–72 %, ШОЕ: чоловіки — 1–10 мм/год, жінки — 2–15 мм/год (згідно з формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001); D-димеру — 0–0,5 мкг/мл, ПТІ — 85–110 %, фібриногену — 2,0–4,0 г/л, ПКт — $\leq 0,1$ нг/мл (згідно з формою 237/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001); СРБ — 0–5 мг/л (згідно з формою 243/о, затвердженою МОЗ України від 06.2001).

Статистичний аналіз передбачав використання дискриптивного й однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика (витяг з протоколу засідання № 15 від 21 грудня 2020 р.) та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Результати та обговорення

Аналізуючи середні значення показників крові у пацієнтів трьох груп із ЦВЗ, можна відмітити, що деякі з них виходять за межі норми (табл. 1).

За даними табл. 1, у пацієнтів, що страждають на гіпертонічну хворобу із частими кризами, виявлено високі значення ШОЕ ($M = 31,20$, $SD = 16,33$), сегментоядерних нейтрофілів ($M = 73,11$, $SD = 12,62$), D-димеру ($M = 0,72$, $SD = 0,71$), фібриногену ($M = 5,71$, $SD = 1,99$), СРБ ($M = 81,79$, $SD = 72,66$). Значення лейкоцитів ($M = 6,92$, $SD = 3,63$), тромбоцитів ($M = 211,64$, $SD = 59,19$), паличкоядерних нейтрофілів ($M = 2,64$, $SD = 2,21$), ПТІ ($M = 89,21$, $SD = 11,36$), ПКт ($M = 0,02$, $SD = 0,04$) відповідали нормі. Показники лімфоцитів ($M = 18,11$, $SD = 11,69$) знаходились у діапазоні нижче від норми.

У пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою в анамнезі виявлено високі значення ШОЕ ($M = 33,00$, $SD = 14,23$), лейкоцитів ($M = 11,31$, $SD = 17,93$), сегментоядерних нейтрофілів ($M = 78,60$, $SD = 7,88$), D-димеру ($M = 0,76$, $SD = 0,77$), фібриногену ($M = 6,03$, $SD = 1,69$), С-реактивного білка ($M = 106,67$, $SD = 78,97$). Показники тромбоцитів ($M = 249,75$, $SD = 75,23$), паличкоядерних нейтрофілів ($M = 2,27$, $SD = 1,84$), ПТІ ($M = 88,12$, $SD = 11,54$), ПКт ($M = 0,03$, $SD = 0,65$) відповідали нормативним значенням. Значення лімфоцитів ($M = 13,75$, $SD = 5,87$) — нижче від норми.

Серед пацієнтів з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом значення ШОЕ ($M = 27,81$, $SD = 17,27$), сегментоядерних нейтрофілів ($M = 75,47$, $SD = 12,08$), D-димеру ($M = 0,98$, $SD = 1,05$), фібриногену ($M = 7,15$, $SD = 10,77$), СРБ ($M = 104,40$, $SD = 69,39$) виявилися підвищеними. Водночас показник лімфоцитів ($M = 16,40$, $SD = 10,68$) був нижче від норми. Нормативним значенням відповідали лейкоцити ($M = 8,34$, $SD = 7,38$), тромбоцити ($M = 228,56$, $SD = 61,76$), паличкоядерні нейтрофіли ($M = 2,52$, $SD = 2,07$), ПТІ ($M = 86,66$, $SD = 10,41$), ПКт ($M = 0,02$, $SD = 0,05$).

Таблиця 1. Середні значення показників крові у пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі

Показники крові	Групи пацієнтів		
	Гіпертонічна хвороба із частими кризами N = 34	Транзиторна ішемічна атака N = 33	Ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом N = 44
ШОЕ	31,20 ± 16,33	33,00 ± 14,23	27,81 ± 17,27
Лейкоцити	6,92 ± 3,63	11,31 ± 17,93	8,34 ± 7,38
Тромбоцити	211,64 ± 59,19	249,75 ± 75,23	228,56 ± 61,76
Лімфоцити	18,11 ± 11,69	13,75 ± 5,87	16,40 ± 10,68
Паличкоядерні нейтрофіли	2,64 ± 2,21	2,27 ± 1,84	2,52 ± 2,07
Сегментоядерні нейтрофіли	73,11 ± 12,62	78,60 ± 7,88	75,47 ± 12,08
D-димер	0,72 ± 0,71	0,76 ± 0,77	0,98 ± 1,05
ПТІ	89,21 ± 11,36	88,12 ± 11,54	86,66 ± 10,41
Фібриноген	5,71 ± 1,99	6,03 ± 1,69	7,15 ± 10,77
СРБ	81,79 ± 72,66	106,67 ± 78,97	104,40 ± 69,39
ПКт	0,02 ± 0,04	0,03 ± 0,65	0,02 ± 0,05

Отже, з наведених даних випливає, що у всіх трьох групах пацієнтів підвищені показники вказують на виражений запальний процес (ШОЕ, СРБ, сегментоядерні нейтрофіли) з активацією згортальної системи крові (фібриноген, D-димер) і надмірним збудженням імунної системи, що призводить до зниження кількості лімфоцитів.

Також нами було проаналізовано показники нейропсихологічних функцій у пацієнтів всіх трьох груп (табл. 2).

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із гіпертонічною хворобою із частими кризами

переважають нормативні значення за шкалою MMSE (M = 29,17, SD = 1,35), MoCa (M = 27,23, SD = 2,10), FAB (M = 15,79, SD = 1,22), втоми (M = 18,67, SD = 2,25), депресії (M = 5,26, SD = 4,28) та легкий рівень тривоги (M = 8,00, SD = 5,50).

У пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою показники шкал MMSE (M = 29,24, SD = 1,37), MoCa (M = 27,27, SD = 2,30), FAB (M = 17,25, SD = 1,14), втоми (M = 17,69, SD = 2,59) і депресії (M = 4,48, SD = 3,20) знаходилися у референтних межах. Показник тривоги (M = 5,70, SD = 4,19) дещо перевищував норму.

Таблиця 2. Середні значення нейропсихологічних показників пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі

Показники психічних та когнітивних функцій	Групи пацієнтів		
	Гіпертонічна хвороба із частими кризами N = 34	Транзиторна ішемічна атака N = 33	Ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом N = 44
MMSE	29,17 ± 1,35	29,24 ± 1,37	29,04 ± 1,34
MoCa	27,23 ± 2,10	27,27 ± 2,30	26,77 ± 2,18
FAB	17,29 ± 1,22	17,25 ± 1,14	17,43 ± 1,40
FAS	18,67 ± 2,25	17,69 ± 2,59	17,63 ± 2,09
BAI	8,00 ± 5,50	5,70 ± 4,19	7,34 ± 3,57
HDRS	5,26 ± 4,28	4,48 ± 3,20	5,02 ± 2,76

Таблиця 3. Відмінності у показниках крові пацієнтів із SARS-CoV-2 та без SARS-CoV-2 у трьох підгрупах (M ± SD)

Показники крові	Гіпертонічна хвороба із частими кризами (підгрупа 1)		Транзиторна ішемічна атака (підгрупа 2)		Ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (підгрупа 3)	
	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2
ШОЕ	31,76 ± 17,78	10,11 ± 4,24	36,30 ± 15,11	7,92 ± 2,54	27,20 ± 18,44	9,14 ± 5,03
Лейкоцити	7,04 ± 3,84	6,74 ± 3,43	14,53 ± 22,54	6,36 ± 3,11	9,38 ± 8,63	6,12 ± 2,57
Тромбоцити	208,86 ± 62,73	216,15 ± 55,16	268,55 ± 82,81	220,85 ± 52,35	228,17 ± 59,12	229,43 ± 69,41
Лімфоцити	21,00 ± 12,70	19,26 ± 7,35	14,65 ± 6,68	22,38 ± 4,53	16,50 ± 9,03	26,21 ± 14,68
Паличко-ядерні нейтрофіли	2,95 ± 2,46	2,15 ± 1,72	2,10 ± 2,13	2,54 ± 1,33	2,63 ± 2,34	2,29 ± 1,38
Сегментоядерні нейтрофіли	68,90 ± 12,95	59,92 ± 8,84	77,20 ± 8,91	60,77 ± 9,61	74,83 ± 10,96	46,86 ± 4,58
D-димер	0,73 ± 0,67	0,42 ± 0,61	0,77 ± 0,89	0,36 ± 0,18	0,90 ± 1,01	0,15 ± 0,06
ПТІ	91,90 ± 12,88	84,85 ± 6,76	88,65 ± 12,26	87,31 ± 10,77	83,77 ± 10,35	92,86 ± 7,67
Фібриноген	5,73 ± 2,08	3,82 ± 1,44	6,27 ± 1,84	2,66 ± 1,22	7,97 ± 13,68	3,36 ± 1,14
СРБ	20,02 ± 6,47	4,23 ± 1,76	98,30 ± 82,31	3,54 ± 0,88	103,93 ± 68,61	3,43 ± 1,25
ПкТ	0,02 ± 0,03	0,04 ± 0,06	0,03 ± 0,05	0,03 ± 0,04	0,12 ± 0,16	0,02 ± 0,03

Таблиця 4. Середні значення нейропсихологічних функцій у пацієнтів із SARS-CoV-2 та без SARS-CoV-2 за цереброваскулярним захворюванням ($M \pm SD$)

Показники нейропсихологічних функцій	Групи пацієнтів					
	Гіпертонічна хвороба із частими кризами N = 34		Транзиторна ішемічна атака N = 33		Ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом N = 44	
	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Без SARS-CoV-2
MMSE	29,57 ± 0,98	28,54 ± 1,66	29,80 ± 0,89	28,38 ± 1,56	29,50 ± 0,90	28,07 ± 1,64
MoCa	28,10 ± 1,95	27,85 ± 1,57	28,50 ± 1,50	27,38 ± 2,06	25,40 ± 1,75	26,43 ± 2,4
FAB	17,19 ± 1,12	16,15 ± 1,14	17,35 ± 0,88	17,85 ± 0,90	16,83 ± 1,34	17,57 ± 1,1
FAS	17,76 ± 4,58	20,15 ± 3,31	16,70 ± 5,32	19,23 ± 2,68	16,57 ± 3,66	19,93 ± 4,1
BAI	7,86 ± 6,76	8,23 ± 2,65	4,25 ± 4,96	4,92 ± 2,47	6,67 ± 3,66	8,79 ± 3,02
HDRS	4,67 ± 4,90	6,23 ± 2,98	3,20 ± 2,95	6,46 ± 2,57	4,27 ± 2,66	6,64 ± 2,312

У групі пацієнтів з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом виявлено нормативні значення за шкалами MMSE ($M = 29,04$, $SD = 1,34$), FAB ($M = 17,43$, $SD = 1,40$), втоми ($M = 17,63$, $SD = 2,09$) і депресії ($M = 5,02$, $SD = 2,76$). Показник MoCa ($M = 26,77$, $SD = 2,18$) займав пограничну нішу. Також визначався легкий рівень тривоги ($M = 7,34$, $SD = 3,57$).

Отже, аналізуючи отримані дані загалом, очевидно, що лише у групі пацієнтів з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом показник MoCa варіював у межах пограничних значень. Тривога була наявна у всіх трьох групах.

У ході багатofакторного дисперсійного аналізу виявлено середні значення показників крові пацієнтів із SARS-CoV-2 порівняно із пацієнтами без SARS-CoV-2 щодо цереброваскулярного захворювання (табл. 3).

За даними табл. 3, показник ШОЕ у групах пацієнтів із SARS-CoV-2 знаходиться вище норми, тоді як у пацієнтів без SARS-CoV-2 ШОЕ в межах норми. Показники лейкоцитів перевищують норму у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою та ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2. Тромбоцити в усіх пацієнтів у межах норми. Лімфоцити знижені у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою та ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2. Паличкоядерні нейтрофіли знаходяться у межах норми у всіх групах пацієнтів. Сегментоядерні нейтрофіли перевищують норму у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою та з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2.

Показники згортальної системи крові також вийшли за рамки норми. D-димер і фібриноген переви-

щують нормативні значення у всіх трьох групах пацієнтів із SARS-CoV-2. Протромбіновий індекс знаходиться у референтних межах.

C-реактивний білок також перевищує нормативні значення у всіх групах пацієнтів із SARS-CoV-2 в анамнезі.

Прокальцитонін в усіх пацієнтів знаходиться у межах норми, лише в групі з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2 він перевищує нормативний поріг.

Згідно з отриманими даними, у всіх підгрупах пацієнтів із ЦВЗ і SARS-CoV-2 спостерігали підвищення ШОЕ, D-димеру, фібриногену і СРБ, із значними цифрами у третій підгрупі. Лейкоцити, лімфоцити і сегментоядерні нейтрофіли виходили за межі норми лише у другій і третій підгрупах пацієнтів із SARS-CoV-2.

Нами також проаналізовано середні значення нейропсихологічних функцій у пацієнтів із SARS-CoV-2 та без нього за досліджуваними цереброваскулярними захворюваннями (табл. 4).

Отримані дані свідчать про те, що показник шкали MoCa, за винятком групи пацієнтів з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом, де він був дещо знижений, знаходився у референтних межах. Встановлено, що усі пацієнти мали нормативні значення за шкалами MMSE, FAB, втоми і депресії. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою із частими кризами, а також з ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом бал за шкалою тривоги перевищував норму за наявності SARS-CoV-2 та без нього.

Висновки

Аналізуючи отримані дані, ми дійшли висновку, що у пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і COVID-19 спостеріга-

лися підвищення запальних показників крові (ШОЕ, лейкоцити, сегментоядерні нейтрофіли), а також підвищення СРБ у всіх пацієнтів із ЦВЗ і SARS-CoV-2 із вищими показниками у підгрупі осіб, які перенесли ішемічний інсульт, що вказує на вираженіший запальний процес при цій неврологічній патології.

Знижений показник лімфоцитів у пацієнтів із ПІА та ішемічним інсультом із мінімальним неврологічним дефіцитом і SARS-CoV-2 є опосередкованою ознакою запального цитокинового шторму, який є ключовим фактором у прогнозі тяжкості і результату COVID-19.

Також у всіх підгрупах із SARS-CoV-2 виявились підвищені значення D-димеру і фібриногену із більшими цифрами у пацієнтів після ішемічного інсульту, що є ознакою значної активації коагулятивної функції і прямо корелює із вираженістю запальних змін, тяжкістю перебігу і прогнозом.

У підгрупі пацієнтів з ішемічним інсультом із SARS-CoV-2 показник прокальцитоніну перевищував норму, що вказує на тяжкість перебігу COVID-19 із приєднанням коінфекції.

При аналізі даних нейропсихологічних тестів у пацієнтів з ішемічними інсультом і SARS-CoV-2 було виявлено зниження бала за шкалою MoCa, що вказує на легкі когнітивні зміни у цих пацієнтів.

Рівень тривоги у пацієнтів із ГХ із частими кризами й ішемічним інсультом був вище від референтних значень, із незначним переважанням у тих, що не хворіли на COVID-19, що може бути ознакою надмірної пильності у пацієнтів, які намагались запобігти інфікуванню, породжуючи надмірну тривогу.

Отже, як лабораторні, так і нейропсихологічні показники відрізнялися у всіх пацієнтів із COVID-19 залежно від ЦВЗ, а також від наявності та відсутності SARS-CoV-2, що дає змогу розробити доцільніші методи діагностики з метою прогнозування перебігу і результату COVID-19.

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

Інформація про фінансування. Джерело фінансування — власні кошти.

Внесок авторів. Маршутна В.В. — дослідження, ресурси, курація даних; Насонова Т.І. — концептуалізація, методологія.

Список літератури

1. Meral Yüce, Elif Filiztekin, Korin Gasia Özkaya. COVID-19 diagnosis — A review of current method. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15. 172. 112752. Published online 2020 Oct 24. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752.
2. Iaccarino G., Grassi G., Borghi C., Ferri C., Salvetti M., Volpe M., SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension.* 2020. 76. 366-372. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
3. Mancusi C., Grassi G., Borghi C., Carugo S., Fallo F., Ferri C., et al., SARS-RAS Investigators. Determinants of healing among

patients with coronavirus disease 2019: the results of the SARS-RAS study of the Italian Society of hypertension. *J. Hypertens.* 2021. 39. 376-80. doi: 10.1097/HJH.0000000000002666.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021. 398(10304). 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

5. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116. 1688-1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.

6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. 181. 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

7. Niazkar H.R., Zibae B., Nasimi A., Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: A review article. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1667-71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3.

8. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77(6). doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

9. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71(15). 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

10. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

11. Fraga-Silva R.A., Da Silva D.G., Montecucco F., Mach F., Stergiopoulos N., da Silva R.F., Santos R.A.S. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thromb. Haemost.* 2012. 108(6). 1089-1096. doi: 10.1160/TH12-06-0396.

12. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА). [Internet] [cited 2023 May 15]. Available from: https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf.

13. Батарея лобної дисфункції (FAB). [Internet]. [cited 2015]. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/10678/1/%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0.pdf>.

14. Шкала тривоги Бека. [Internet] [cited 2023 May 15]. Available from: <https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала-Тривоги-Бека.pdf>.

15. Шкала депресії Гамільтона. [Internet] [cited 2023 May 15]. Available from: <https://medical-club.net/uk/shkaly-popsihatrii/#pscl6>.

16. Шкала оцінки рівня втоми: Fatigue Assessment Scale (FAS). [Internet]. Available from: https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743_FAS_Ukrainian.pdf.

Отримано/Received 07.01.2024

Рецензовано/Revised 16.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2024 ■

Information about authors

V.V. Marshchupa, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docvita2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4713-0841>
T.I. Nasonova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tnasonova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5632-2127>

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.

Information about funding. The source of financing is own funds.

Authors' contribution. V.V. Marshchupa — research, resources, data curation; T.I. Nasonova — conceptualization, methodology.

V.V. Marshchupa, T.I. Nasonova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of neuropsychological and laboratory parameters in patients with cerebrovascular disease and SARS-CoV-2 compared to those without SARS-CoV-2

Abstract. Background. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, formerly known as 2019-nCoV) is the cause of coronavirus disease 2019 (COVID-19), and was first reported in Wuhan, China. However, it is also contagious to humans and spreads rapidly around the world through close contact between infected people or through a relatively simple transmission mechanism (airborne transmission). COVID-19 is known to affect almost all systems of the human body. Initial reports suggest that hypertension may be a risk factor for susceptibility to SARS-CoV-2 infection, a more severe course of COVID-19, and increased mortality associated with COVID-19. It is estimated that 1–3 % of COVID-19 patients experience transient ischemic attacks with a frequency similar to other coronavirus infections (SARS-CoV-1 and MERS-CoV). The cause of ischemic stroke associated with COVID-19 is unknown, but previous studies have suggested that an inflammatory cytokine storm may cause hypercoagulation and endothelial damage. We see that COVID-19 is closely related to neurological complications because there are potential factors that can cause them. **Materials and methods.** Cerebrovascular diseases were analyzed in 111 patients infected with SARS-CoV-2 (n = 71) and those without a history of SARS-CoV-2 (n = 40). The subject of the study was neuropsychological and laboratory indicators. The following methods were used: psychometric — Beck Anxiety Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, Fatigue Assessment Scale; neuropsychological — Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Frontal Assessment Battery;

clinical — neurological status; polymerase chain reaction to detect COVID-19 RNA; statistical methods. **Results.** In patients who suffered transient ischemic attack and ischemic stroke with a minimal neurological deficit and COVID-19, there were elevations in the erythrocyte sedimentation rate, leukocytes, segmented neutrophils, while an increase in C-reactive protein was noted in all participants with cerebrovascular disease and COVID-19, with more significant levels among those with ischemic stroke. All subgroups with COVID-19 showed an increase in D-dimer and fibrinogen with higher content in patients after ischemic stroke. Also in this subgroup, the procalcitonin index exceeded the norm, which indicates the severity of the course of COVID-19 with the addition of coinfection. Data of neuropsychological tests in patients with ischemic stroke with a minimal neurological deficit with SARS-CoV-2 revealed a decrease in the Montreal Cognitive Assessment score, indicating mild cognitive changes in these patients. The level of anxiety in patients with hypertension with frequent crises and ischemic stroke with a minimal neurological deficit was above the reference values, with a slight predominance in patients who did not have COVID-19. It follows that both laboratory and neuropsychological parameters differed in three subgroups depending on cerebrovascular disease, as well as the presence and absence of SARS-CoV-2, which makes it possible to develop more appropriate diagnostic methods in order to predict the course and outcome of COVID-19. **Keywords:** cerebrovascular disease; SARS-CoV-2; cognitive functions; laboratory markers

УДК 616.24-008.444

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1040>

Яремчук С.Е., Сабодаш А.Г., Банас В.А.

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна

Діагностична цінність застосування Берлінського опитувальника при лікуванні синдрому хропіння та обструктивного апное сну

Резюме. Хропіння та синдром обструктивного апное сну (СОАС) є патологіями, що значно поширені. Порушення сну призводять до денної сонливості, порушення концентрації уваги та інших когнітивних порушень. Усе це може призвести до летальних наслідків. На жаль, виявляються лише тільки 20 % пацієнтів, які страждають на цю патологію. Як правило, хворі не знають про наявність у них СОАС, з одного боку, а з іншого боку, не знають, до якого фахівця необхідно звернутися за допомогою. З огляду на той факт, що порушення прохідності верхніх дихальних шляхів є однією з основних причин СОАС, переважна кількість хворих повинні проходити лікування в отоларинголога. Ця робота присвячена поліпшенню встановлення діагнозу хропіння та синдрому обструктивного апное сну в скринінгових дослідженнях. Скринінгова діагностика хропіння та СОАС за допомогою Берлінського анкетного опитувальника в результаті цього дослідження дозволила виявити на 60 % більше пацієнтів, які страждають від хропіння та СОАС, ніж при самозверненні хворих. Використання Берлінського анкетного опитувальника у всіх хворих, які звертаються за допомогою до лікаря, дозволить виявити приховану патологію і в подальшому провести більш повну діагностику хропіння та апное сну, а також призначити відповідне лікування.

Ключові слова: хропіння; обструктивний синдром апное сну; Берлінський анкетний опитувальник

Вступ

Хропіння — це звуковий феномен, що виникає внаслідок вібрації м'яких тканин глотки при проходженні струменя повітря через звужені дихальні шляхи. Кожна п'ята людина після 30 років постійно хропе уві сні. У 30–35-річному віці хропуть 20 % чоловіків та 5 % жінок, а у віці 60 років — 60 та 40 % відповідно [1–3].

Приблизно кожен п'ятий пацієнт, який хропе уві сні, страждає на синдром обструктивного апное сну (СОАС). СОАС протягом останніх десятиліть привертає пильну увагу широкого кола дослідників. Зростаючий інтерес клініцистів до цього синдрому пояснюється його значною поширеністю, патологічним впливом на серцево-судинну та центральну нервову систему.

Як правило, хворі не знають про наявність у них СОАС, з одного боку, а з іншого боку, не знають, до якого фахівця необхідно звернутися за допомогою. З огляду на той факт, що порушення прохідності верхніх дихальних шляхів є однією з основних причин СОАС, переважна кількість хворих має проходити лікування в отоларинголога.

За даними літератури, на СОАС з явними клінічними проявами страждає від 10 до 15 % населення, а кількість субклінічних форм значно більша. У більшості випадків СОАС розвивається у чоловіків, у жінок він спостерігається переважно в постменопаузальному періоді [4–6].

Встановлено, що в основі СОАС лежить порушення регуляції дихання під час сну, що викликає комплекс

різноманітних та складних нейрофізіологічних і кардіоваскулярних симптомів. Гіпоксемія, що розвивається під час апное, викликає пульмональну і системну вазоконстрикцію, уповільнення ритму серця і підвищення ектопічної шлуночкової активності, що призводить іноді до раптової смерті уві сні. Часті пробудження, якими закінчуються апное, ведуть до змін архітектури сну та його фрагментації, що зумовлює наявність денної сонливості, особистісних та інтелектуальних змін у цих хворих [7].

За літературними даними, помірно-тяжка форма СОАС може супроводжуватись значними когнітивними порушеннями. Аналіз зображень мозку, виконаний з використанням різних методик, виявив наявність пошкодження тканин у ділянках, залучених до кількох когнітивних сфер. Біла речовина мозку у пацієнтів із СОАС уражена значною мірою; зміни включають аксоми, що пов'язують основні структури лімбічної системи, лобову, скроневу та тім'яну кору, а також проєкції до мозочка і від нього.

Такі пошкодження, як виявилось, не залежать від відмінностей щодо віку, статі, вживанні тютюну та супутніх серцево-судинних захворювань. Таким чином, наявність СОАС може розглядатися як фактор, що прискорює процес старіння мозку шляхом підвищення сприйнятливості певних мозкових структур до клінічних та патологічних проявів [8, 9].

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті у вивченні етіології, патогенезу та лікуванні цієї патології, залишається багато невирішених проблем. Насамперед це діагностика СОАС. Близько 80 % випадків залишаються не виявленими.

У зв'язку з вищенаведеним метою цього дослідження було вивчення ефективності застосування Берлінського анкетного опитувальника для виявлення хропіння та СОАС у хворих, які звернулися за допомогою до лікаря із скаргами, які безпосередньо не були пов'язані з хропінням або СОАС.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження всім хворим, які перебували у день обстеження в поліклініці, були роздані анкети — Берлінський анкетний опитувальник (див. нижче), який являє собою 3 категорії запитань, що стосуються якості сну та загального самопочуття пацієнта та пов'язані з ризиком виникнення апное уві сні. На основі відповідей, після підрахунку отриманих результатів, пацієнти можуть бути віднесені до різних груп ризику, залежно від чого вирішувалося питання про подальші діагностичні та лікувальні дії.

Опитувальники роздали 150 пацієнтам, які звернулися з різними скаргами по консультативну допомогу до поліклініки ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломійченка НАМН України», методом випадкової вибірки. Після заповнення опитувальника хворі були оглянуті отоларингологом. Підрахунок балів дозволив виявити хворих, які потребують подальшого обстеження з приводу

лікування хропіння та СОАС. Отримані дані були порівняні у відсотковому співвідношенні з кількістю хворих, які звернулися безпосередньо з приводу цієї патології.

Результати та обговорення

Анкети було роздано 150 хворим віком від 23 до 72 років, середній вік 42 роки. У тому числі чоловіків 62 (41,3 %), жінок 88 (58,7 %). Середній вік жінок — 46 років, чоловіків — 52 роки.

Безпосередньо з приводу хропіння звернулося 12 пацієнтів (8 %). З них чоловіків — 8, жінок — 4.

Під час огляду, незалежно від скарг, з приводу яких пацієнт звернувся по консультативну допомогу, отоларингологом ставилося пряме запитання щодо наявності хропіння, після чого додатково було виявлено ще 63 пацієнти (42 %), які страждають від хропіння.

Після підрахунку балів, отриманих у результаті анкетування, виявлено таке: дуже високий ступінь ризику виникнення апное (позитивні результати у всіх 3 категоріях) виявлено у 36 випадках (24 %), що вже значно (в 3 рази!) перевищує кількість тих, хто звернувся по медичну допомогу з приводу хропіння. З них 75 % страждали на артеріальну гіпертензію, яка могла бути наслідком тривалих апное. У 66 пацієнтів (44 %) позитивними були 2 категорії відповідей, що також свідчить про високий рівень ризику розвитку апное та необхідність додаткового обстеження й лікування з приводу хропіння та апное. З них на артеріальну гіпертензію страждав 21 пацієнт (31,8 %). Таким чином, артеріальна гіпертензія, що погано піддається стандартній терапії, може бути одним із симптомів СОАС, що часто не береться до уваги сімейними лікарями і кардіологами при лікуванні цієї патології.

З огляду на отримані результати можна дійти невтішного висновку, що майже 60 % випадків хропіння та СОАС залишаються невиявленими при рутинному огляді (рис. 1). Відсутність належного лікування призводить до порушення сну та сонливості у денний час, що, у свою чергу, впливає на концентрацію уваги. За даними зарубіжних авторів, близько 20 % усіх дорожньо-транспортних пригод (ДТП) може бути пов'язане із засинанням за кермом [10, 11]. При ДТП, зумовлених СОАС, найчастіше відзначаються смертельні наслідки та тяжкі травми. Це є наслідком нездатності водія прийняти правильне рішення щодо зниження швидкості або ухилення від перешкоди, що обумовлено короткочасним засинанням та повною відсутністю концентрації уваги.

Серед хворих на СОАС частота ДТП у 4–6 разів перевищує середньостатистичні показники. У пацієнтів із СОАС ризик потрапити у ДТП більше, ніж у водіїв, які перебувають у стані алкогольного сп'яніння. Дані метааналізу наукових досліджень, присвячених проблемі сонливості при СОАС, призводять до невтішного висновку, що ця патологія стала причиною близько 310 тисяч дорожньо-транспортних пригод у 2000 році в США. У цих подіях загинуло 1400 людей, збитки становили 15,9 мільярда доларів [12]. Ще більшу значущість проблемі надає той факт, що при своєчасній діагностиці

СОАС можливе його ефективне лікування, що дозволить уникнути аварій не лише на транспорті, але й на виробництві [13]. Використання різноманітних опитувальників, зокрема Берлінського опитувальника, є інформативним, легким у виконанні, неінвазивним і не потребує додаткових витрат методом, що дозволяє виявити таку серйозну патологію, як СОАС.

Висновки

Скринінгова діагностика хропіння та СОАС за допомогою Берлінського анкетного опитувальника в результаті цього дослідження дозволила виявити на 60 %

більше пацієнтів, які страждають від хропіння та СОАС, ніж при самозверненні хворих.

Використання Берлінського анкетного опитувальника у всіх хворих, які звертаються за допомогою до лікаря, дозволить виявити приховану патологію і в подальшому провести більш повну діагностику хропіння та апное сну, а також призначити відповідне лікування.

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

Берлінський анкетний опитувальник Berlin Questionnaire (Анкета)[©] Апное сну

Зріст (см) _____ Вага (кг) _____ Вік _____ Чол./Жін.
Будь ласка, оберіть правильну відповідь на запитання

Категорія 1 Категорія 2

1. Ви хропите?

- а. Так
- б. Ні
- в. Не знаю

Якщо ваша відповідь «так»:

2. Ваше хропіння:

- а. Трохи голосніше, ніж дихання
- б. Таке ж голосне, як розмова
- в. Голосніше, ніж розмова

3. Як часто Ви хропите?

- а. Майже кожного дня
- б. 3–4 рази на тиждень
- в. 1–2 рази на тиждень
- г. 1–2 рази на місяць
- д. Рідко або ніколи

4. Чи заважає Ваше хропіння іншим людям?

- а. Так
- б. Ні
- в. Не знаю

5. Чи помічав хтось у Вас зупинку дихання, поки Ви спите?

- а. Майже кожного дня
- б. 3–4 рази на тиждень
- в. 1–2 рази на тиждень
- г. 1–2 рази на місяць
- д. Рідко або ніколи

6. Як часто Ви відчуваєте втому після сну?

- а. Майже кожного дня
- б. 3–4 рази на тиждень
- в. 1–2 рази на тиждень
- г. 1–2 рази на місяць
- д. Рідко або ніколи

7. Протягом дня як часто Ви відчуваєте втому або слабкість?

- а. Майже кожного дня
- б. 3–4 рази на тиждень
- в. 1–2 рази на тиждень
- г. 1–2 рази на місяць
- д. Рідко або ніколи

8. Ви коли-небудь засинали або дримали під час керування автомобілем?

- а. Так
- б. Ні

Якщо ваша відповідь «так»:

9. Як часто це трапляється?

- а. Майже кожного дня
- б. 3–4 рази на тиждень
- в. 1–2 рази на тиждень
- г. 1–2 рази на місяць
- д. Рідко або ніколи

Категорія 3

10. Ви маєте підвищений кров'яний тиск?

- а. Так
- б. Ні
- в. Не знаю

Підрахунки анкети (Berlin Questionnaire)

Опитувальник складається з 3 категорій, пов'язаних з ризиком виникнення апное уві сні. Пацієнти можуть бути віднесені до категорії з високим ризиком або низьким ризиком на основі їх відповідей на окремі запитання і їх загальної оцінки в категоріях симптомів.

Категорії і бали

Категорія 1: пункти 1, 2, 3, 4 і 5.

Пункт 1: якщо відповідь «так», призначити 1 бал.

Пункт 2: якщо відповідь «в» або «г» є відповіддю, призначити 1 бал.

Пункт 3: якщо відповідь «а» або «б» є відповіддю, призначити 1 бал.

Пункт 4: якщо відповідь «а» є відповіддю, призначити 1 бал.

Пункт 5: якщо відповідь «а» або «б» є відповіддю, призначити 2 бали.

Додавання балів. Категорія 1 позитивна, якщо загальна кількість балів 2 або більше.

Категорія 2: пункти 6, 7, 8 (пункт 9 слід відзначити окремо).

Пункт 6: якщо «а» або «б» є відповіддю, призначити 1 бал.

Пункт 7: якщо «а» або «б» є відповіддю, призначити 1 бал.

Пункт 8: якщо «а» є відповіддю, призначити 1 бал. Додавання балів. Категорія 2 позитивна, якщо загальний бал 2 або більше.

Категорія 3 позитивна, якщо відповідь на пункт 10 «так» або якщо ІМТ (ВМІ) пацієнта перевищує 30 кг/м² (ІМТ (ВМІ) визначається як вага (кг), розділена на зріст (м) у квадраті, і.п., кг/м²).

Високий ризик: якщо в 2 або більше категоріях оцінка позитивна.

Низький ризик: якщо є тільки 1 категорія, у якій оцінка позитивна, або такі категорії відсутні.

Додаткове питання: пункт 9 слід відзначити окремо.

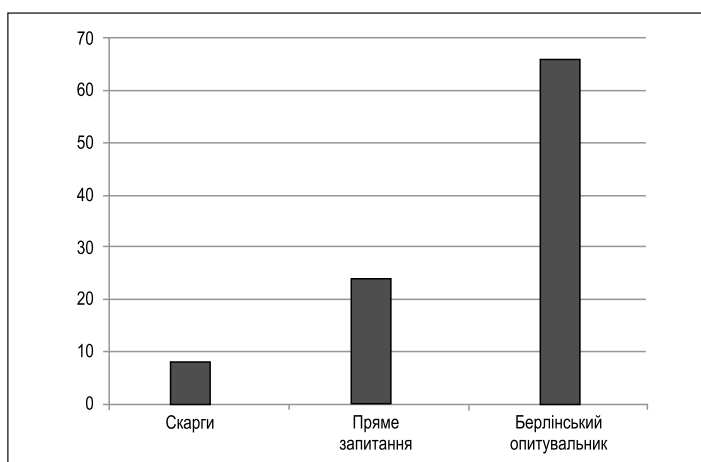


Рисунок 1. Частота виявлення хропіння та апное під час сну (%) при різних методах опитування пацієнта

Список літератури

- Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev. Med.* 1996. 27. 465-84.
- Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L., Quan S.F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Young T., Evans L., Finn L., Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997 Sep. 20(9). 705-6.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Second Edition*. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Downey R. 3rd, Perkin R.M., MacQuarrie J. Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognized. *Sleep.* 1993 Oct. 16(7). 620-3.
- Lugaresi E., Mondini S., Zucconi M., Montagna P., Cirignotta F. Staging of heavy snorers' disease. A proposal. *Bull. Eur. Physio-pathol. Respir.* 1983 Nov-Dec. 19(6). 590-4.
- Kline L.R. *Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults*. In: N. Collop (Ed.). *UpToDate*, Retrieved July 4, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults>.
- Macey P.M., Kumar R., Woo M.A., Valladares E.M., Yan-Go F.L., Harper R.M. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2008. 31(7). 967-977.
- Min-Hee Lee, Seung Ku Lee, Sorul Kim. Association of Obstructive Sleep Apnea with White Matter Integrity and Cognitive Performance Over a 4-Year Period in Middle to Late Adulthood. *JAMA Netw Open.* 2022. 5(7). 22-29.
- Bonnet M.H. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep.* 1985. 8(1). 11-9.
- Spicuzza L., Caruso D., Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015 Sep. 6(5). 273-285.
- Hoffstein V. Snoring. *Chest.* 2006 Jan. 109(1). 201-22.
- Torelli F., Moscufo N., Garreffa G. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage.* 2011 Jan 15. 54(2). 787-793.

Отримано/Received 04.01.2024

Рецензовано/Revised 06.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2024 ■

Information about authors

S. Yaremchuk, MD, PhD, Professor at the Department of Family medicine, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: s.yarem4uk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6615-9263>

A. Sabadash, otolaryngologist, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: allochkasabadash@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7459-5930>

V. Banas, otolaryngologist, State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Dr.banas.lor@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-0798-0702>

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.

S.E. Yaremchuk, A.H. Sabadash, V.A. Banas

State Institution "Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnostic value of the Berlin questionnaire in the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome

Abstract. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are common pathologies. Sleep disorders cause a daytime sleepiness, impaired concentration, and other cognitive impairments. All this can lead to fatal consequences. Unfortunately, only about 20 % of patients suffering from this pathology are identified. As a rule, patients do not know about the presence of OSAS, on the one hand, and on the other hand, they do not know which specialist they need to seek help from. Given the fact that impaired upper airway patency is one of the main causes of OSAS, most patients should be treated by an otolaryngologist. This work is aimed at improving

the diagnosis of snoring and obstructive sleep apnea syndrome in screening studies. Screening for snoring and OSAS using the Berlin questionnaire as a result of this study allowed identifying 60 % more patients suffering from snoring and OSAS than in self-referral. The use of the Berlin questionnaire in all patients seeking medical care will help identify a hidden pathology and further conduct a more complete diagnosis of snoring and sleep apnea, as well as prescribe appropriate treatment.

Keywords: snoring; obstructive sleep apnea syndrome; Berlin questionnaire

Stefan Strilciuc^{1,2,3}, Constantin Radu⁴, Diana-Alecsandra Grad^{2,3}, Adina Dora Stan^{1,2},
Cristian Vladescu^{5,6}, Anca Dana Buzoianu⁷, Dafin Muresanu^{1,2}

¹Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy,
Cluj-Napoca, Romania

²RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Public Health, Faculty of Political, Administrative and Communication Sciences,
Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

⁴Yale School of Public Health, Yale University, New Haven, CT, USA

⁵National Institute for Management of Health Services, Bucuresti, Romania

⁶Faculty of Medicine, Titu Maiorescu University, Bucuresti, Romania

⁷Department of Clinical Pharmacology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy,
Cluj-Napoca, Romania

Економічна ефективність застосування Церебролізину після ішемічного інсульту: вторинний аналіз дослідження CARS

Резюме. Економічна ефективність Церебролізину як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту середнього і тяжкого ступеня залишається недостатньо вивченою. Дане дослідження спрямоване на усунення цього недоліку, і в ньому проводиться комплексний аналіз економічної ефективності з використанням як детерміністичних, так і ймовірнісних методів з точки зору платника і в рамках стаціонарного лікування в Румунії. Показник років життя з поправкою на якість (QALY) був розрахований на основі індивідуальних даних пацієнтів із дослідження «Церебролізин і відновлення після інсульту» (CARS) 2016 року з використанням трьох різних моделей оцінки стану здоров'я. Дані про витрати були отримані зі звітів про фактичні витрати на невідкладну допомогу, які надали румунські державні лікарні, з метою відшкодування витрат на пацієнтів, включених у дослідження CARS. Додаткові коефіцієнти рентабельності були розраховані для кожної групи лікування протягом клінічного дослідження. Детермінований аналіз, заснований на середніх значеннях вибірки, показує, що застосування Церебролізину буде економічно ефективним за порогової суми витрат приблизно від 18,8 до 29,9 тисяч євро залежно від методів оцінки. Результати ймовірнісного аналізу чутливості вказують на ймовірність економічної ефективності Церебролізину 80 % як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту, враховуючи поріг готовності витратити 50 000 євро протягом 90 днів після інсульту. Для підтвердження цих висновків необхідні подальші економічні оцінки використання Церебролізину протягом щонайменше 12 місяців після гострого інсульту, що будуть враховувати ефект лікування в перші 90 днів після ішемічного інсульту. Їх необхідно провести з метою визначення економічної ефективності за різних умов і шляхів лікування пацієнтів. Найважливіше те, що різні методи моделювання необхідні для відповіді на такі важливі питання, як оцінка приросту популяції і QALY після невідкладного введення Церебролізину і потенційна компенсація прямих медичних витрат у результаті проведення втручання.

Ключові слова: інсульт; Церебролізин; економічна ефективність

Інсульт продовжує залишатися однією з головних причин смерті й інвалідності в усьому світі: у 2019 році було зареєстровано 12,2 мільйона нових випадків (серед яких 62,4 % — ішемічний інсульт) і 6,55 мільйона смертей [1]. Прогнозується, що до 2040 року інсульт, який є основною проблемою системи охорони здоров'я, утримає свої позиції в списку причин втра-

чених років життя [2]. У питаннях невідкладної терапії інсульту останніми десятиліттями спостерігається значний прогрес, це привело до значного зниження рівня смертності [3], тоді як прогрес у нейрореабілітації привів до поліпшення результатів після інсульту [4]. Для полегшення глобального тягаря інсульту необхідне постійне розширення мереж медичної до-

помоги, поліпшення стандартів медичної допомоги й належне впровадження рекомендацій щодо первинної та вторинної профілактики [5, 6]. Зміна вікового розподілу населення і збільшення економічного тягара інновацій у сфері технологій охорони здоров'я мають серйозні наслідки як для пропозиції, так і для попиту на медичні послуги [7, 8]. Пандемія COVID-19 спричинила значні порушення в цій і без того крихкій рівновазі, перенаправляючи ресурси і змінюючи пріоритети надання медичних послуг [9, 10], породжуючи багато непередбачених потреб у медичній допомозі як для інфекційних, так і для неінфекційних захворювань і провокуючи деякі невдачі щодо лікування інших захворювань [11]. Усе більше доказів вказує на те, що кількість госпіталізацій після інсульту значно зменшилася під час пандемії [12–15], а вимірний час надання допомоги при гострому стані («від дверей до нейровізуалізаційного обстеження», «від дверей до голки», «від дверей до встановлення катетера», «від дверей до реперфузії») зріс [16].

Здатність країн одночасно долати кризи й відповідати на довгострокові виклики значною мірою залежить від їх соціально-економічного стану [17], оскільки збіднілі системи охорони здоров'я менш спроможні зосередитися на мінливих потребах населення в охороні здоров'я [18]. У контексті низьких витрат на охорону здоров'я факторами, що часто значною мірою перешкоджають поліпшенню здоров'я населення, є нестабільний розподіл ресурсів і погані механізми оцінки технологій охорони здоров'я. У результаті цієї сукупності детермінант системи охорони здоров'я перебувають у безпрецедентному становищі, змушені функціонувати в умовах бюджетних обмежень, подібних до періоду до пандемії. Розробка і включення доказів економічної ефективності при прийнятті рішень у сфері охорони здоров'я і розподілі ресурсів стають надзвичайно важливими, навіть коли світ готується повернутися до «нормального життя», коли COVID-19 досягне ендемічної фази [17].

Можливості лікування інсульту швидко розвиваються, і впровадження нових терапевтичних підходів і технологій має велике значення для поліпшення результатів лікування пацієнтів і зменшення навантаження на системи охорони здоров'я. З постарінням населення і ростом поширеності факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння і цукровий діабет, попит на ефективне, у тому числі з економічної точки зору, лікування інсульту продовжуватиме зростати [1]. Крім того, складність і взаємопов'язаний характер патофізіології та лікування інсульту вимагають мультидисциплінарного підходу, який може виявитися складним у контексті обмежених ресурсів і конкуруючих пріоритетів охорони здоров'я [19].

Оскільки системи охорони здоров'я в усьому світі прагнуть оптимізувати розподіл ресурсів і поліпшити результати лікування пацієнтів, аналіз економічної ефективності відіграє вирішальну роль у формуванні політичних рішень і рекомендацій щодо клінічної практики [20]. Інтеграція економічних

оцінок у процес прийняття рішень може допомогти визначити найбільш ефективне використання обмежених ресурсів охорони здоров'я і сприяти появі нових оптимальних методів лікування [21]. З огляду на значний вплив інсульту на людину й економіку оцінка економічної ефективності нових методів лікування має особливе значення для забезпечення того, щоб системи охорони здоров'я могли надавати адекватну допомогу при збереженні фінансової стабільності [22].

Церебролізін є перспективним біологічним агентом, який імітує біологічну дію нейротрофічних факторів, сприяючи як нейропротекції, так і нейровідновленню після ішемічного інсульту. Нещодавно його було включено до декількох клінічних настанов [23–25] і особливо рекомендовано як додаткове лікування в помірно тяжких випадках інсульту. Церебролізін — препарат на основі пептидів, отриманий із тканини головного мозку свиней, який містить суміш нейротрофічних факторів і активних пептидів, що демонструють нейропротекторні та нейровідновлювальні властивості. Механізм дії Церебролізину багатогранний, включає зменшення запалення, зниження апоптозу, посилення нейрогенезу і підвищення синаптичної пластичності [26]. Ці комбіновані ефекти сприяють поліпшенню неврологічних результатів і функціональному відновленню пацієнтів з ішемічним інсультом. Кілька клінічних досліджень продемонстрували ефективність і безпеку Церебролізину як допоміжної терапії до стандартної терапії інсульту з кращими функціональними результатами і меншою частотою побічних ефектів порівняно з плацебо [27, 28]. Церебролізін продемонстрував потенційну користь при інших неврологічних розладах, таких як хвороба Альцгеймера і черепно-мозкові травми [29–31]. Існує мало доказів щодо профілю економічної ефективності Церебролізину, незважаючи на те, що цей аспект є частиною стандартів медичної допомоги [32, 33].

Наше дослідження має на меті розширити поточні знання з цієї теми, забезпечивши нову оцінку вартості й корисності Церебролізину як додаткового лікування помірного і тяжкого ішемічного інсульту. Розуміння профілю економічної ефективності препарату має вирішальне значення для інформування осіб, які приймають рішення, і клініцистів про потенційну цінність препарату в лікуванні ішемічного інсульту. Оскільки системи охорони здоров'я стикаються з проблемами надання високоякісної медичної допомоги в умовах бюджетних обмежень, створення надійних доказів економічної ефективності Церебролізину може допомогти підтримати його інтеграцію в клінічну практику й оптимізувати використання обмежених ресурсів.

Крім того, дослідження економічної ефективності в контексті румунської системи охорони здоров'я є особливо актуальним з огляду на її унікальні виклики і необхідність прийняття рішень на основі доказів. Румунія стикається зі значними розбіжностями в доступі до медичних послуг, особливо в сільській місцевості, і ха-

рактизується високим ступенем фрагментації надання послуг [34]. Крім того, витрати на охорону здоров'я в країні є одними з найнижчих у Європейському Союзі, що призводить до того, що потреба в якісній медичній допомозі значною мірою не задовольняється [35]. Проводячи аналіз вартості й ефективності Церебролізину в умовах стаціонарного лікування в Румунії, це дослідження має на меті надати цінну інформацію для політиків і постачальників медичних послуг щодо задоволення конкретних потреб і вирішення проблеми обмежень. Крім того, вторинний аналіз дослідження CARS дає унікальну можливість оцінити економічну ефективність Церебролізину, використовуючи реальні дані добре спланованого клінічного дослідження. Результати цього дослідження, у якому використані індивідуальні дані пацієнтів і фактичні витрати на невідкладну допомогу, про які звітують румунські державні лікарні, можуть допомогти подолати розрив між клінічною ефективністю й економічними наслідками використання Церебролізину як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту середньої тяжкості.

Це дослідження має на меті забезпечити комплексну оцінку економічної ефективності Церебролізину в контексті румунської системи охорони здоров'я, сприяючи розвитку доказової бази його потенційної цінності для поліпшення результатів інсульту й інформування для прийняття рішень у сфері охорони здоров'я. Поєднуючи клінічні, економічні й політичні перспективи, наше дослідження має на меті пролити світло на складну взаємодію між лікуванням інсульту, розподілом ресурсів і наслідками для здоров'я, зрештою, надаючи цінну інформацію для постійного розвитку і вдосконалення стратегій лікування інсульту.

Матеріали та методи

Використовуючи детерміністичний та імовірнісний підходи, ми провели оцінку вартості й корисності для обчислення додаткового коефіцієнта ефективності (ICER) Церебролізину, спираючись на інформацію, зібрану з багатьох джерел. Детерміновані методи (з використанням фіксованих вхідних значень) в економічних оцінках включають обчислення рентабельності за допомогою односточкових оцінок для всіх вхідних параметрів, таких як витрати, ефективність і корисність. Цей підхід не враховує невизначеність або мінливість у вхідних параметрах, і, отже, результати можуть не відображати повний діапазон можливих результатів. Імовірнісні методи (що включають невизначеність) в економічних оцінках, з іншого боку, використовують розподіли ймовірностей для вхідних параметрів для врахування невизначеності й мінливості. Виконуючи багаторазове моделювання, ці методи генерують низку можливих результатів, забезпечуючи більш повне розуміння економічної ефективності й імовірності виникнення різних сценаріїв. Через характер збору даних (вторинний аналіз даних клінічних випробувань; витяг знеособлених і агрегованих значень витрат для різних сценаріїв лікування) для цього до-

слідження не було потрібно схвалення Інституційної ревізійної ради. Щоб сформувати моделі лікування пацієнта і витрати, ми вибрали основну установу надання медичної допомоги з єдиного доступного клінічного дослідження, яке можна використовувати для визначення корисності стаціонарного лікування гострого ішемічного інсульту на базі домінуючої країни-учасниці (Румунія). Цей аналіз проводився з точки зору платника на основі попередньо визначеної послідовності (рис. 1).

Корисні опції для втручання і стандартів догляду

Ми отримали індивідуальні дані пацієнтів з дослідження «Церебролізин і відновлення після інсульту» (CARS) 2016 року від головних дослідників [36]. Демографічні дані пацієнтів, дані історій хвороби, інформація про фактори ризику й результати 36-Item-Short-Form-Survey (SF-36) ($n = 208$) були перенесені в Microsoft Excel і додатково оброблені й проаналізовані для оцінки базової порівнянності й отримання даних про кожного пацієнта щодо Церебролізину в паралельній квазіекспериментальній парадигмі. Дані SF-36 були наведені у вигляді балів на 2-й і 90-й день після початку інсульту (візит 2 і візит 7 відповідно). Отримана база даних включала 198 пацієнтів. Значення SF-36 були перетворені в показники корисності для здоров'я за допомогою конвертерів [37], розроблених Школою охорони здоров'я і споріднених досліджень (ScHARR) в Університеті Шеффільда. Якщо дані SF-36 були відсутні в більше ніж 3 підшкалах SF-36 під час будь-якого візиту, ці випадки було виключено ($n = 10$) або перекодовано ($n = 13$) згідно з інструкціями SF-36 в SF-6D щодо конвертера балів. Інструмент генерував три різні типи показників корисності за допомогою стандартних моделей оцінки стану здоров'я, порядкових і баєсівських середніх значень, отриманих апостеріорі. Через відсутність значень конвертер виключив додаткові 5 випадків, у результаті чого до остаточного аналізу було включено 193 пацієнти (100 — група Церебролізину; 93 — група плацебо).

Отримані показники корисності були використані для розрахунку кількості років життя з поправкою на якість (QALY) протягом першого року після інсульту. Для кожного пацієнта було отримано три значення на основі моделей оцінки стану здоров'я, які використовуються в інструменті конвертації. Формула, використана для розрахунку QALY для кожного окремого пацієнта, була такою:

$$((2 \times D2 + 88 \times \text{Середній вік } (D2, D90))/90) \times 0,25,$$

де $D2$ — це оцінка корисності за день 2; $D90$ — оцінка корисності за 90-й день.

Припущення в цьому розрахунку QALY відповідають визначенням і графіку відновлення після інсульту, встановленому Bernhardt et al. (2017), де реєструється поліпшення в гострій і ранній підгострій стадіях (до 90-го дня), після чого настає плато нейровідновлення [38].

Отримання інформації щодо витрат при гострому ішемічному інсульті

Дані про витрати на стаціонарне стандартне лікування інсульту було визначено шляхом аналізу фактичних витрат на госпіталізацію в невідкладній стадії дослідження CARS. Повідомлені суми включають прямі (заробітна плата персоналу, ліки, витратні матеріали, діагностичні послуги) і непрямі (адміністративні й накладні витрати) лікарняні витрати, пов'язані зі стаціонарним лікуванням. Витрати були конвертовані з RON у євро на основі середнього курсу конвертації за період з 15 листопада по 15 грудня 2021 року (1 євро = 4,95 RON) та округлені до найближчого цілого значення. Вартість однієї терапевтичної одиниці (10 мл) Церебролізину була отримана на вебсторінці Румунського національного медичного страхування (5,5 євро за флакон 10 мл). Ця вартість являє собою максимальну ціну, встановлену національним законодавством, і охоплює найдорожчий сценарій. Враховуючи, що курс лікування, який використовувався в дослідженні CARS, полягав у призначенні 30 мл Церебролізину на добу, розведеного фізіологічним розчином до загального об'єму 100 мл, ми додали вартість флакона 100 мл фізіологічного розчину (0,6 євро), вартість трьох флаконів Церебролізину

по 10 мл. Ціна на флакон із фізіологічним розчином об'ємом 100 мл була розрахована шляхом збору цін на 20 коробок з флаконами з 3 незалежних джерел (вебсайти основних дистриб'юторів фармацевтичних продуктів у Румунії) та усереднення ціни за флакон. Отримана ціна описує теоретичну добову вартість додаткової терапії Церебролізином у дослідженні CARS щодо стандартного лікування ішемічного інсульту. Потім розмір витрат був конвертований на основі базового курсу конвертації валют і округлений до найближчого десяткового значення. Витрати на інфузію в разі гострих випадків (менше за 21 день) були оцінені в 150 RON (30 євро) на день. Щодо витрат на невідкладну допомогу була застосована річна ставка дисконту 3 %.

Розрахунок додаткового співвідношення витрат і ефективності додаткової терапії Церебролізином при ішемічному інсульті за допомогою детерміністичного підходу

Підраховавши описані вище витрати, ми розрахували додаткові коефіцієнти ефективності (ICER) для додаткової терапії Церебролізином порівняно зі стандартним лікуванням ішемічного інсульту в дослідженні CARS: 30 мл на день, розведених у фізіологічному розчині до за-

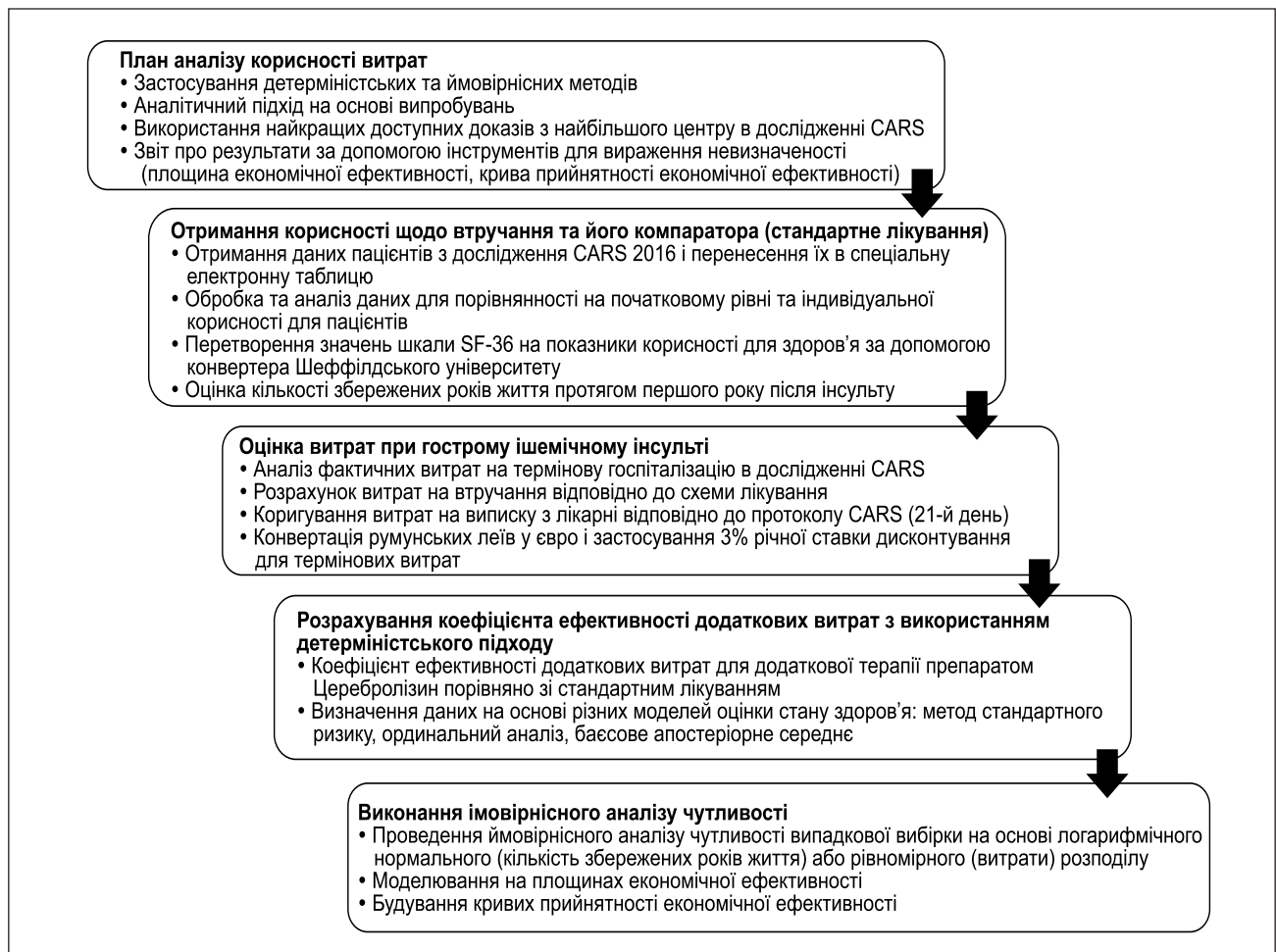


Рисунок 1. Блок-схема методології, що описує кроки, виконані в аналізі

гального об'єму 100 мл, тривалість лікування — 21 день. Формула, використана для розрахунку додаткових коефіцієнтів ефективності витрат у всіх сценаріях, така:

$$\left[\frac{\text{Вартість Церебраліну (A)} - \text{вартість стандартного лікування (B)}}{[\text{QALYs Церебраліну (C)} - \text{QALYs плацебо (D)}]} \right]$$

Ми розрахували три значення ICER, по одному для кожної з трьох різних моделей оцінки стану здоров'я, які використовувалися для генерації показників користі для здоров'я, на основі яких були розраховані QALY.

Імовірнісний аналіз чутливості

Імовірнісний аналіз чутливості (PSA) був проведений для вирішення проблеми невизначеності параметрів і гіпотетично можливих сценаріїв та вхідних даних, що використовуються для детермінованих розрахунків ICER. Ми використовували спеціальну електронну таблицю MS Excel для виконання 10 000 симуляцій ICER для кожного пацієнта і подали їх на рівнях економічної ефективності. Криві прийнятності економічної ефективності (CEAC) були створені шляхом розрахунку ймовірностей економічної ефективності втручання проти порогових приростів до 50 000 євро. Випадкову вибірку PSA проводили на основі логарифмічного нормального (QALY) або рівномірного (вартість) розподілу. Найвищі й найнижчі сукупні значення за моделлю оцінки стану здоров'я використовувалися як верхня і нижня межі розподілу QALY для груп пацієнтів.

Результати

Ми порівняли базові характеристики (демографічні дані, тяжкість інсульту, сімейний і медичний анамнез) 193 пацієнтів, для яких ми розрахували показник QALY. Вірогідних відмінностей виявлено не

було, що дозволило провести релевантне порівняння показників здоров'я між групами Церебраліну і плацебо.

Показники QALY, розраховані з використанням показників користі, отриманих у результаті перетворення SF-36 у SF-6D, були створені за моделлю оцінки стану здоров'я: стандартний показник (0,698 Церебраліну проти 0,643 плацебо), порядковий показник (0,704 Церебраліну проти 0,647 плацебо) і баєсівські середні значення (0,653 Церебраліну проти 0,613 плацебо). Середні загальні витрати на одного пацієнта становили 7214 RON (1458 євро) для Церебраліну і 5197 RON (1050 євро) для плацебо. Це дорівнює середньому приросту різниці у вартості лікування у 2017 RON (408 євро) між пацієнтами, які отримували Церебраліну і стандартне лікування, як зазначено в табл. 1, і середньому приросту QALY між 0,01–0,015, залежно від методики оцінки (табл. 2).

Три різні значення ICER, що відповідають використаним моделям оцінки стану здоров'я, подані в табл. 2. Найнижчі значення ICER були визначені на основі порядкової оцінки (18 788 євро/QALY), а найвищі — у разі використання методу баєсівської оцінки апостеріорі (26 981 євро/QALY).

Імовірнісний аналіз чутливості

На основі даних з дослідження CARS лікування Церебраліном було економічно ефективним приблизно у 80 % випадків для порогового значення ICER, встановленого на рівні 50 000 євро (рис. 2, 3), враховуючи лише 90-денний період дослідження CARS.

Обговорення

Метою даного дослідження було оцінити економічну ефективність додаткової терапії Церебраліном порівняно зі стандартною терапією при гострому

Таблиця 1. Дескриптивний аналіз загальних медичних витрат (євро)

Загальна оцінка медичних витрат	Церебраліну	Стандартне лікування
Розмір вибірки	100	93
Середнє значення	1458	1050
Медіана	1466	1767
Нижній поріг (95 %)	1437	1029
Верхній поріг (95 %)	1478	1070
Стандартне відхилення	106	101

Таблиця 2. Середні значення QALY, отримані з даних CARS SF-36 протягом 90 днів після інсульту за допомогою методики оцінки

	Показники QALY, отримані з CARS		Детермінований ICER (євро)
	Церебраліну	Стандартне лікування	
Показники, отримані при баєсівській оцінці апостеріорі	0,166	0,156	26,981
Порядкові показники	0,182	0,168	18,788
Стандартні показники	0,186	0,171	20,618

ішемічному інсульті шляхом розрахунку значень ICER для різних сценаріїв витрат з використанням детерміністичних та імовірнісних методів. Припускаючи, що терапія Церебролізином не створює додаткових витрат, пов'язаних з додатковою госпіталізацією, ми дійшли висновку, що препарат є економічно ефективним у 80 % випадків з урахуванням високого порогу готовності платити. Наші висновки узгоджуються з такими в наявній літературі на цю тему, кількість якої є обмеженою [32, 33], надаючи вкрай необхідні додаткові докази економічної ефективності цієї терапії. Наступним кроком мав би бути аналіз впливу на бюджет, який супроводжував би результати нашого дослідження [39].

Kulikov і Abdrashitova провели аналіз ефективності використання Церебролізину у хворих на інсульт середнього й важкого ступеня, у якому як критерій ефективності виділили кількість років життя (LYG). Їх дослідження показало, що Церебролізін (порівняно зі стандартною терапією інсульту) є домінуючим способом втручання. CER (коефіцієнт ефективності) для Церебролізину був на 2367 євро меншим порівняно зі стандартною терапією інсульту [32]. Walter et al. [33] застосували модель Маркова з урахуванням 10-річного терміну з точки зору платника, використали дані mRS, отримані (з багатьох джерел) на 90-й день після інсульту, і повідомили про користь застосування Церебролізину з точки зору QALY і років життя (LY). Це дослідження продемонструвало, що Церебролізін є економічно ефективним, оскільки він зменшує витрати на пацієнтів з інсультом у відділеннях невідкладної допомоги й у будинках людей похилого віку. Однак різниця між Церебролізином і rt-PA дещо вища порівняно з rt-PA для першого сценарію (3,77 проти 3,75 QALY).

Крім того, наше дослідження включає методологію лікування, подану в CARS, яка передбачає подовжену тривалість госпіталізації для завершення 21-денного періоду лікування Церебролізином. Ці обставини стосуються медичних закладів, у яких дотримуються вказівок експертних організацій щодо впровадження комплексних ініціатив з фізичної реабілітації після ішемічного інсульту [40, 41]. У цьому контексті ми встановили, що Церебролізін є економічно ефективним у 80 % випадків, якщо розглянути більш високу межу готовності платити. Навпаки, нижчий поріг робить втручання менш фінансово життєздатним, вказуючи на те, що застосування Церебролізину в амбулаторних умовах після швидкої виписки зі стаціонару буде відповідною альтернативою подовженню перебування в лікарні виключно для призначення Церебролізину, що створить невинуватий фінансовий тягар для бюджетів охорони здоров'я.

Наскільки нам відомо, це дослідження дає першу справжню оцінку зміни значень QALY між стандартною терапією та застосуванням Церебролізину для лікування ішемічного інсульту протягом першого року після розвитку інсульту. QALY в групі Церебролізину були вищими, ніж у групі плацебо (0,051 — середня різниця між трьома моделями оцінки стану здоров'я), що вказує на те, що призначення Церебролізину має сприятливий вплив на якість життя пацієнтів з ішемічним інсультом. Конвертер SF-36 у показники корисності для здоров'я від Університету Шеффілда надає три варіанти показників: стандартний показник, порядковий показник і баєсівські середні значення. Кожен з них використовує різні моделі оцінки стану здоров'я. Стандартна модель базується на концепції переваги ризику, згідно з якою індивідуумам пропонується вибрати між певним результатом для здоров'я і ймовірністю ідеального

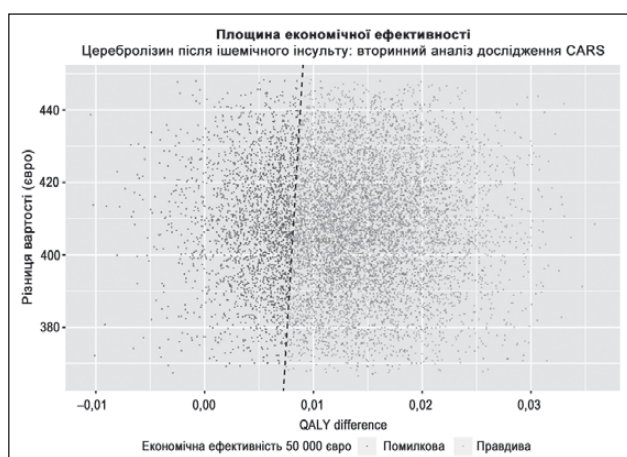


Рисунок 2. Площина економічної ефективності, що підкреслює сприятливу економічну ефективність використання Церебролізину порівняно з плацебо при пороговій сумі 50 000 євро (пунктирна лінія); осі подають різницю в додаткових витратах у євро (вертикальна вісь) і користі (горизонтальна вісь) між втручанням і стандартним лікуванням

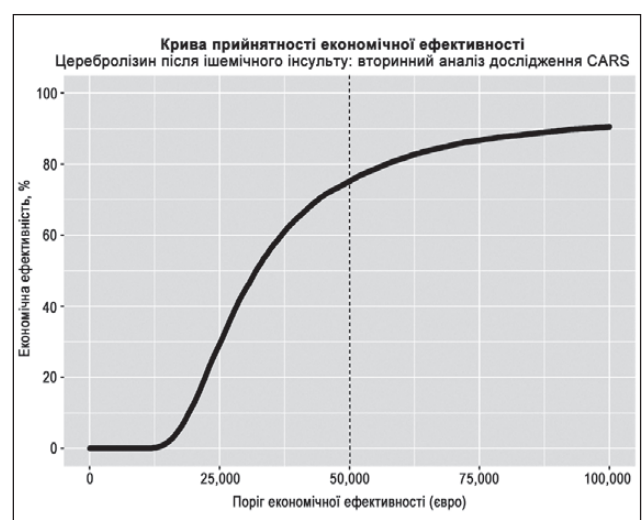


Рисунок 3. Крива прийнятності економічної ефективності (CEAC), що підкреслює імовірність економічної ефективності (вертикальна вісь, у відсотках) за різних грошових порогів (горизонтальна вісь, євро)

здоров'я або менш бажаного результату. У такому випадку враховуються індивідуальні переваги і толерантність до ризику щодо різних станів здоров'я. Модель порядкового підходу, з іншого боку, ранжирує стани здоров'я відповідно до їх бажаності, не враховуючи величину переваги між ними. Цей підхід є простішим у застосуванні, але він може не охопити повний спектр відмінностей переваг між станами здоров'я. Нарешті, модель баєсівських середніх значень, розрахованих апостеріорі, об'єднує попередні дані й спостережні дані для отримання балів корисності для здоров'я. Цей метод враховує невизначеність і дає можливість оновлювати показники корисності, коли з'являються нові дані. Використання всіх трьох моделей оцінки і порівняння їх результатів дає розуміння надійності й чутливості отриманих показників корисності. На основі цього можна стверджувати, що немає потенційних змін у перевагах і ставленні до ризику, які можуть вплинути на загальний аналіз ефективності витрат.

Наші висновки слід інтерпретувати в поєднанні з вибраним середовищем дослідження. Система охорони здоров'я Румунії, заснована на соціальному медичному страхуванні, спирається на значну участь уряду, при цьому Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) відіграє центральну роль у регулюванні, контролі й координації. Управління громадського здоров'я на рівні округів виконує директиви МОЗ і контролює місцеві завдання охорони здоров'я. МОЗ також координує діяльність інших державних установ охорони здоров'я, таких як Національний дім медичного страхування, Національне агентство з лікарських засобів і медичних виробів і Національний орган з управління якістю в охороні здоров'я. Місцева влада і парламент Румунії також впливають на систему охорони здоров'я. У Румунії система охорони здоров'я приділяє значну увагу стаціонарній і медичній допомозі, а первинній, амбулаторній і профілактичній допомозі приділяється недостатньо уваги. Доступ до медичної допомоги залишається проблемою, особливо в сільській місцевості, що призводить до високого рівня незадоволених медичних потреб. Лікування інсульту в Румунії включає багато зацікавлених сторін, включно з невідкладною медициною, інтенсивною терапією, неврологією, нейрохірургією, радіологією та реабілітацією. На догоспітальному етапі керують служба швидкої медичної допомоги і мобільна служба екстреної реанімації. Пацієнти транспортуються до лікарень, де є спеціалізовані відділення невідкладної допомоги. Процес реабілітації починається в неврологічному відділенні або спеціальному реабілітаційному відділенні [42].

У 2015 році МОЗ запровадило програму «Пріоритетна дія — інсульт» (PAS) для фінансування реперфузійного лікування гострого ішемічного інсульту й ендovasкулярного лікування субарахноїдальних крововиливів. Спочатку програма охоплювала 10 лікарень, а до 2021 року розширилася до 44

лікарень, де проводять внутрішньовенний тромболізис (BBT). Однак лише кілька лікарень можуть виконувати ендovasкулярну тромбектомію (ЕВТ) у пацієнтів з інсультом, тоді як решта можуть проводити лише внутрішньовенний тромболізис. Слід зазначити, що більшість лікарень не відповідають комплексним стандартам інсультних відділень, визначеним Європейською організацією з лікування інсульту (ESO) [43]. За даними Міністерства охорони здоров'я Румунії, з 2015 по 2018 рік близько 1800 пацієнтів отримали реперфузійне лікування за програмою PAS. Частка пацієнтів, які отримували лікування BBT, у 2017 році становила 0,8 %. До 2022 року реперфузійне лікування отримали 3242 пацієнти, що становить 7,8 % усіх пацієнтів з ішемічним інсультом. Це знаменує значне поліпшення, але не відповідає оцінці пацієнтів, які підходять для фармакологічної реперфузії, і рекомендованому ESO мінімальному показнику 15 % для BBT. У 2021 році лише 0,9 % пацієнтів пройшли ЕВТ, що значно нижче від оцінених 10 % відповідних пацієнтів і 5 % мети ESO на 2030 рік [44].

Вартість лікування Церебролізином відшкодовується в Румунії у разі гострого стану й у відкритому фармацевтичному контурі за списком В (50 % відшкодування). Це означає, що на сьогодні існує комбінація способів використання і протоколів з огляду на відшкодування 10–50 мл щоденної дози для лікування ішемічного інсульту. Отже, неможливо виміряти вплив на бюджет використання рекомендованої протоколом CARS дози лікування без високоякісного обсерваційного дослідження, щоб оцінити, як і скільки Церебролізину зараз використовується. Можливість вивчити цю тему з'явиться після завершення дослідження реєстру C-REGS 2 [45]. Однак на основі даних про кількість інсультів, повідомлених Румунським товариством неврології в 2022 році ($n = 37,225$), є грубе припущення, що приблизно 80 % випадків є ішемічними [46], і з них дві третини випадків — помірно тяжкого ступеня і, отже, є показаннями для лікування Церебролізином. Додаткова різниця у вартості порівняно з нашим дослідженням (408 євро) та оцінений вплив на бюджет лікування пацієнтів з гострим інсультом протягом 21 дня Церебролізином відповідно до протоколу CARS становитиме приблизно 8,5 мільйона євро на рік, що становить приблизно 5 % економічного тягаря охорони здоров'я від інсульту в країні [43, 47]. На додаток до цього пропорційно невеликого розрахункового впливу на бюджет (який, ми наголошуємо, імовірно, переоцінений у таких валових розрахунках), враховуючи, що загальні витрати на інсульт у Румунії в десять разів менші, ніж в інших країнах Європи, і поточну тенденцію до збільшення витрат на національному рівні [46, 48], ми стверджуємо, що нормалізація лікування Церебролізином відповідно до протоколу CARS приведе до керованого бюджетного впливу на румунську систему охорони здоров'я.

Обмеження нашого дослідження здебільшого пов'язані з умовами лікування, у яких визначали результати лікування Церебролізином і на яких ґрунтувалася калькуляція. У той час як 21-денний курс лікування є більш ніж оптимальним, рекомендація керівництва щодо застосування Церебролізину протягом мінімум 10 днів [23] дозволяє оцінити економічну ефективність цього препарату для більш коротких курсів лікування. Такі аналізи ще більше підтверджують нашу точку зору щодо економічної життєздатності Церебролізину і можуть стати переконливими доказами для його широкого впровадження навіть у системах охорони здоров'я з меншими ресурсами. Інформація, отримана в результаті нашого дослідження, хоч і формує сприятливий профіль економічної ефективності Церебролізину, вимагає подальшої економічної оцінки цього лікування в різних закладах охорони здоров'я, а також різних шляхів лікування пацієнтів і вивчення таких питань, як вплив призначення Церебролізину на прямі медичні витрати, рецидиви і наслідки після 90-денного періоду дослідження CARS.

Ці обмеження врівноважені широтою нашого методологічного підходу і набором інструментів, що використовуються. По-перше, дані про медичну користь Церебролізину і стандартної медичної допомоги були отримані з використанням трьох різних моделей оцінки стану здоров'я, що призвело до трьох типів значень ICER. Крім того, наш аналіз чутливості ймовірності враховує кілька профілів пацієнтів і шляхів у конкретному медичному закладі. Дані іншого дослідження, що оцінювало вартість стаціонарного лікування інсульту в тих самих умовах [47], показали подібні значення для госпіталізації, як і наші розрахунки витрат. Теоретична вартість курсу лікування Церебролізином розрахована з урахуванням його максимально можливої вартості. Найсильніша перевага нашого підходу, однак, полягає в одночасному використанні детермінованих і ймовірнісних методів. Детермінований метод створює конкретні значення, які можна порівняти з конкретними пороговими значеннями ICER, навіть незважаючи на те, що існує багато дискусій навколо способу встановлення і використання порогових значень готовності платити [49]. Ймовірнісний метод охоплює різноманітні сценарії витрат і результатів, дійсні в системах охорони здоров'я як з багатими, так і з обмеженими ресурсами, і надає широку перспективу щодо економічних наслідків, які визначаються використанням Церебролізину.

Вихід систем охорони здоров'я з парадигми пандемії стає обов'язковим для більш послідовного використання економічних даних у прийнятті рішень у сфері охорони здоров'я і розподілі ресурсів. Оскільки тягар інсульту, за оцінками, в наступні десятиліття зросте [50], стратегії лікування інсульту необхідно ретельно розробляти й регулярно переглядати, щоб досягти балансу між поліпшенням здоров'я і збереженням його рівня. Такий підхід вимагає постійної оцінки еконо-

мічної ефективності як існуючих, так і нових методів лікування інсульту на основі нових даних щодо витрат і результатів.

Наші результати вказують на сприятливий профіль економічної ефективності лікування Церебролізином при гострому шемічному інсульті середнього і тяжкого ступеня на основі парадигми лікування CARS за умов порога економічної ефективності 50 000 євро. Пороги економічної ефективності використовуються для визначення того, чи вважається втручання економічно ефективним порівняно з відповідною альтернативою, такою як стандартна медична допомога. Ці порогові значення зазвичай становлять максимальну суму, яку особа, яка приймає рішення, наприклад платник медичних послуг, готова заплатити за додаткову одиницю показника здоров'я, наприклад рік життя, з поправкою на якість (QALY). Важливо зазначити, що не існує універсально узгодженого порогу, оскільки відповідне значення залежить від конкретного контексту, включно із системою охорони здоров'я, готовністю країни платити й досліджуваною галуззю захворювання.

У нашому аналізі чутливості ми вибрали порогове значення в 50 000 євро як максимальний поріг відповідно до визначення втручання високої цінності в рамках оцінки цінності Інституту клінічних та економічних оглядів [51]. Проте ми визнаємо, що різні зацікавлені сторони можуть мати різні порогові значення залежно від їхніх пріоритетів і ресурсів. Щоб врахувати цю мінливість, ми використали криві прийнятності економічної ефективності (SEAC), щоб дослідити ймовірність рентабельності Церебролізину в діапазоні потенційних порогових значень. SEAC допомагають особам, які приймають рішення, зрозуміти ймовірність того, що втручання буде економічно ефективним за різних порогових значень готовності платити, дозволяючи гнучкіше інтерпретувати результати залежно від контексту. Цей підхід допомагає передати невизначеність у нашому аналізі та дозволяє зацікавленим сторонам приймати обґрунтовані рішення на основі їхніх унікальних обставин і пріоритетів. Наш результат має бути інтерпретований проти цілей систем охорони здоров'я. Незважаючи на кілька спроб реформувати оцінку технологій охорони здоров'я [52], Румунія все ще використовує систему показників, засновану на оцінках інших країн [53]. Отже, державний платник не встановлює поріг економічної ефективності. Хоча попередні звіти Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO-CHOICE) припускали, що такі пороги можуть бути встановлені відповідно до валового внутрішнього продукту на душу населення, існує широка критика таких рекомендацій, оскільки вони не пов'язані з готовністю платити [54]. Незважаючи на те, що пріоритети в румунській системі охорони здоров'я та уподобання населення, пов'язані зі здоров'ям, є серйозним

приводом для дискусій, ми стверджуємо, що сам поріг не має значення в контексті цього аналізу економічної ефективності на основі випробувань, оскільки приріст QALY недооцінений порівняно з хронічною фазою інсульту, яка настає після перших 90 днів. На питання, чи буде Церебралізін економічно ефективним у Румунії за протоколом CARS, усе ще важко відповісти через відсутність аналітичної моделі прийняття рішень, яка враховує довший період після інсульту. Однак цей аналіз прокладає шлях для майбутніх економічних оцінок Церебралізину в різних умовах, країнах і з різних інших точок зору. Він водночас доповнює доказову базу, яка буде використана для формування майбутніх стратегій, спрямованих на ефективне і стійке зменшення нині тяжкого соціального тягаря інсульту.

Список літератури

1. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Abady G.G. et al. *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. [CrossRef] [PubMed]
2. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M. et al. *Forecasting Life Expectancy, Years of Life Lost, and All-Cause and Cause-Specific Mortality for 250 Causes of Death: Reference and Alternative Scenarios for 2016-40 for 195 Countries and Territories*. *Lancet.* 2018. 392. 2052-2090. [CrossRef]
3. Herpich F., Rincon F. *Management of Acute Ischemic Stroke*. *Crit. Care Med.* 2020. 48. 1654-1663. [CrossRef]
4. Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. *Advances and Challenges in Stroke Rehabilitation*. *Lancet. Neurol.* 2020. 19. 348-360. [CrossRef]
5. Al-Jishi A., Saluja R.S., Al-Jehani H., Lamoureux J., Maleki M., Marcoux J. *Primary or Secondary Decompressive Craniectomy: Different Indication and Outcome*. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011. 38. 612-620. [CrossRef] [PubMed]
6. Diener H.C., Rothwell P.M. *Antithrombotic Drugs in Secondary Stroke Prevention: Still Some Way to Go*. *Lancet.* 2022. 400. 974-975. [CrossRef] [PubMed]
7. Kalseth J., Halvorsen T. *Health and Care Service Utilisation and Cost over the Life-Span: A Descriptive Analysis of Population Data*. *BMC Health Serv. Res.* 2020. 20. 435. [CrossRef]
8. Jayawardana S., Cylus J., Mossialos E. *It's Not Ageing, Stupid: Why Population Ageing Won't Bankrupt Health Systems*. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2019. 5. 195-201. [CrossRef]
9. Webb E., Hernandez-Quevedo C., Williams G., Scarpetti G., Reed S., Panteli D. *Providing Health Services Effectively during the First Wave of COVID-19: A Cross-Country Comparison on Planning Services, Managing Cases, and Maintaining Essential Services*. *Health Policy.* 2022. 126. 382-390. [CrossRef]
10. Winkelmann J., Webb E., Williams G.A., Hernandez-Quevedo C., Maier C.B., Panteli D. *European Countries' Responses in Ensuring Sufficient Physical Infrastructure and Workforce Capacity during the First COVID-19 Wave*. *Health Policy.* 2022. 126. 362-372. [CrossRef]
11. *Second Round of the National Pulse Survey on Continuity of Essential Health Services during the COVID-19 Pandemic*. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-EHS-continuity-survey-2021.1> (accessed on 6 January 2022).
12. White T.G., Martinez G., Wang, J., Gribko M., Boltyenkov A., Arora R. et al. *Impact of the COVID-19 Pandemic on Acute Ischemic Stroke Presentation, Treatment, and Outcomes*. *Stroke Res. Treat.* 2021. 2021. e8653396. [CrossRef] [PubMed]
13. Meza H.T., Lambea Gil A., Saldana A.S., Martinez-Zabaleta M., Juez P.D.L.R., Martinez E.L.C. et al. *Impact of COVID-19 Outbreak on Ischemic Stroke Admissions and in-Hospital Mortality in North-West Spain*. *Int. J. Stroke.* 2020. 15. 755-762. [CrossRef] [PubMed]
14. Nogueira R.G., Qureshi M.M., Abdalkader M., Martins S.O., Yamagami H., Qiu Z. et al. *Global Impact of COVID-19 on Stroke Care and IV Thrombolysis*. *Neurology.* 2021. 96. e2824-e2838. [CrossRef]
15. Zhao J., Li H., Kung D., Fisher M., Shen Y., Liu R. *Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions*. *Stroke.* 2020. 51. 1996-2001. [CrossRef]
16. Nawabi N.L.A., Duey A.H., Kilgallon J.L., Jessurun C., Doucette J., Mekary R.A., Aziz-Sultan M.A. *Effects of the COVID-19 Pandemic on Stroke Response Times: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J. NeuroInterv. Surg.* 2022. 14. 642-649. [CrossRef]
17. *The Territorial Impact of COVID-19: Managing the Crisis and Recovery across Levels of Government*. Available online: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/the-territorial-impact-of-covid-19-managing-the-crisis-and-recovery-across-levels-of-government-a2c6abaf/> (accessed on 7 January 2022).
18. McKee M., Suhrcke M., Nolte E., Lessof S., Figueras J., Duran A., Menabde N. *Health Systems, Health, and Wealth: A European Perspective*. *Lancet.* 2009. 373. 349-351. [CrossRef] [PubMed]
19. Langhorne P., Ramachandra S. *Stroke Unit Trialists' Collaboration Organised Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke: Network Meta-Analysis*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 4. CD000197. [CrossRef]
20. Neumann P.J., Ganiats T.G., Russell L.B., Sanders G.D., Siegel J.E., Neumann P.J. et al. (Eds.) *Cost-Effectiveness in Health and Medicine, 2nd ed.*; Oxford University Press: Oxford, UK. 2016. ISBN 978-0-19049293-9.
21. Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K., Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 4th ed.*; Oxford University Press: Oxford, UK. 2015. ISBN 978-0-19-966588-4.
22. Bettger J.P., Cadilhac D.A. *Stroke Care Costs and Cost-Effectiveness to Inform Health Policy*. *Stroke.* 2022. 53. 2078-2081. [CrossRef]
23. Beghi E., Binder H., Birlé C., Bornstein N., Diserens K., Groppa S. et al. *European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies Guideline on Pharmacological Support in Early Motor Rehabilitation after Acute Ischaemic Stroke*. *Eur. J. Neurology.* 2021. 28. 2831-2845. [CrossRef]
24. Platz T. *Rehabilitative Therapy for Arm Paresis Following a Stroke*. 2020. Available online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html> (accessed on 6 January 2022).
25. Teasell R., Hussein N., Mirkowski M., Vanderlaan D., Saikaley M., Longval M., Iruthayarajah J. *Stroke Rehabilitation Clinician*

Handbook; Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation: London, ON, Canada. 2020.

26. Muresanu D.F. Neuroplasticity and Neurorecovery. *Stroke*. 2009. 37-49. [CrossRef]

27. Strilciuc S. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. *Pharmaceuticals*. 2021. 14. 1297. [CrossRef] [PubMed]

28. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Homberg V. et al. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Early Post-Stroke Recovery: A Meta-Analysis of Nine Randomized Clinical Trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39. 629-640. [CrossRef]

29. Alvarez X.A., Sampedro C., Figueroa J., Tellado I., Gonzalez A., Garda-Fantini M. et al. Reductions in QEEG Slowing over 1 Year and after Treatment with Cerebrolysin in Patients with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neural. Transm.* 2008. 115. 683-692. [CrossRef]

30. Muresanu D.F., Florian S., Homberg V., Matula C., von Steinbuechel N., Vos, P.E. et al. Efficacy and Safety of Cerebrolysin in Neurorecovery after Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: Results from the CAPTAIN II Trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1171-1181. [CrossRef]

31. Poon W., Matula C., Vos P.E., Muresanu D.F., von Steinbuechel N., von Wild K. et al. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Acute Brain Injury and Neurorecovery: CAPTAIN I — a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Asian-Pacific Trial. *Neurol. Sci.* 2019. 41. 281-293. [CrossRef] [PubMed]

32. Kulikov A., Abdrashitova G. Cost-Effectiveness Analysis of Cerebrolysin In The Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke Moderate and Severe Degrees of Severity In The Russian Federation. *Value Health*. 2015. 18. A705. [CrossRef]

33. Walter E., Bauer M., Ressler S. Cost-Effectiveness Of Combined Treatment With Alteplase (Rt-Pa) And Cerebrolysin In Acute Ischemic Hemispheric Stroke In Austria. *Value Health*. 2015. 18. A390. [CrossRef]

34. Vladescu C., Scintee S.G., Olsavszky V., Hernandez-Quevedo C., Sagan A. Romania: Health System Review. *Health Syst. Transit.* 2016. 18. 1-170.

35. GDP per Capita (Current US\$)—Romania, Data. Available online: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=RO> (accessed on 16 February 2022).

36. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016. 47. 151-159. [CrossRef] [PubMed]

37. Calculating QALYs from the SF-36 and SF-12, Available from University of Sheffield. Available online: <https://licensing.sheffield.ac.uk/product/SF-6D> (accessed on 7 January 2022).

38. 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. 12. 444-450. [CrossRef]

39. Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemans L., Caro J., Mullins C.D., Nuijten M. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value Health*. 2007. 10. 336-347. [CrossRef] [PubMed]

40. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Chorney L.R., Cramer S.C. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016. 47. e98-e169. [CrossRef]

41. Ringelstein E.B., Chamorro A., Kaste M., Langhorne P., Leys D., Lyrer P. et al. European Stroke Organisation Recommendations to Establish a Stroke Unit and Stroke Center. *Stroke*. 2013. 44. 828-840. [CrossRef]

42. Adiunea Prioritara Pentru Tratamentul Interventional Al Pacientilor Cu Avc Acut Procedura Operationala Standard Privind Traseul Pacientului Sti Protocolul Terapeutic; Romanian Society of Neurology: Bucharest, Romania, 2018.

43. Strilciuc S., Grad D.A., Mixich V., Stan A., Buzoianu A.D., Vladescu C., Vintan M.A. Societal Cost of Ischemic Stroke in Romania: Results from a Retrospective County-Level Study. *Brain Sci*. 2021. 11. 689. [CrossRef]

44. Norrving B., Barrick J., Davalos A., Dichgans M., Cordonnier C., Guekht A. et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur. Stroke J.* 2018. 3. 309-336. [CrossRef] [PubMed]

45. Vester J., Bornstein N., Heiss W.-D., Vosko M., Moessler H., Jech M. et al. C-REGS 2—Design and Methodology of a High-Quality Comparative Effectiveness Observational Trial. *J. Med. Life*. 2021. 14. 700-709. [CrossRef] [PubMed]

46. Tiu C., Terecoasa E.O., Tuta S., Balasa R., Simu M., Sabau M. et al. Quality of Acute Stroke Care in Romania: Achievements and Gaps between 2017 and 2022. *Eur. Stroke J.* 2023. 8. 44-51. [CrossRef]

47. Lorenzovici L., Szekely A., Csanadi M., Gaal P. Cost Assessment of Inpatient Care Episodes of Stroke in Romania. *Front. Public Health*. 2020. 8. 605919. [CrossRef]

48. Strilciuc S., Grad D.A., Radu C., Chira D., Stan A., Ungureanu M., Gheorghe A., Muresanu F.-D. The Economic Burden of Stroke: A Systematic Review of Cost of Illness Studies. *J. Med. Life*. 2021. 14. 606-619. [CrossRef]

49. Thokala P., Ochalek J., Leech A.A., Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: The Past, the Present and the Future. *Pharmacoeconomics*. 2018. 36. 509-522. [CrossRef]

50. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., Roth G.A., Johnson C.O., Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke*. 2020. 51. 2418-2427. [CrossRef] [PubMed]

51. Value Assessment Framework. Available online: <https://icer.org/our-approach/methods-process/value-assessment-framework/> (accessed on 12 April 2023).

52. Lopert R., Ruiz F., Gheorghe A., Chanturidze T. Technical Assistance for institution building of Health Technology Assessment structure, including training for the National Agency for Medicines & Medical Devices. In *Situational Analysis of Romanian HTA*; Romanian Ministry of Health: Bucharest, Romania, 2017.

53. Radu C.-P., Chiriac N.D., Pravat A.M. The Development of the Romanian Scorecard HTA System. *Value Health Reg. Issues* 2016. 10. 41-47. [CrossRef] [PubMed]

54. McDougall J.A., Furnback W.E., Wang B.C.M., Mahlich J. Understanding the Global Measurement of Willingness to Pay in Health. *J. Mark. Access Health Policy*. 2020. 8. 1717030. [CrossRef] [PubMed]

Уперше опубліковано:
Healthcare. 2023. 11. 1497.

<https://doi.org/10.3390/healthcare11101497> ■

Stefan Strilciuc^{1,2,3}, Constantin Radu⁴, Diana-Alecsandra Grad^{2,3}, Adina Dora Stan^{1,2}, Cristian Vladescu^{5,6}, Anca Dana Buzoianu⁷, Dafin Muresanu^{1,2}

¹Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

³Department of Public Health, Faculty of Political, Administrative and Communication Sciences, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

⁴Yale School of Public Health, Yale University, New Haven, CT, USA

⁵National Institute for Management of Health Services, Bucuresti, Romania

⁶Faculty of Medicine, Titu Maiorescu University, Bucuresti, Romania

⁷Department of Clinical Pharmacology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

Cost-effectiveness of Cerebrolysin after ischemic stroke: secondary analysis of the CARS study

Abstract. The cost-effectiveness of Cerebrolysin as an add-on therapy for moderate-severe acute ischemic stroke is a topic that remains understudied. This study aims to address this gap by performing a comprehensive cost-utility analysis using both deterministic and probabilistic methods from a payer perspective and within the Romanian inpatient care setting. Quality-adjusted life years (QALYs) were calculated using partial individual patient data from the 2016 Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) trial, utilizing three different health state valuation models. Cost data was extracted from actual acute care costs reported by Romanian public hospitals for reimbursement purposes for patients included in the CARS study. Incremental cost-effectiveness ratios were calculated for each treatment arm for the duration of the clinical trial. Deterministic analysis based on sample mean values indicates Cerebrolysin would be cost-effective at a threshold between roughly 18.8 and 29.9 thousand EUR,

depending on valuation techniques. Probabilistic sensitivity analysis results indicate an 80 % chance probability of cost-effectiveness of Cerebrolysin as an add-on therapy for acute ischemic stroke, considering a willingness-to-pay threshold of 50,000 EUR in a 90-day timeframe after stroke. Further economic evaluations of Cerebrolysin are needed to strengthen these findings, covering a timeframe of at least 12 months after the acute incident, which would account for treatment effects spanning beyond the first 90 days after ischemic stroke. These should be conducted to determine its cost-effectiveness under various care settings and patient pathways. Most importantly, modeling techniques are needed to answer important questions such as the estimates of population gain in QALYs after acute administration of Cerebrolysin and the potential offsetting of direct medical costs as a result of administering the intervention.

Keywords: stroke; cerebrolysin; cost-effectiveness

УДК 616.32/-34-009.7-036.12-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1041>

Єрошкін О.А., Романуха Д.М.

ДУ «Головний медичний центр МВС України», м. Київ, Україна

Малоінвазивні втручання на сонячному сплетенні в пацієнтів зі стійким болем у животі, спричиненим раком підшлункової залози

Резюме. *Актуальність.* Хронічний біль у животі поширений у 50 % пацієнтів з інтраабдомінальними злоякісними новоутвореннями і має величезний вплив на якість їхнього життя. Зі збільшенням кількості й доз системних анальгетиків зростає й частота побічних ефектів, які можуть ще більше погіршити функціональний стан, що важливо для цієї когорти хворих, у яких п'ятирічна виживаність становить лише 8 %. *Мета дослідження:* оцінити ефективність і безпечність нейролізу сонячного сплетення під контролем комп'ютерної томографії як методу зменшення стійкого, вираженого болю в пацієнтів з раком підшлункової залози, що впливає на їхній функціональний статус. *Матеріали та методи.* Проведено аналіз результатів 17 інтервенційних втручань на черевному сплетенні у 16 учасників, одному пацієнту симпатолізіс виконали двічі. Критерії включення учасників у дослідження: особи, у яких був встановлений діагноз раку підшлункової залози, зі стійким фармакорезистентним нейропатичним болем у животі протягом ≥ 3 місяців, що не піддавався медикаментозній корекції, у тому числі опіоїдами, протизапальними препаратами та іншими консервативними методами лікування. Вік хворих становив від 39 до 72 років (середній вік — $62,6 \pm 8,2$ року), 10 (62,5 %) учасників дослідження — чоловіки, 6 (37,5 %) — жінки. *Результати.* Усім хворим інтервенції були успішно виконані з першої спроби. Випадків перфорації порожнистих органів, пошкодження судин, плевральних синусів або інших структур черевної, грудної порожнини не було. Не зафіксовано жодних неврологічних ускладнень, і жоден пацієнт не потребував переливання крові. Усі досліджувані пацієнти мали значне зменшення болю за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) порівняно з оцінкою перед втручанням як через один тиждень після процедури — з $9,7 \pm 0,6$ до $4,7 \pm 1,4$ ($P < 0,001$), так і через шість місяців — з $9,7 \pm 0,6$ до $4,1 \pm 1,4$ ($P < 0,001$) відповідно. Середня оцінка за шкалою Карновського через тиждень після процедури порівняно з даними до втручання зростає з $64,7 \pm 7,9$ до $78,2 \pm 6,4$ ($P < 0,001$). Вірогідне поліпшення функціонального статусу зберігалося до трьох місяців — $71,2 \pm 6,9$ ($P < 0,001$). Однак через пів року цей показник становив $63,5 \pm 6,0$ ($P = 0,668$), що було пов'язано не тільки з інтенсивністю больового синдрому, але й з іншими ускладненнями перебігу основного захворювання (асцит, кахексія, прологнація росту пухлини, паліативні хірургічні втручання та інше). *Висновки.* Нейролізіс черевного сплетення під контролем комп'ютерної томографії є безпечною та ефективною процедурою для пацієнтів з абдомінальним болем, спричиненим неоперабельним раком підшлункової залози. Симпатолізіс забезпечує тривале, значне зменшення больового синдрому за ВАШ через 1, 3, 6 місяців ($P < 0,001$) і підвищує функціональний статус пацієнтів за шкалою Карновського через 1 ($P < 0,001$) і 3 місяці ($p = 0,023$). Слід розглядати нейролізіс сонячного сплетення як частину міждисциплінарного підходу для комплексного лікування болю у верхній частині живота, пов'язаного з раком, на ранніх стадіях захворювання.

Ключові слова: нейролізіс; симпатолізіс; черевне сплетення; рак підшлункової залози; біль у животі; раковий біль; лікування болю

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Романуха Дмитро Миколайович, лікар-нейрохірург, відділення нейрохірургії, ДУ «Головний медичний центр МВС України», вул. Бердичівська, 1, м. Київ, 04116, Україна; e-mail: neuromanukha@gmail.comFor correspondence: Dmytro M. Romanukha, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, State Institution "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine", Berdychivska st., 1, Kyiv, 04116, Ukraine; e-mail: neuromanukha@gmail.com

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

Вступ

Хронічний біль у животі поширений у 50 % пацієнтів з інтраабдомінальними злоякісними новоутвореннями і має величезний вплив на якість життя цих пацієнтів [1, 2]. Зі збільшенням кількості та доз системних анальгетиків зростає й частота таких побічних ефектів, як сонливість, запаморочення, запор, свербіж, нудота і блювання [3]. Ці побічні ефекти можуть ще більше погіршити якість життя, що важливо для цієї когорти хворих, у яких п'ятирічна виживаність становить лише 8 % [4]. Отже, малоінвазивні методики втручань на черевному сплетенні (ЧС) все частіше застосовуються в клінічній практиці, вони є ефективним альтернативним методом зменшення болю, підвищення якості життя пацієнтів і мінімізації використання опіоїдів [3–5].

ЧС є найбільшим вегетативним сплетенням, що складається з нервових волокон і вузлів, через свою радіальну форму воно відоме як сонячне сплетення. ЧС розташоване над передньою і бічною поверхнями аорти, поруч з відгалуженням черевного артеріального стовбура і верхньої брижової артерії. ЧС локалізується на рівні XII грудного — I поперекового хребців у заочеревинній жировій клітковині, позаду від підшлункової залози та шлунка, і відокремлене позаду ніжками діафрагми [2, 5].

Аферентні сенсорні сигнали від підшлункової залози, діафрагми, печінки, селезінки, шлунка, проксимальної частини поперечної та висхідної ободової кишки, надниркових залоз, нирок, черевної аорти та брижі передаються через вісцеральні сенсорні волокна ЧС. Імпульси проходять від сплетення до нутрошевих нервів і надходять у спинний мозок від 5-го до 9-го грудних сегментів [6].

ЧС є встановленою мішенню для ін'єкцій з метою забезпечення знеболювання пацієнтів з болем, спричиненим злоякісною пухлиною підшлункової залози або інших органів, розташованих у безпосередній близькості [7].

Нейролізис черевного сплетення (НЧС), або симпатолізис — це процедура, метою якої є руйнування аферентних волокон, що передають больові імпульси від органів черевної порожнини. Під час цієї процедури відбувається коагуляція білка і некроз волокон ЧС. Хімічний нейролізис виконується з використанням високопроцентного етилового спирту або фенолу, термічний — за рахунок коагуляції волокон ЧС за допомогою радіочастотної абляції [5, 6].

Існує кілька методів введення нейролітиків у ЧС. Вони включають: пряме введення нейролітика або коагуляцію волокон ЧС під час хірургічного втручання; черезшкірну ін'єкцію переднім трансабдомінальним доступом або заднім паравертебральним під контролем флюороскопії, ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії; ін'єкцію ендоскопічним доступом через задню стінку шлунка за допомогою ендоскопічної ультрасонографії [8–11].

КТ-навігація дозволяє безпосередньо візуалізувати важливі судинні структури, зокрема аорту, черевний

стовбур і верхню брижову артерію. Однією з головних переваг КТ є можливість стежити за поширенням нейролітичного агента і виявляти його витік у черевну порожнину [3, 5, 6].

Метою цього дослідження було оцінити цінність нейролізису черевного сплетення під контролем комп'ютерної томографії як ефективного методу лікування стійкого больового синдрому, пов'язаного з неоперабельним раком підшлункової залози.

Матеріали та методи

Проспективне інтервенційне дослідження було проведено на базі двох медичних закладів у м. Києві (Україна): ДУ «Головний медичний центр МВС України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2017 року по 2023 рік включно. Проведення дослідження затверджене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 3 від 16 грудня 2020 р.). Письмова інформована згода була отримана від пацієнтів після детального пояснення процедури. Дослідження не пов'язане з підвищеним ризиком для суб'єктів дослідження і виконане з урахуванням біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Проведено аналіз результатів 17 інтервенційних втручань на ЧС у 16 учасників, одному пацієнту симпатолізис виконували двічі. Критерії для включення учасників у дослідження: особи, у яких був встановлений діагноз раку підшлункової залози, зі стійким фармакорезистентним нейропатичним болем у животі протягом ≥ 3 місяців, що не піддавався медикаментозній корекції, в тому числі опіоїдами, протизапальними препаратами та іншими консервативними методами лікування. Вік хворих становив від 39 до 72 років (середній вік — $62,6 \pm 8,2$ року), 10 (62,5 %) учасників дослідження — чоловіки, 6 (37,5 %) — жінки. Критерії виключення: пацієнти з наявністю локальної інфекції в місці пункції чи системною інфекцією (сепсис); алергія на будь-який анестетик або контрастний барвник; особи з порушенням профілю коагуляції; аневризма, пристінковий тромб, обширна атеросклеротична кальцифікація черевного відділу аорти; пацієнти з психічними розладами, які перебувають під диспансерним наглядом у психіатра; неможливість продовжувати участь у дослідженні протягом періоду спостереження.

Дизайн дослідження

Пацієнти були відібрані для емпіричного аналізу ін'єкцій ЧС під КТ-контролем, апарат GE Revolution Evo на 64/128 зрізів (General Electric, США), що використовувався в госпіталі МВС, і Toshiba Aquilion Prime на 80/160 зрізів (Toshiba, Японія) в Інституті нейрохірургії. Симпатолізис проводили в госпіталізованих пацієнтів, які проходили паліативне лікування з приводу термінальних стадій раку підшлункової залози. При амбулаторному проведенні процедури ослаблених пацієнтів залишали під динамічним спостереженням на ніч. НЧС виконували натще. Перед процедурою вимі-

рювалися такі показники: артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і оксигенація. У більшості випадків це були кахектичні хворі літнього віку з низьким артеріальним тиском. Перед процедурою встановлювали внутрішньовенний катетер, оскільки гіпотонія є частим ускладненням. Упродовж декількох днів до симпатолізу всіх пацієнтів просили випивати щонайменше 1,5–2,0 л води на добу. При неможливості проводили внутрішньовенну інфузію 500–1000 мл фізіологічного розчину. У дослідженні нейролізис виконували під місцевою анестезією, однак усім пацієнтам під час процедури здійснювався кардіореспіраторний моніторинг (електрокардіографія, контроль артеріального тиску й пульсоксиметрія) в присутності чергового анестезіолога. Потреби у внутрішньовенній седатії за допомогою фентанілу, мідазоламу або загальної анестезії з інтубацією не було.

В усіх пацієнтів був застосований двобічний задній асиметричний паравертебральний антекуральний парааортальний доступ. При неможливості прийняти положення на животі через виражений дискомфорт чи больовий синдром у зв'язку з асцитом або з інших причин пацієнти перебували в положенні на правому чи лівому боці. Оптимальне місце пункції розташоване латеральніше на 5–7 см від середньої лінії на рівні хребця L1 або на рівні нижнього краю 12-го ребра, напрямом руху голки приблизно на 45° медіально і 15° доверху (краніально) (рис. 1).

Асиметрія доступу пов'язана з положенням черевного відділу аорти, яка часто розміщується ближче до лівого краю хребта. У зв'язку із цими анатомічними особливостями місце пункції ліворуч обиралося латеральніше — 7 см від середньої лінії, ніж праворуч — 5 см. Траєкторія голки проходила під більш гострим кутом для досягнення цілі — волокон ЧС, які розміщуються допереду від аорти.

З дотриманням усіх правил асептики після підшкірної інфільтрації 2% розчином лідокаїну голку зі скошеним кінчиком 22G завдовжки 120 мм поступово просувають поруч з тілами хребців допереду. Ідеальне положення кінчика голки — приблизно на 1 см спереду від аорти, між діафрагмальними ніжками й підшлунковою залозою, на рівні між черевним стовбуром і верхньою брижовою артерією, що підтверджується контрольним КТ-скануванням. Вводиться з кожного боку 1 мл розведеного у фізіологічному розчині 1 : 2/1 : 3 радіонепрозорого барвника томогексол 350 («Фармак», Україна). Після чого вводилося 5 мл 0,5% бупівакаїну з кожного боку для зменшення больової реакції під час інфузії спирту. Потім повільно вводили 20 мл 96% етилового спирту (по 10 мл з кожного боку). При КТ-візуалізації важливо підтвердити поширення нейролітика вздовж передньобочкової поверхні та спереду від аорти в заочеревинному просторі, оскільки саме поширення нейролітика є запорукою успішного симпатолізу (рис. 2).

Для аналізу використовували дані пацієнтів, які завершили період спостереження. З пацієнтами, які не мали змоги відвідати клініку, зв'язувалися по телефону,

їхні відповіді збирали й записували. Дані були зібрані з оглядів пацієнтів, яких обстежували за допомогою попереднього опитування на основі візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) від 1 до 10, де 0 — відсутність болю, 10 — нестерпний біль. До та після процедури оцінювали функціональний статус пацієнтів за шкалою Карновського (ШК, 0–100). За учасниками спостерігали протягом шести місяців, оцінювання проводили через один тиждень, один, три і шість місяців відповідно.

Статистичний аналіз

Дані були проаналізовані за допомогою статистичного пакета MedCalc V 22.016. Кількісні дані, тобто вік, бал за ВАШ, бал за ШК були проаналізовані як середнє значення і стандартне відхилення. При обробці статистичних даних визначали середнє значення і стандартне відхилення ($\pm s$) показника або медіану (m) і міжквартильний інтервал (QI–QIII). Для виявлення відмінностей після проведених інтервенцій використано критерій Стьюдента для пов'язаних вибірок у випадку нормального розподілу даних, Т-критерій Вількоксона для пов'язаних вибірок у випадку розподілу, відмінного від нормального. При проведенні аналізу результатів дослідження за критичний рівень значущості приймали 0,05.

Результати

Шістнадцять послідовно включених пацієнтів, які страждали від сильного, стійкого болю в животі через рак підшлункової залози, були об'єктами цього дослідження. Їх демографічні дані та інші клінічні змінні наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів у дослідженні (n = 16)

Стать	Число пацієнтів	
	n	%
Чоловіки	10	62,5
Жінки	6	37,5
Вік (роки), Mean \pm SD	62,6 \pm 8,2 (39–72)	

Усім хворим інтервенції були успішно виконані з першої спроби. Під час процедури не виникло жодних труднощів. Випадків перфорації порожнистих органів, пошкодження судин, плевральних синусів або інших структур черевної або грудної порожнин не було. Не зафіксовано жодних неврологічних ускладнень, і жоден пацієнт не потребував переливання крові.

Одному учаснику дослідження (6,25 %) процедуру було виконано повторно через шість місяців. Чоловік звернувся до нас у клініку з проханням повторити процедуру, оскільки пів року після процедури почував себе задовільно, однак через шість місяців біль знову став високої інтенсивності.

У чотирьох (23,0 %) пацієнтів після процедури був відмічений локальний біль у спині в ділянці ін'єкції, який тривав до доби (табл. 2), незважаючи на те, що перед евакуацією голок вводилося до 5 мл фізіологіч-

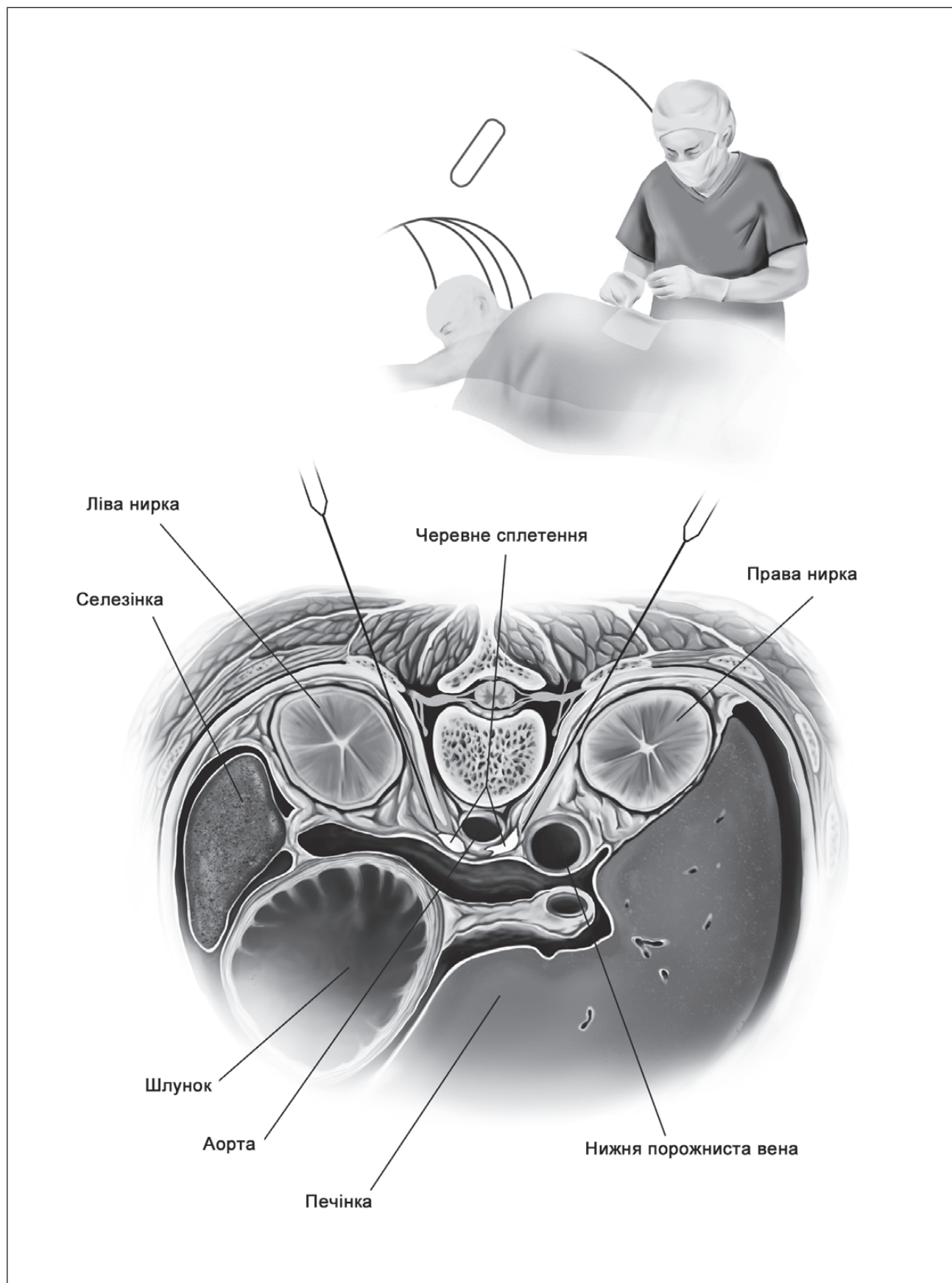


Рисунок 1. Схематичне зображення інтервенції на черевному сплетенні, положення пацієнта, анатомічне взаєморозташування органів і структур при встановленні голок

ного розчину з метою мінімізації ризику поширення спирту, який залишився у голці, у м'якій тканині в ділянці проколу. У двох (12,0 %) спостереженнях була зафіксована транзиторна діарея. Механізм виникнення діареї не повністю вивчено, імовірно, вона є наслідком підвищення парасимпатичної активності на шлунково-кишковий тракт через блок або нейроліз симпатичних волокон ЧС. В обох випадках діарея мала транзиторний характер і не потребувала специфічного лікування. Два учасники (12,0 %) після процедури мали біль внизу живота, який пацієнти описували як біль, що іррадіює за ходом сечоводу донизу і в пахову ділянку. Причина такого болювого синдрому невідома. Вважаємо, що це явище пов'язане з подразненням капсули нирки при проходженні голки поряд з нею або її подразненням від дії самого нейролітичного агента. Біль регресував в обох випадках менше ніж через 24 години після інтервенції. В одного пацієнта (6,0 %) виникла післяпроцедурна гіпотензія, що потребувала внутрішньовенної інфузії кристалоїдних розчинів, дексаметазону. Ортостатична гіпотензія є наслідком втрати симпатичного впливу на судинну стінку великих артерій черевного відділу аорти та їх розширення. Артеріальний тиск у пацієнта нормалізувався впродовж декількох годин спостереження.

Таблиця 2. Побічні явища й ускладнення нейролізису черевного сплетення в досліджуваних пацієнтів (n = 17)

Постпроцедурні ускладнення	Число	
	n	%
Без ускладнень	8	47,0
Локальний біль у місці проколу	4	23,0
Транзиторна діарея	2	12,0
Біль за ходом сечоводу	2	12,0
Ортостатична гіпотензія	1	6,0

Усі досліджувані пацієнти мали значне зменшення болю за ВАШ порівняно з оцінкою перед втручанням через один тиждень після процедури: з $9,7 \pm 0,6$ до $4,7 \pm 1,4$ відповідно (табл. 3). Спостерігалось стійке (до шести місяців після симпатолізису) виражене зниження інтенсивності болю з вірогідною різницею за ВАШ порівняно з показником до інтервенції ($P < 0,001$) (рис. 3). Середня оцінка за ШК до і через тиждень після процедури становила $64,7 \pm 7,9$ і $78,2 \pm 6,4$ відповідно. Середнє значення функціональ-

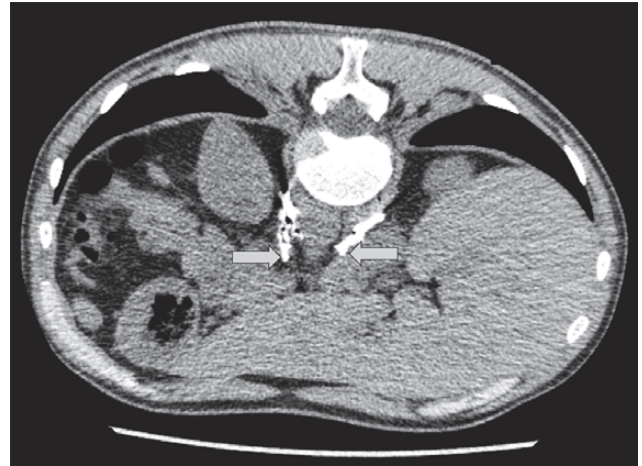


Рисунок 2. Контрольна КТ-серія у 64-річного пацієнта зі встановленим діагнозом раку підшлункової залози, який страждає від вираженого болю у верхній частині черевної порожнини. Візуально-аналогова шкала до процедури — 10 балів. Виконаний симпатолізис двобічним заднім паравертебральним антекуралним доступом. Зеленими стрілками позначено поширення (вільна дифузія) контрасту в антекуралному просторі, уздовж бічної та передньої поверхні аорти і черевного артеріального стовбура — місця локалізації вузлів ЧС. Після чого введено 20 мл 96% етанолу. Візуально-аналогова шкала після процедури — 2 бали

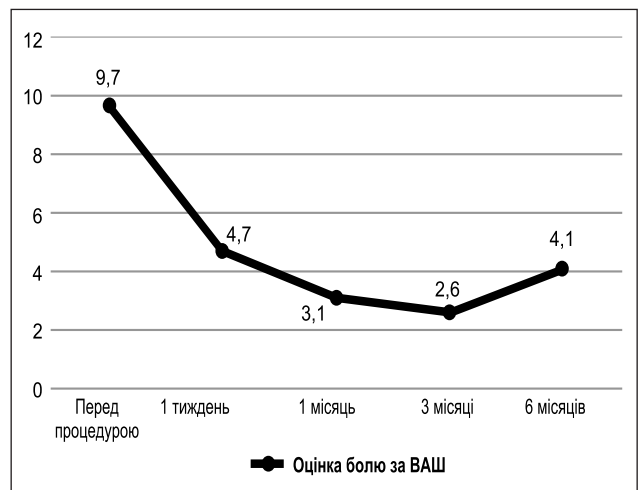


Рисунок 3. Середні значення ВАШ у різні часові інтервали

Таблиця 3. Порівняння балів за ВАШ, оцінки за ШК до і після всіх втручань (n = 17)

Термін	Бали за ВАШ	P	Оцінка за ШК	P
Перед процедурою	$9,7 \pm 0,6$	$< 0,001$	$64,7 \pm 7,9$	$< 0,001$
Через 1 тиждень	$4,7 \pm 1,4$	$< 0,001$	$78,2 \pm 6,4$	$< 0,001$
Через 1 місяць	$3,1 \pm 1,5$	$< 0,001$	$78,8 \pm 6,9$	$< 0,001$
Через 3 місяці	$2,6 \pm 1,3$	$< 0,001$	$71,2 \pm 6,9$	0,023
Через 6 місяців	$4,1 \pm 1,4$	$< 0,001$	$63,5 \pm 6,0$	0,668

ного статусу пацієнтів за ШК збільшилося у перші три місяці після процедури після НЧС з різницею, яка є статистично значущою, як показано в табл. 3. Подальше зниження статусу через шість місяців також пов'язане з основним захворюванням пацієнтів.

Обговорення

Неодноразово було продемонстровано, що НЧС забезпечує надійне довгострокове зменшення хронічного болю, значно зменшує кількість прийому наркотичних анальгетиків і частоту пов'язаних з ними побічних ефектів у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями незалежно від методики [3, 4, 6–10].

Метааналіз із залученням 1117 пацієнтів, з яких 707 (63,0 %) мали рак підшлункової залози, а інші 37 % мали непанкреатичні інтраабдомінальні злоякісні новоутворення, показав такі результати. Через два тижні після симпатолізу відзначено добре або відмінне полегшення болю у 89,0 % пацієнтів, частковий або повний регрес болю зберігався у 90,0% пацієнтів через 3 місяці та від 70,0 до 90,0 % — до смерті [12]. Результати нашого дослідження підтверджують ці висновки, оскільки в пацієнтів з тяжкими порушенням функції підшлункової залози НЧС показав себе як безпечна, мінімально інвазивна процедура, що добре сприймається та переноситься. Він ефективний для полегшення болю в 100 % досліджених учасників з неоперабельним раком підшлункової залози. Після втручання 100 % пацієнтів продемонстрували відмінну відповідь зі значним і стійким зменшенням болю протягом перших шести місяців ($P < 0,001$).

Адекватний контроль болю має вирішальне значення в таких ослаблених онкологічних хворих. Висока інтенсивність болю негативно впливає на функціональний стан, мобільність, настрій і сон пацієнтів, а відповідно — і на якість їхнього життя [13]. Molnar et al. дослідили вплив нейролізу ЧС на інтенсивність болю за ВАШ і якість життя за даними опитувальника SF-36 у 16 пацієнтів [14]. Результати показали, що в пацієнтів після симпатолізу спостерігалось як значне зниження ($P = 0,002$) інтенсивності болю за ВАШ, так і поліпшення показників якості життя за SF-36 ($P < 0,001$) протягом принаймні п'яти тижнів після втручання (період спостереження дослідження). У нашій серії випадків отримано збільшення показників функціонального статусу пацієнтів за ШК у перші три місяці після процедури ($P < 0,001$), що перш за все пов'язано із зменшенням болювого синдрому, зменшенням використання опіоїдів і їх побічних дій. Не підтверджено вплив нейролізу ЧС на функціональний статус за ШК через пів року після процедури ($P = 0,668$), що може бути пов'язано не тільки з інтенсивністю болювого синдрому, але й з іншими ускладненнями перебігу основного захворювання (асцит, кахексія, прологнація росту пухлини, паліативні хірургічні втручання та інше).

Важливим для успіху симпатолізу є термін проведення процедури відповідно до встановлення діагнозу (стадії захворювання) і тривалості болювого синдрому. Ischia et al. вважають, що оптимальним є виконання

нейролізу ЧС у термін до двох місяців після початку болювого синдрому, це зумовлює значно більшу ефективність процедури, ніж проведення нейролізу в пізніші терміни [15]. Дане явище пояснюється розвитком соматичного компонента болю при розростанні пухлини й залученні в процес навколишніх структур, які не іннервуються ЧС, відповідно, інтервенції на ньому будуть значно менш результативними. У поданому дослідженні тривалість болю до процедури не вивчалася, однак вищевказана закономірність спостерігалась. Декільком пацієнтам з раком підшлункової залози НЧС був виконаний більше ніж через один рік від моменту початку болювого синдрому. Хоча ці пацієнти відзначали зменшення болю, воно було не настільки результативним і стійким, як в інших учасників. Ці пацієнти потребували подальшого використання наркотичних анальгетиків, що також могло бути пов'язано з довготривалим їх прийомом і звиканням.

Ефективність процедури безпосередньо пов'язана зі ступенем дифузії (поширення) етанолу в антекруральному просторі, а також з його введенням об'ємом. У літературі кількість введеного нейролітичного агента варіює від 10 до 50 мл [3, 12]. Вважаємо, що оптимальний об'єм спирту становить 15–25 мл, більша кількість може призвести до вираженої болювої реакції, незважаючи на попереднє введення анестетика (бупівакаїну) у волокна ЧС. Більший об'єм етилового спирту раціонально вводити при адекватному анестезіологічному забезпеченні, наприклад, під час проведення процедури під загальною анестезією. Коректна дифузія агента в антекруральному просторі візуалізується під час контрольного КТ-сканування завдяки попередньому введенню барвника. Саме ця ознака є запорукою успішного симпатолізу — руйнування (нейролізу) волокон ЧС.

Як свідчить наш клінічний досвід, у гіперстеніків виконати процедуру легше, оскільки існує можливість збільшення кута медіально — напрям голки до передньої поверхні аорти. Хоча більшість пацієнтів, яким виконувалася процедура, були астеничної конституції у зв'язку з перебігом основного захворювання.

У випадках післяопераційних або післяпроменевих рубцевих змін, значно поширеного інфільтративного росту пухлини (особливо в преаортальному просторі та при компресії оточуючих органів і структур), повторних інтервенцій на ЧС ін'єкція нейролітика може бути ускладненою або неможливою у зв'язку зі значним опором при введенні. У таких випадках рекомендуємо виконувати нейроліз нутрощевих нервів у ретрокруральному просторі, що також дає значний анальгетичний ефект (рис. 4).

При неможливості/проблематичності паравертебрального підходу рекомендуємо застосовувати задній трансвертебрально-дисковий доступ (рис. 5).

Його використовують у випадках, коли паравертебральному доступу перешкоджають поперечний відросток хребців чи ребра, аномальна анатомія заочеревинного простору, у тому числі змінена пухлинними масами. У такому разі голка безпосередньо перетинає міжхребцевий диск T12-L1 або L1-L2 для проникнення у парааортальний простір на рівні черевного ар-

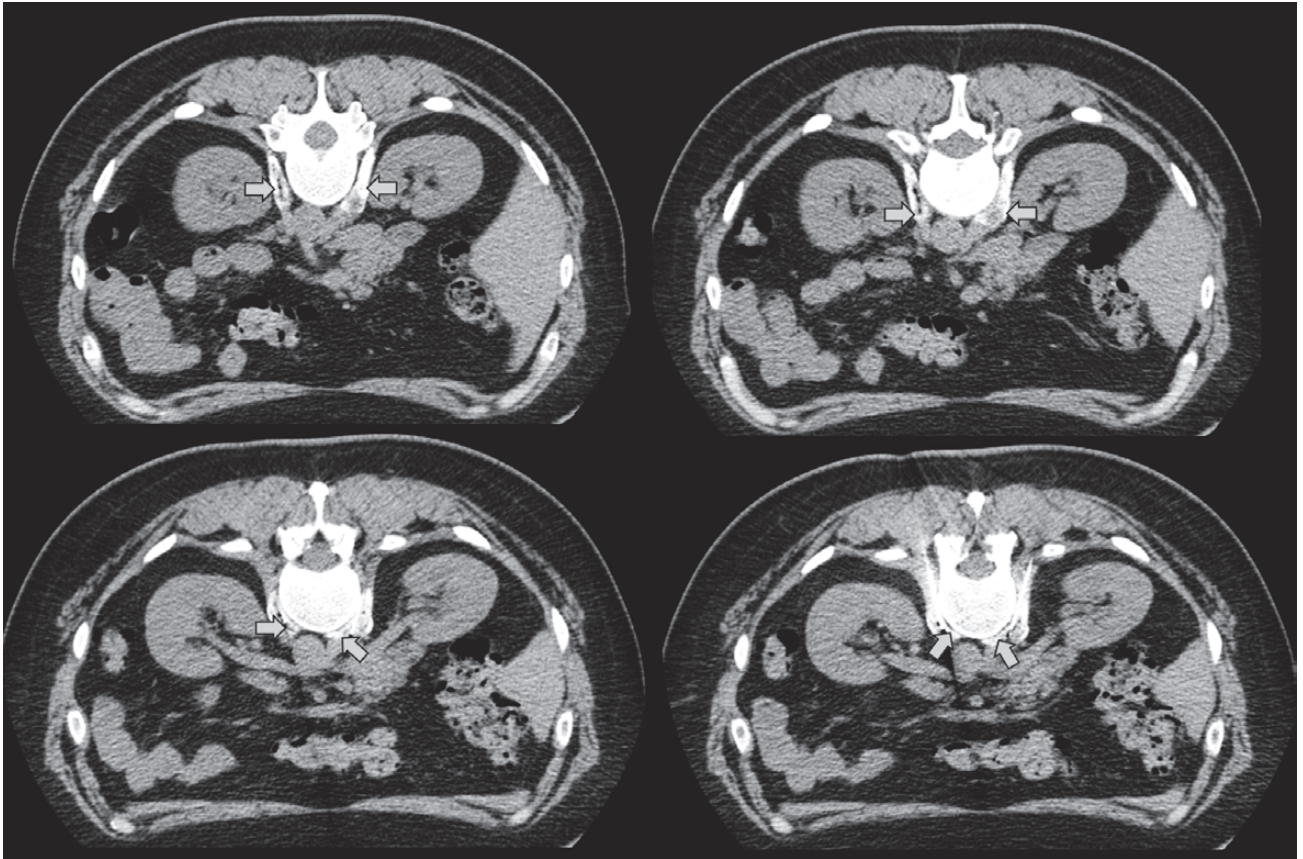


Рисунок 4. Демонстрація двобічного заднього паравертебрального ретрокурального доступу з нейролізісом внутрощевих нервів і зниженням інтенсивності болю за ВАШ з 10 до 3 у пацієнтки 59 років

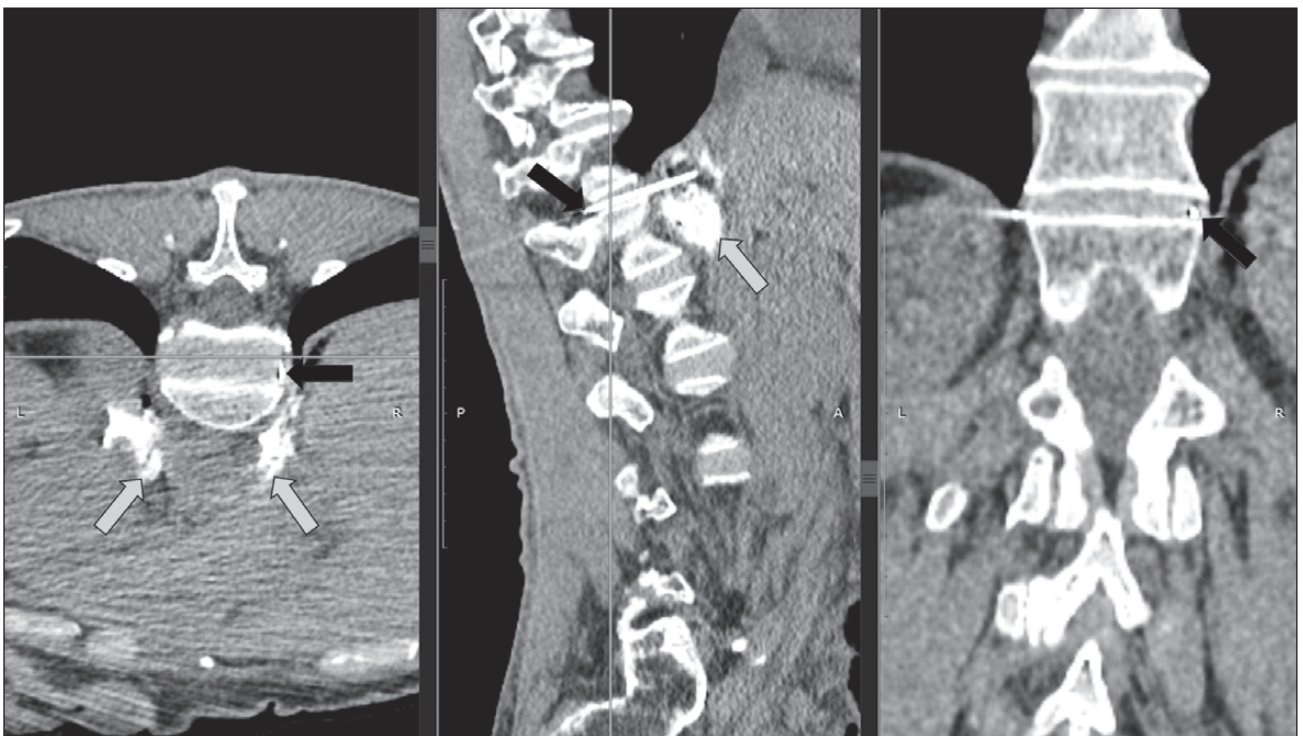


Рисунок 5. Задній трансвертебрально-дисковий доступ. Чорними стрілками вказано проходження голки через латеральні відділи міжхребцевого диска T12-L1. Сірі стрілки вказують на поширення барвника і нейролітика в ЧС. Ускладнень під час і після інтервенції не зафіксовано



Рисунок 6. Передній трансортальний доступ. Чорними стрілками вказано проходження голки через латеральну стінку аорти ліворуч. Сіра стрілка вказує на поширення контрасту допереду і збоку від аорти. Білою стрілкою позначені металеві кліпси, що залишилися в пацієнта після оперативного втручання з приводу злоякісного новоутворення підшлункової залози. Ускладнень під час та після процедури не зафіксовано

теріального стовбура. При проходженні через диск є відчуття значного опору, а коли голка перетинає передню поздовжню зв'язку — відчуття провалу. До переваг доступу належать: менша ймовірність пошкодження плевральних синусів, легень, нирок — при задньому доступі; печінки чи шлунка — при передньому. До недоліків — ризик виникнення дисцитів, грижі міжхребцевого диска або більш грізне ускладнення — пошкодження спинного мозку, спинномозкових корінців безпосередньо голкою або витоконем нейролітичного агента в субарахноїдальний простір, уведення спирту в передню спинномозгову артерію або артерію Адамкевича чи їх токсичне ураження [16]. І хоча частота неврологічних ускладнень становить менше за 1 % [17, 18], неодноразово були описані випадки виникнення транзиторної чи стійкої нижньої параплегії після нейролізу ЧС [19].

На перший погляд задній трансортальний доступ здається небезпечним підходом до преортального простору: голка проколює задню і передню стінку аорти. Однак якщо провести ретельне КТ-планування траєкторії голки перед процедурою, виключити наявність аневризми, кальцифікації або пристінкового тромбу аорти, методика є досить безпечною (рис. 6).

Характерною ознакою цього доступу є активна пульсація голки при наближенні до стінок аорти та їх проколів. Після проходження передньої та задньої стінок слід ввести барвник і переконатися в позасудинному розташуванні кінчика голки для запобігання системному поширенню нейролітика. Перевага доступу полягає в мінімізації ризиків неврологічних ускладнень, поширення етанолу в канал хребта або до поперекового сплетення з ураженням нервових структур. Труднощі пов'язані із можливістю виникнення заочеревинного крововиливу, який може виникнути в 0,5 % пацієнтів, особливо із супутньою гіпертонічною хворобою або коагулопатією [17].

Висновки

1. Нейролізис черевного сплетення під контролем комп'ютерної томографії є безпечною та ефективною процедурою для пацієнтів з абдомінальним болем, спричиненим неоперабельним раком підшлункової залози.

2. Симпатолізис забезпечує тривале, значне полегшення больового синдрому за даними ВАШ через 1, 3, 6 місяців ($P < 0,001$) і підвищує функціональний статус пацієнтів за шкалою Карновського через 1 ($P < 0,001$) і 3 місяці ($P = 0,023$).

3. Слід розглядати нейролізис сонячного сплетення як частину міждисциплінарного підходу для комплексного лікування болю у верхній частині живота, пов'язаного з раком, на ранніх стадіях захворювання.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Етичні норми. Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 3 від 16 грудня 2020 р.).

Інформована згода. Від кожного пацієнта отримано інформовану згоду.

Список літератури

1. Cuomo A., Cascella M., Forte C.A., Bimonte S., Esposito G., De Santis S. et al. Careful Breakthrough Cancer Pain Treatment through Rapid-Onset Transmucosal Fentanyl Improves the Quality of Life in Cancer Patients: Results from the BEST Multicenter Study. *J.*

Clin. Med. 2020 Apr 2. 9(4). 1003. doi: 10.3390/jcm9041003. PMID: 32252426; PMCID: PMC7230287.

2. Urits I., Jones M.R., Orhurhu V., Peck J., Corrigan D., Hubble A. et al. A Comprehensive Review of the Celiac Plexus Block for the Management of Chronic Abdominal Pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2020 Jun 11. 24(8). 42. doi: 10.1007/s11916-020-00878-4. PMID: 32529305.

3. Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Stettner H., Pipam W., Breschan C., Feigl G., Likar R., Egger M. CT-Guided Coeliac Plexus Neurolysis in Patients with Intra-Abdominal Malignancy: A Retrospective Evaluation of 52 Palliative In-Patients. *Pain Ther.* 2021 Dec. 10(2). 1593-1603. doi: 10.1007/s40122-021-00317-1. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546553; PMCID: PMC8586091.

4. Dumitrescu A., Aggarwal A., Chye R. A retrospective case series of patients who have undergone coeliac plexus blocks for the purpose of alleviating pain due to intra-abdominal malignancy. *Cancer Rep. (Hoboken).* 2020 Oct. 3(5). e1265. doi: 10.1002/cnr2.1265. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32687682; PMCID: PMC7941512.

5. Eroshkin A.A., Romanukha D.M. CT-guided Celiac Plexus Neurolysis in the Management of Severe Upper Abdominal Pain. *Ukr. Neurosurg J.* 2020. 26(2). 34-45. doi: <https://doi.org/10.25305/unj.201779>.

6. Mohamed R.E., Amin M.A., Omar H.M. Computed tomography-guided celiac plexus neurolysis for intractable pain of unresectable pancreatic cancer. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2017 Sep 1. 48(3). 627-37. doi: 10.1016/j.ejrnm.2017.03.027.

7. Dobosz L., Kaczor M., Stefaniak T.J. Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies. *ANZ J. Surg.* 2016. 86(10). 756-761. doi: 10.1111/ans.13609.

8. Choi E.J., Choi Y.M., Jang E.J., Kim J.Y., Kim T.K., Kim K.H. Neural Ablation and Regeneration in Pain Practice. *Korean J. Pain.* 2016 Jan. 29(1). 3-11. doi: 10.3344/kjp.2016.29.1.3. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26839664; PMCID: PMC4731549.

9. Jin G., Qiu X., Ding M., Dai M., Zhang X. Navigated magnetic resonance imaging-guided celiac plexus neurolysis using an open magnetic resonance system for pancreatic cancer patients with upper abdominal pain. *J. Cancer Res. Ther.* 2019. 15(4). 825-830. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_38_19. PMID: 31436238.

10. Rai P., Cr L., Kc H. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis improves pain in gallbladder cancer. *Indian J. Gastroenterol.* 2020 Apr. 39(2). 171-175. doi: 10.1007/s12664-019-01003-z. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065352.

11. Romanukha D.M., Strokana A.M., Biloshytsky V.V. The use of different methods of celiac plexus neurolysis in the

treatment of pain syndrome associated with pancreatic cancer. *Ukr. Neurosurg. J.* 2022. 28(3). 52-56. doi: 10.25305/unj.257987.

12. Eisenberg E., Carr D.B., Chalmers T.C. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 1995 Feb. 80(2). 290-5. doi: 10.1097/00005339-199502000-00015. Erratum in: *Anesth. Analg.* 1995 Jul. (81)1. 213. PMID: 7818115.

13. Jaksch W., Neuwersch S., Reichhalter R., Gustorff B., Handl G., Köstenberger M., Pipam W., Likar R. Schmerz im Krankenhaus: Erfassung der Schmerzsituation österreichischer Patienten [Pain in hospital: Assessing the pain situation in Austrian patients]. *Schmerz.* 2015 Dec. 29(6). 625-31. German. doi: 10.1007/s00482-015-0050-0. PMID: 26337691.

14. Molnár I., Hegyi G., Zsom L., Saahs C., Vagedes J., Kapócs G., Kovács Z., Sterner M.G., Szóke H. Celiac plexus block increases quality of life in patients with pancreatic cancer. *J. Pain Res.* 2019 Jan 14. 12. 307-315. doi: 10.2147/JPR.S186659. PMID: 30679920; PMCID: PMC6338112.

15. Ischia S., Ischia A., Polati E., Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology.* 1992 Apr. 76(4). 534-40. doi: 10.1097/0000542-199204000-00008. PMID: 1550278.

16. West T., Pogu S., Wanderman R., Olatoye O. Possible Transient Anterior Spinal Artery Syndrome After a Celiac Plexus Neurolytic Block. *Cureus.* 2023 Aug 19. 15(8). e43771. doi: 10.7759/cureus.43771. PMID: 37731414; PMCID: PMC10506893.

17. Tilton R.L., Lucey B.C., Gervais D.A., Boland G.W., Mueller P.R. Celiac plexus block: a palliative tool underused by radiologists. *Am. J. Roentgenol.* 2002 Sep. 179(3). 633-6. doi: 10.2214/ajr.179.3.1790633. PMID: 12185033.

18. Cai Z., Zhou X., Wang M., Kang J., Zhang M., Zhou H. Splanchnic nerve neurolysis via the transdiscal approach under fluoroscopic guidance: a retrospective study. *Korean J. Pain.* 2022 Apr 1. 35(2). 202-208. doi: 10.3344/kjp.2022.35.2.202. PMID: 35354683; PMCID: PMC8977204.

19. Kim S.H., Jang K.H., Cheon B.K., Lim J.A., Woo N.S., Kim H.K., Kim J.H. Paraplegia after celiac plexus neurolysis in a patient with pancreatic cancer — A case report and literature review. *Anesthesia Pain Med.* 2019. 14(1). 85-90. doi: 10.17085/apm.2019.14.1.85.

Отримано/Received 03.01.2024

Рецензовано/Revised 12.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2024 ■

Information about authors

Oleksiy A. Eroshkin, PhD, Neurosurgeon Doctor of the Highest Category, Head of the Department of Neurosurgery, State Institution "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: yaroshkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9822-3776>

Dmytro M. Romanukha, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, State Institution "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: neuromanukha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6862-9302>

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.

Information about funding. The study was not sponsored.

Ethical norms. All procedures performed on patients during the study conformed to the ethical standards of the institutional and national ethics committees and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or similar ethical standards. The conduct of the research was approved by the Ethics and Bioethics Commission of the Institute of Neurosurgery named after Acad. A.P. Romodanov of the National Academy of Sciences of Ukraine (protocol № 3 dated December 16, 2020).

Informed consent. Informed consent was obtained from each of the patients.

O.A. Eroshkin, D.M. Romanukha

State Institution "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Minimally invasive interventions on celiac plexus in patients with persistent abdominal pain caused by pancreatic cancer

Abstract. Background. Chronic abdominal pain is common in 50 % of patients with intra-abdominal malignancies and has a huge impact on quality of their lives. As the number and doses of systemic analgesics increase, so does the frequency of side effects that can further worsen functional status, which is important for this cohort of patients who have a five-year survival rate of only 8 %. The purpose of the study: to assess the efficacy and safety of computed tomography-guided celiac plexus neurolysis as a method of reducing persistent, severe pain in patients with pancreatic cancer that affects their functional status. **Materials and methods.** The analysis of the results of 17 interventional procedures on the celiac plexus in 16 participants was conducted, sympatholysis was performed twice in one patient. Inclusion criteria: pancreatic cancer with persistent pharmacoresistant neuropathic abdominal pain for ≥ 3 months, which did not respond to medications, including opioids, anti-inflammatory drugs, and other conservative methods of treatment. Age of patients was 39 to 72 years (mean of 62.6 ± 8.2 years), 10 (62.5 %) research participants were male and 6 (37.5 %) were female. **Results.** Interventions were successfully performed for all patients on the first attempt. There were no cases of perforations of hollow organs, damage to blood vessels, pleural sinuses, or other structures of the abdominal and thoracic cavities. No neurological complications were recorded, and no one required blood transfusion. All study patients had a significant reduction in pain

on the visual analogue scale compared to baseline, both one week after the procedure, from 9.7 ± 0.6 to 4.7 ± 1.4 ($P < 0.001$), and in six months, from 9.7 ± 0.6 to 4.1 ± 1.4 ($P < 0.001$). The average Karnofsky Performance Status Scale score compared to the data before the procedure, one week after increased from 64.7 ± 7.9 to 78.2 ± 6.4 ($P < 0.001$). A significant improvement in functional status was maintained up to three months — 71.2 ± 6.9 ($P < 0.001$). However, in six months, this indicator was 63.5 ± 6.0 ($P = 0.668$), which may be related not only to the intensity of the pain syndrome, but also to other complications of the underlying disease (ascites, cachexia, tumor growth, palliative surgical interventions, etc.). **Conclusions.** Computed tomography-guided celiac plexus neurolysis is a safe and effective procedure for patients with abdominal pain caused by inoperable pancreatic cancer. Sympatholysis provides a long-term significant reduction in pain syndrome according to the visual analogue scale after 1, 3, 6 months ($P < 0.001$) and increases the functional status of patients according to the Karnofsky Performance Status Scale in 1 ($P < 0.001$), 3 months ($P = 0.023$). Celiac plexus neurolysis should be considered as part of a multidisciplinary approach to the comprehensive treatment of upper abdominal pain associated with cancer in the early stages of the disease.

Keywords: neurolysis; sympatholysis; celiac plexus; pancreatic cancer; abdominal pain; cancer pain; pain management

УДК 616.89-008.46-08:615.272

Бурчинський С.Г.

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

Фармакопрофілактика когнітивних розладів в умовах хронічного стресу: можливості нейропептидної стратегії

Резюме. У статті розглянута проблема когнітивних розладів як одного з провідних проявів стрес-залежних порушень у рамках хвороб цивілізації. Особливу увагу приділено характеристиці різноманітних форм когнітивного дефіциту, зокрема синдрому помірних когнітивних розладів. Детально проаналізовані епідеміологічні, клінічні й фармакологічні аспекти зазначеного синдрому з точки зору реалізації стратегії фармакопрофілактики як найбільш ефективного і перспективного шляху корекції розладів когнітивної сфери на етапі передхвороби в умовах дії хронічного стресу. Серед потенційних інструментів реалізації цієї стратегії особливу увагу приділено можливостям біологічно активних речовин нейропептидної природи, що безпосередньо впливають на нейротрофічні механізми розвитку когнітивної дисфункції. З цієї точки зору розглянуті механізми дії, клінічні можливості й переваги інноваційного нейропептидного засобу Мемопрув, що має безпосередній вплив на біосинтез нейротрофінів, а також активує процеси хо-лінергічної нейромедації, тобто забезпечує нормалізуючий ефект щодо двох провідних ланок патогенезу когнітивного дефіциту. Мемопрув властивий своєрідний мультимодальний, максимально фізіологічний вплив на фундаментальні механізми розвитку адаптаційних порушень у центральній нервовій системі, зокрема, усіх параметрів когнітивної дисфункції. Клінічний досвід застосування Мемопруву як ефективного й безпечного нейропротектора і когнітивного активатора підтверджує доцільність його призначення при різних формах когнітивних розладів, у тому числі судинної та нейродегенеративної природи, як для фармакотерапії, так і для фармакопрофілактики.

Ключові слова: когнітивний дефіцит; синдром помірних когнітивних розладів; нейропротекція; фармакопрофілактика; нейропептиди; Мемопрув

Проблема впливу на організм, і в першу чергу на головний мозок, фактора гострого і хронічного стресу на сьогодні є однією з провідних проблем медицини в цілому, а у вітчизняній медичній практиці в сучасних умовах повномасштабної війни набуває особливого значення як власне в медичному, так і в медико-соціальному плані, що безпосередньо торкається сфери професійної діяльності різних фахівців — неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю, і в першу чергу сімейних лікарів. Особливе місце приділяється впливу хронічного стресу в патогенезі так званих хвороб цивілізації —

психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів [7, 19]. Поєднує згадані форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку — від молекулярного до системного з подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального і периферичного кровообігу. Тому хвороби цивілізації також належать до категорії дизрегуляторної патології.

Тут необхідно відзначити, що на сьогодні в Україні стрімко збільшилася роль хронічного стресу як основного чинника розвитку всіх форм хвороб цивілізації, зокрема цереброваскулярної патології (ЦВП)

[8]. Важливо розуміти, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс у цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС і, зрозуміло, власне порушення мозкового кровообігу.

Серед основних клінічних синдромів, притаманних ЦВП, слід відзначити:

- 1) **загально мозкові порушення** (втрата свідомості, головний біль, запаморочення);
- 2) **вогнищеві неврологічні порушення** (розлади руху й чутливості);
- 3) **психоемоційні порушення** (тривожність, депресія);
- 4) **когнітивні порушення** (пам'ять, увага, орієнтація).

Особливе місце серед зазначених порушень посідає **синдром когнітивного дефіциту** (ослаблення пам'яті, особливо оперативної, уваги, орієнтації, здатності до навчання в поєднанні з психастенічними проявами). Саме когнітивний дефіцит є найбільш типовим клінічним синдромом з боку ЦНС не тільки при ЦВП, але й при всіх формах хвороб цивілізації. Саме когнітивні розлади є одними з найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС у цілому і разом з тим такими, що суттєво впливають на якість життя і соціальне функціонування пацієнтів. І тому можливість комплексної корекції як власне ішемії головного мозку (вазотропна дія), так і викликаних нею когнітивних порушень (ноотропна дія) є в сучасних умовах провідним завданням у практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Тут необхідно відразу зазначити, що розвиток вищенаведених порушень не є одномоментним процесом. Певний час усі зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів і нейромедіаторному балансі ще не проявляють себе на нозологічному рівні, розвиваються поступово і лише на конкретному етапі свого розвитку маніфестують у вигляді тієї чи іншої форми хвороб цивілізації, і перш за все цереброваскулярної патології (транзиторні ішемічні атаки, гострий інсульт, хронічна ішемія головного мозку). При цьому формується так зване порочне коло, тобто дія хронічного стресу погіршує вже наявні ті чи інші доклінічні когнітивні і/або судинні розлади, які, у свою чергу, стають додатковим потужним стресогенним фактором. Саме на етапі, коли накопичення порушень у діяльності органів і систем на молекулярному й біохімічному рівнях унаслідок впливу процесу старіння, стресу чи конкретного патологічного фактора ще не проявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже створені всі передумови, тобто на етапі передхвороби, спрямований фармакологічний вплив може бути особливо ефективним. Згідно з одним з визначень, «фармакопрофілактика — це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи

соціальної природи) або запобігання віковим змінам організму, здатним призвести до розвитку конкретних захворювань» [1]. Саме таке поняття фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії в практичній медицині і тому заслуговує на особливу увагу.

Проблема фармакопрофілактики тісно пов'язана з можливістю корекції розладів адаптації в найбільш широкому сенсі цього слова. Це повною мірою стосується і фармакопрофілактики когнітивних розладів з точки зору їх стрес- і вікзалежної природи. Одним з найбільш характерних вікзалежних феноменів є ослаблення когнітивних функцій, як правило, помірно виражене, що не має характеру динамічного, прогресуючого процесу. В основі даного явища лежить зниження активності холінергічних реакцій у мозку в усіх ланках синаптичної регуляції — біосинтезу ацетилхоліну, вивільнення його в синаптичну щілину і зв'язування із специфічними М- і Н-холінорецепторами [12], а також комплекс нейрональних і нейрометаболічних змін, що включає порушення функції нейрональних мембран, процесів енергозабезпечення клітин і тканинного дихання, білоксинтетичних і нейротрофічних процесів [2]. Крім того, при когнітивних порушеннях судинної природи провідну роль в їх патогенезі починають відігравати порушення мікроциркуляції в мозку, реологічних властивостей крові й ендотеліальна дисфункція [6]. Але особливе значення у згаданих розладах мають патологічні зміни в нейротрофічних і нейропластичних процесах, що детальніше буде висвітлено нижче.

У той же час у певній категорії людей похилого й старечого віку розвиваються більш виражені когнітивні розлади, які мають характер прогресивної множинної когнітивної недостатності й відображають гетерогенність когнітивних змін із віком. Такий ступінь когнітивних розладів отримав назву «**синдром помірних когнітивних розладів**» (ПКР). Згідно з критеріями МКХ-10 діагноз синдрому ПКР може бути встановлений за умови наявності зниження пам'яті, уваги або здатності до навчання; скарг пацієнта на підвищену втомлюваність при виконанні розумової роботи; порушень пам'яті та інших вищих мозкових функцій, що не досягають рівня деменції і не пов'язані із делірієм; органічної природи вказаних розладів.

На перший план у клінічній картині синдрому ПКР виходять мнестичні порушення, зниження рівня уваги, уповільнення темпів психічних процесів. Когнітивні порушення при цьому нерідко поєднуються з іншими психопатологічними змінами (емоційними, поведінковими) і неврологічними симптомами [13]. На відміну від вікової когнітивної дисфункції синдром ПКР — прогресуючий стан, що, як правило, трансформується в деменцію. Отже, своєчасна діагностика синдрому ПКР, так само як і розробка методів профілактики і терапії цього стану, видається вельми важливою, оскільки дозволяє як покращити соціальну і побутову адаптацію ще недементних, соціально активних людей, так і відстрочити настання власне деменції.

Застосування адекватної фармакопрофілактичної стратегії при синдромі ПКР може виявитися набагато більш ефективним, ніж при вже сформованій клінічній картині деменції. Однак на цьому шляху встає необхідність врахування наявності в того чи іншого лікарського засобу комплексного мультимодального механізму дії, спрямованого:

1) на корекцію структурно-функціональних і метаболічних порушень на клітинному рівні (*нейрональна дія*);

2) корекцію нейромедіаторного дисбалансу, і перш за все активацію провідної нейромедіаторної системи, задіяної в реалізації когнітивної функції, — холінергічної (*нейромедіаторна дія*);

3) корекцію судинних механізмів когнітивних розладів (нормалізацію мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, ендотеліальної дисфункції) (*судинна дія*);

4) корекцію нейротрофічних і нейропластичних процесів у ЦНС.

Тут особливо важливо підкреслити, що зазначений комплексний нейропротекторний ефект обов'язково має поєднуватися з геропротекторною дією, тобто впливом на вікові фундаментальні зміни функцій ЦНС, що лежать в основі подальшої патологічної дії хронічного стресу. Тому сьогодні зазначена стратегія отримала назву «нейрогеропротекція» [3, 10].

Серед різноманітних лікарських засобів, що використовуються з перемінним успіхом як інструменти нейрогеропротекції, перш за все слід згадати про **ноотропи**. Це єдина група нейрофармакологічних засобів, ідеологія створення і впровадження яких у клінічну практику була спрямована не на лікування конкретної патології чи групи захворювань, а саме на корекцію дисфункції когнітивної сфери і в більш широкому плані — на забезпечення нормалізації адаптаційних процесів у ЦНС, порушених унаслідок дії різних ушкоджуючих факторів, зокрема хронічного стресу. Тому не випадково практично всі лікарські препарати — центральні адаптогени належать до ноотропних засобів. Саме це визначає оптимальність застосування ноотропів як ключового інструмента стратегії фармакопрофілактики.

Але тут слід підкреслити одну важливу проблему, що постає на цьому шляху. Практично всі препарати — класичні ноотропи (пірацетам та інші рацетамові похідні, аміналон, гопантенова кислота, холіну альфосцерат, солі янтарної кислоти тощо) більш або менш ефективно впливають на порушення клітинного метаболізму, нейромедіаторний дисбаланс, а деякі з них мають і супутній вазотропний ефект. Але практично жоден з них не має спрямованої дії на один з найважливіших факторів порушень функцій ЦНС при хронічному стресі, ішемії та нейродегенерації — нейротрофічні й нейропластичні процеси в головному мозку, які, власне, є відповідальними і за когнітивне функціонування, і за швидкість і якість репаративних реакцій у ЦНС, що забезпечуються спеціальними біологічно активними речовинами нейропептидної природи — **нейротрофінами**.

Нейротрофіни являють собою регуляторні протеїни нервової тканини, які синтезуються в нейронах і впливають тією чи іншою мірою на всі процеси в ЦНС. Важливо відзначити, що нейротрофіни дають переважно місцевий, точковий ефект на оточуючі тканини, зберігаючи при цьому високу селективність дії. До нейротрофінів відносять мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор росту нервів (NGF), нейротрофіни NT 3, 4/5, 6, 7 і деякі інші сполуки [4, 15]. Особливо важлива роль нейротрофінів у регуляції росту і диференціації нейронів у процесі розвитку ЦНС, реакціях нейропластичності та забезпечення стійкості нейронів щодо дії ушкоджуючих факторів (ішемія, нейродегенерація). Нейротрофіни значною мірою забезпечують співвідношення процесів апоптозу і репарації нейронів, завдяки чому зберігається можливість утворення нових нейрональних контактів за рахунок росту дендритів, тобто процесів, що лежать в основі формування мереж пам'яті [15].

Тут слід відзначити, що нейротрофіни є одним з найважливіших компонентів системи регуляторних нейропептидів у цілому, що забезпечує інтеграцію діяльності різних мозкових центрів, їхній вплив на діяльність периферичних органів і систем, гормональні ефекти тощо. До найбільш відомих тканино-специфічних регуляторних нейропептидів належать гіпоталамічні ліберини й статини, опіюїдні пептиди, тахікініни, нейротензини, пептиди нейрогіпофізу тощо, які забезпечують регуляторні й нейропластичні процеси, підтримують баланс нейромедіаторів, оптимальний мозковий кровотік тощо. Разом з тим нейропептиди є дуже чутливими до процесів старіння, стресу, ішемії тощо, які суттєво послаблюють їх біосинтез і взаємодію зі специфічними рецепторними структурами, причому нейротрофіни є однією з головних мішеней зазначених деструктивних процесів. Тому можливість застосування екзогенно введених речовин як інструментів нейропептидної природи, що нормалізують реакції адаптації у ЦНС, особливо в умовах хронічного стресу, зокрема як засобів стратегії фармакопрофілактики, заслуговує на особливу увагу.

Серед інноваційних засобів для реалізації цієї мети, що недавно з'явилися на фармацевтичному ринку України, слід назвати **Мемопрув** (N-PEP-12), що містить унікальну комбінацію нейротропних пептонних поліпептидів (N-PEP-12) і одержаний шляхом ферментації з очищених білків нервової тканини. Мемопрув не є ксенобіотиком, тобто чужорідною для організму хімічною сполукою, як переважна більшість ноотропів і нейропротекторів, а навпаки, має здатність нормалізувати нейротрофічні процеси у ЦНС в умовах їх ослаблення максимально фізіологічним шляхом [16, 22]. Мемопрув проявляє властивості універсального регулятора когнітивної сфери, причому з більш широким потенціалом, ніж класичні ноотропні засоби, які діють або як неспецифічні модулятори нейромедіаторного балансу в цілому (з чим пов'язані їх недостатня ефективність

і наявність побічних ефектів), або як коректори лише однієї нейромедіаторної системи (ГАМК, ацетилхолін, дофамін), що відразу звужує їх можливості впливу на нейротрофічні й нейропластичні процеси і, відповідно, на когнітивний дисбаланс стрес- і вік-залежної природи.

У чому ж полягає основна специфіка Мемопруву?

Можна говорити про дві головні особливості цього засобу:

1. *Подвійний механізм дії щодо активації нейротрофічних процесів.* Мемопрув, з одного боку, діє як активатор біосинтезу NGF і BDNF — провідних нейропептидів ЦНС щодо когнітивного функціонування, а з іншого — сам по собі здатен діяти як самостійний нейротрофічний агент, що імітує дію природних нейротрофінів різних типів [22]. Тобто Мемопрув може діяти і як інструмент активації фізіологічних процесів у ЦНС, і як власне засіб замісної терапії, що принципово виділяє Мемопрув серед усіх лікарських засобів нейропептидної природи.

2. *Селективність холінергічних ефектів у ЦНС.* Мемопрув має здатність безпосередньо активувати утворення основного ферменту біосинтезу ацетилхоліну — холінацетилтрансферази [14], причому передусім у ключовій структурі мозку, відповідальній за реалізацію когнітивних функцій, — у гіпокампі, унаслідок чого поліпшується утворення нових міжклітинних контактів у згаданій структурі, тобто відбувається стимуляція процесів нейропластичності та формування нейрональних мереж пам'яті.

Отже, Мемопруву властивий своєрідний мультимодальний, максимально фізіологічний вплив на фундаментальні механізми розвитку адаптаційних порушень у ЦНС, зокрема когнітивної дисфункції. В експериментальних дослідженнях були виявлені нейропротекторні ефекти цього засобу — захист культивованих нейронів від різних хімічних нейротоксинів [22], а також геропротекторна дія — активація утворення нових контактів у гіпокампі та формування нових когнітивних навичок у старих тварин [17]. Як уже згадувалося, хронічний стрес з точки зору механізмів порушень регуляторних функцій ЦНС є своєрідною моделлю прискореного старіння. Тому наявність комплексного нейрогеропротекторного ефекту в Мемопруву є основою для оцінки можливостей його використання в практичній медицині.

Клінічний досвід застосування Мемопруву на сьогодні є достатньо обґрунтованим і різнобічним. З точки зору фармакопрофілактики на особливу увагу заслуговують перспективи застосування даного засобу при віковій когнітивній дисфункції, що розглядається водночас і як фізіологічний стан, і як фундамент можливого подальшого прогресування до рівня синдрому ПКР і навіть до деменції [12, 18]. Зважаючи на вищезгадану подібність змін у мозку при старінні і хронічному стресі, ці дані можна цілком обґрунтовано екстраполювати і на стресозалежні когнітивні порушення. У цих дослідженнях ефективність Мемопруву оцінювалася за різними нейропсихологічними шкалами — ADAS-cog,

Sandoz [14], опитувальник самооцінки [21], а також за параметрами ЕЕГ [9]. У всіх дослідженнях застосовувалися критерії виключення пацієнтів з деменцією та тяжкою супутньою патологією. Тривалість дослідження варіювала від оцінки ЕЕГ-ефектів одноразової дози Мемопруву (180 мг) до застосування курсу тривалістю 28–30 днів у дозі 90 мг/добу [14, 21].

Після курсового застосування Мемопруву в людей похилого віку відзначалося поліпшення оперативної пам'яті, концентрації уваги, здатності до навчання, а також загального самопочуття [14, 21]. Параметри ефективності при цьому дорівнювали 75–90 %, що можна розцінювати як дуже високий показник. При одноразовому введенні Мемопруву поліпшення когнітивного функціонування також було зафіксовано за низкою субшкал ADAS-cog [9], хоча питання про тривалість ефектів одноразової дози залишається відкритим. Ці когнітивні ефекти корелювали з активацією швидкого альфа-ритму й ослабленням повільного дельта-ритму на ЕЕГ, особливо в потиличних і скроневих ділянках головного мозку, що може свідчити про поліпшення механізмів пам'яті й активізуючий ефект Мемопруву [5].

Також необхідно зазначити, що когнітивні та ЕЕГ-ефекти Мемопруву тісно корелюють з його позитивним впливом на церебральну гемодинаміку (лінійну систолічну швидкість) у всіх регіонах кровопостачання ЦНС — басейнах середніх мозкових, хребетних та основної артерій [5]. Враховуючи той факт, що нейротрофічні механізми відіграють суттєву роль у підтриманні оптимального судинного тону [9], є підстави говорити про профілактичний вплив Мемопруву стосовно патогенезу вік- і стресозалежної ангіоневрологічної патології. Крім того, також була виявлена нормалізуюча дія Мемопруву на параметри особистісної тривожності (за шкалою Спілбергера — Ханіна) [5], яка є найчастішим розладом психоемоційної сфери в літніх людей, а також при дії хронічного стресу, що слугує важливим чинником подальшого погіршення соціальної адаптації і розвитку психосоматичної та ангіоневрологічної патології.

Також важливо зауважити, що Мемопрув має не тільки профілактичну, але й потужну терапевтичну дію. Так, у рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів після перенесеного гострого ішемічного інсульту зазначений засіб (90 мг на добу протягом 3 місяців) суттєво поліпшував параметри ЕЕГ і взаємозв'язки частотності різних ритмів (особливо альфа- і тета-), наближаючи їх до нормальних показників, а також зменшував прояви постінсультної тривожності (шкала HADS) [11, 20]. Отже, Мемопрув також можна розглядати як цінний компонент комплексної терапії в реабілітаційному періоді інсульту.

Таким чином, проведені клінічні дослідження продемонстрували корекцію за допомогою Мемопруву: а) когнітивної сфери; б) церебральної гемодинаміки; в) психоемоційного балансу, що наочно свідчить про широту клінічних ефектів цього засобу і загалом підтверджує надзвичайно важливу роль нейротрофінів

у забезпеченні інтегративної функції ЦНС у цілому і реалізації нейрогеропротекторного потенціалу зокрема.

Також важливо відзначити, що в усіх дослідженнях не було виявлено жодних побічних ефектів Мемопруву, що свідчить про високу безпеку цього засобу і контрастує з відомими і часом серйозними побічними ефектами пірацетаму, ніцерголіну, цинаризину та інших ноотропних і вазотропних засобів.

В Україні Мемопрув доступний у вигляді оригінального засобу, що містить 90 мг N-PEP-12 в 1 таблетці. Рекомендований курс застосування з метою фармакопрофілактики становить 30 днів (1 таблетка на добу), але за необхідності можливий і більш тривалий курс прийому. При цьому відсутня будь-яка складна процедура титрування дози, характерна для більшості нейро- і психотропних засобів, що суттєво спрощує профілактичний (або терапевтичний) курс прийому і сприяє більшому комплаєнсу.

На завершення слід зазначити, що нейропептиди на сьогодні є однією з найперспективніших груп лікарських засобів з огляду на їх фізіологічність і широту дії, клінічну ефективність і безпеку. У сучасних умовах військового стану і різкого зростання ролі хронічного стресу в розвитку неврологічної і соматичної патології саме адекватне й обґрунтоване застосування стратегії фармакопрофілактики є найбільш дієвим і доцільним шляхом вирішення одного з провідних завдань сьогодення — забезпечення підтримки здоров'я нації.

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

Список літератури

1. Бурчинський С.Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. Вісник фармакол. фарм. 2003. № 5. С. 18-21.
2. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. Рац. фармакотер. 2010. № 2. С. 30-33.
3. Бурчинський С.Г., Калініченко М.А. Нейрогеропротекція у неврологічній практиці: нові можливості. Ліки України. 2022. № 2-3. С. 25-30.
4. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. Трудный пациент. 2010. Т. 8. № 10. С. 11-15.
5. Кузнецов В.В., Бурчинський С.Г., Анихтін К.О. Нові можливості мультимодальної корекції розладів функцій центральної нервової системи в осіб літнього віку. Журнал НАМН України. 2023. Т. 29. № 1-2. С. 40-54.
6. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. НейроNews. 2011. № 2/1. С. 32-34.
7. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). Психиат. Психософфармакотер. 2016. Т. 12. № 2. С. 35-51.

8. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. В.М. Коваленка. Київ, 2022. 463 с.

9. 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. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 27. P. 483-487.

10. Ariens M.T. Geroprotection as an biochemical intervention. Med. Psychol. Probl. Family Pract. 2016. Vol. 6. P. 132-144.

11. Balea M., Birla C., Costin C. et al. Effects of N-PEP-12 dietary supplement on neurorecovery after ischemic stroke. Neurol. Sci. 2020. doi.org/10.10072-020-04707-9.

12. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. Handb. Clin. Neurogeriatr. 2018. N.Y.: Ettenboro Press, P. 146-169.

13. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. Neuropsychiat. Dis. Treat. 2017. Vol. 13. P. 491-498.

14. Crook T.H., Ferris S.H., Alvarez X.A. et al. Вплив Мемопруву на пам'ять людей літнього віку. Міжнар. неврол. журн. 2019. № 1. С. 40-45.

15. Fuchs E., Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain, regulations and functional implications. Eur. J. Neurosci. 2000. Vol. 12. P. 2211-2214.

16. Hernandez-Hernandez E.M., Caporal Hernandez K., Vasquez-Roque R.A. et al. The neuropeptide-12 improves recognition memory and neuronal plasticity of the limbic system in old rats. Synapse. 2018. doi.org/10.1002/syn.22036.

17. Hutter-Paier B., Reininger-Gutmann B., Wronski R. et al. Long-term treatment of aged Long-Ewans rats with a dietary supplement containing neuroprotective peptides (N-PEP-12) to prevent brain aging: effects of three months daily treatment by oral gavage. J. Med. Life. 2015. Vol. 8. P. 207-212.

18. Kasper S., Bancher C., Eckert A. et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines. World J. Biol. Psychiat. 2020. Vol. 21. P. 579-594.

19. Lindmark A.P. Anxiety Disorders. Psychopathological Syndromes in General Practice. N.Y.: Owen Press, 2014. P. 64-92.

20. Popa L.L., Lancu M., Livint G. et al. N-PEP-12 supplementation after ischemic stroke positively impacts frequency domain QEEG. Neurol. Sci. 2021. doi.org/10.1007/s10072-021-05406-9.

21. Vole D., Alvarez A., Moessler H. Когнітивні ефекти нової нейропротекторної харчової добавки N-PEP-12: дані дослідження з використанням опитувальника самооцінки. Fachtz. Fur Neurol. Psychiat. 2005. Vol. 23. P. 64-68.

22. 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. Transmis. 2005. Vol. 112. P. 1331-1343.

Отримано/Received 23. 11. 2023

Рецензовано/Revised 11. 12. 2023

Прийнято до друку/Accepted 16. 12. 2023 ■

Information about author

S. Burchynskyi, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

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.

S.H. Burchynskiy

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

Pharmacoprophylaxis of cognitive disorders in chronic stress: possibilities of neuropeptide strategy

Abstract. The article discusses the problem of cognitive impairment as one of the leading manifestations of stress-related disorders within the framework of diseases of civilization. Special attention is paid to the characteristics of various forms of cognitive deficits, in particular, syndrome of mild cognitive impairment. Epidemiological, clinical, and pharmacological aspects of the mentioned syndrome are thoroughly analyzed from the perspective of implementing a pharmacoprophylaxis strategy as the most effective and promising way to correct cognitive disorders at the "pre-disease" stage in the presence of chronic stress. Among the potential instruments for implementing this strategy, particular emphasis is placed on the capabilities of biologically active substances of a neuropeptide nature that directly influence the neurotrophic mechanisms of the development of cognitive dysfunction. In this regard, the mechanisms of action, clinical possibilities, and

advantages of MemoProve[®], the innovative neuropeptide agent, are considered. It has a direct effect on the biosynthesis of neurotrophins, and activates the processes of cholinergic neurotransmission, i.e. provides a normalizing effect on two leading links in the pathogenesis of cognitive deficits. MemoProve[®] is characterized by a unique, multimodal, maximally physiological influence on the fundamental mechanisms of adaptive disorders in the central nervous system, in particular, all parameters of cognitive dysfunction. The clinical experience of using MemoProve[®] as an effective and safe neuroprotector and cognitive activator confirms the expediency of its prescription for various forms of cognitive disorders, including vascular and neurodegenerative ones, both as pharmacotherapy and pharmacoprophylaxis.

Keywords: cognitive deficit; mild cognitive impairment; neuroprotection; pharmacoprophylaxis; neuropeptides; MemoProve[®]

УДК 616.8-005

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1042>

Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Надання невідкладної допомоги та лікування мозкового інсульту на етапах госпіталізації

Резюме. За даними експертів ВООЗ, у світі щорічно реєструється близько 7 мільйонів випадків смертей внаслідок ураження судин головного мозку, а за прогнозами, до 2030 року кількість смертей від інсульту досягне 7,8 мільйона. Головними причинами, що призводять до інсультів і їх росту, є постаріння населення, урбанізація, нездоровий спосіб життя, недостатній контроль факторів ризику (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет, стресові ситуації тощо). Це також пов'язано з несвоєчасним наданням екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі та неефективним лікуванням інсультів на госпітальному етапі, низькою ефективністю профілактичного лікування повторного інсульту та реабілітаційних заходів. У лекції подано сучасні методи і способи лікування хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на різних етапах: догоспітальному, госпітальному і етапі відновного лікування.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, надання невідкладної допомоги, специфічне лікування, профілактика, реабілітація

Частота розвитку інсульту і поширеність у Європі

Статистичні дані щодо розвитку смертності від інсульту показують, що існують значні відмінності в різних європейських країнах. Наприклад, в східноєвропейських країнах спостерігається збільшення смертності від цієї патології, тоді як зниження кількості смертей зареєстровано в більшості країн Західної Європи.

Прогнози для Європейського регіону припускають, що частка населення віком старше за 65 років, яка страждає на цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), збільшиться на 20 %.

Поширеність факторів ризику розвитку інсульту за останнє десятиріччя зросла у декілька разів, а частка головного фактора ризику виникнення ЦВЗ — артеріальної гіпертензії зросла за останні п'ять років більше ніж на 50 % у багатьох країнах світу.

Хвороби серця і системи кровообігу є основною причиною смерті в Європі, що становлять понад 4 міль-

йони смертей на рік: 52 % всіх випадків смерті серед жінок і 42 % смертей серед чоловіків. Ішемічна хвороба серця сама по собі є найбільш поширеною причиною смерті в Європі: щорічно реєструється 1,8 мільйона випадків смерті: одна з п'яти жінок (22 %) і кожен п'ятий чоловік (20 %) вмирають від цієї хвороби. Інсульт є другою найбільш поширеною причиною смерті у світі. На його частку припадає майже 1,1 мільйона смертей щороку (одна з семи жінок (15 %) і один з десяти чоловіків (10 %) вмирають від цієї хвороби). Інсульт становить майже 150 тис. випадків смерті серед осіб віком 65 років: 6 % всіх смертей серед чоловіків віком до 65 років і 7 % смертей серед жінок. Показники смертності від інсульту вищі у Центральній та Східній Європі, ніж у Північній, Південній і Західній.

Показники смертності від інсульту мають тенденцію до зниження лише у більшості європейських країн, за рідкісним винятком. Майже всі країни Європи зареєстрували істотне зниження смертності від інсульту

протягом останніх десяти років. Показники захворюваності та поширеності ЦВЗ серед населення України в останні десятиліття характеризуються постійним зростанням. Ішемічний інсульт є однією із основних причин смертності та інвалідизації населення України. В Україні щороку реєструється 100–120 тис. випадків первинного ішемічного інсульту. Від ішемічного інсульту помирають 10–12 % пацієнтів у гострий період, до 30 % — протягом року. Приблизно 60 % стають інвалідами. До своєї професійної діяльності повертається 12–18 % хворих.

Таким чином, пошук нових рішень для запобігання і скорочення частоти розвитку ССЗ та ЦВЗ, зокрема розвитку інсульту, складається з глибокого аналізу не тільки основного захворювання, але і факторів ризику, які часто є основною причиною передчасної смерті та інвалідності.

Інсульт — це клінічний синдром, який характеризується гострим розвитком вогнищевої неврологічної симптоматики та/або загальномоозкових порушень, які зберігаються більше ніж 24 години або призводять до смерті хворого в більш короткий проміжок часу. Інсульти поділяються на геморагічні та ішемічні.

Етапи лікування хворих з мозковим інсультом діляться: на догоспітальний (надання допомоги лінійними і спеціалізованими бригадами екстреної медичної допомоги), госпітальний (інтенсивна терапія в інсультних центрах і відділеннях), відновного лікування (ангіоневрологічні, неврологічні, реабілітаційні відділення, кабінети поліклінік, санаторії), диспансерний (сімейні лікарі).

Надання допомоги: догоспітальний етап

Проводиться догоспітальна діагностика інсульту за допомогою тесту BEFAST (Balance Eyes Face Arm Speech Time: рівновага — порушення зору — обличчя — рука — мовлення — час), що є найефективнішим для виявлення пацієнтів з ознаками інсульту. Однак у випадку осіб з раптовим порушенням зору або латералізованою мозочковою дисфункцією інсульт може бути складно запідозрити. Також важливим елементом є оцінка життєво важливих функцій: стану свідомості, прохідності дихальних шляхів, функції дихання та кровообігу. Поряд з цим проводиться лікування станів, що загрожують життю хворого, та організація доставки хворого в спеціалізоване інсультне відділення (stroke unit).

Лікування станів, що загрожують життю хворого

1. Адекватна оксигенація: запобігання западанню язика (введення повітроводу; проведення туалету дихальних шляхів; за наявності показань (тахіпноє 35–40 за 1 хв, наростаючий ціаноз, артеріальна гіпотензія) проводиться штучна вентиляція легень; інгаляція зволеним киснем 4–6 л/хв.

2. Підтримка оптимального рівня артеріального тиску. Від екстреного введення парентерально антигі-

пертензивних препаратів слід відмовитися. Знижувати артеріальний тиск (АТ) слід не більше ніж на 15–20 % від вихідного рівня. Для зниження АТ використовують лабеталол 5–20 мг внутрішньовенно.

3. Корекція судомного синдрому і психомоторного збудження. Показано застосування препаратів бензодіазепінового ряду (діазепам) у дозі 2–4 мл 0,5% розчину в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно повільно або внутрішньом'язово.

4. Профілактика набряку головного мозку забезпечується підняттям головної частини нош (ліжка) на 20–30°, ліквідацією компресії вен шиї.

Інсульт — це невідкладний стан, і всі пацієнти повинні терміново бути госпіталізовані. Ця терміновість визначається «терапевтичним вікном» \approx 3–4,5 години.

Госпітальний етап

Проводиться первинна оцінка стану хворого з інсультом, оцінюються життєво важливі функції. Встановлюється тип інсульту, чи є загрозливі для життя симптоми, локалізація інсультної зони, його етіологія, прогноз. Виключається геморагія.

Для визначення типу інсульту необхідно терміново провести комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку. Хворим з підозрою на субарахноїдальний крововилив показано проведення люмбальної пункції. Вона протипоказана при підозрі на об'ємний внутрішньочерепний процес (загроза дислокаційних порушень). За необхідності проводять інші діагностичні процедури: рентгенографія органів грудної клітки, консультація ендокринолога, ЕКГ у 12 відведеннях.

Інсультне відділення. Проводиться моніторинг неврологічного статусу, рівня свідомості (за шкалою коми Глазго), артеріального тиску, пульсу, ЕКГ, температури тіла, глюкози крові, газового складу крові.

Лікування гострого періоду мозкового інсульту. Завданням у цей період є: відновлення і стабілізація функцій життєво важливих органів і систем, диференційована (патогенетична) терапія, профілактика і лікування ускладнень (неврологічних — вторинна геморагія, набряк мозку, епілептичний синдром; інфекції сечовивідних шляхів, пневмонії, пролежнів, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії), рання реабілітація, вторинна профілактика інсульту.

Із загальнотерапевтичних заходів необхідна корекція порушень дихання, регуляція функцій серцево-судинної системи, нормалізація водно-електролітного балансу, контроль метаболізму глюкози і температури тіла.

Корекція порушень дихання. Потребує проведення моніторингу оксигенації з пульсоксиметрією. У випадку гіпоксії (сатурація менше за 92 %) потрібно забезпечення O_2 (2–4 л за 1 хв). Розглянути необхідність інтубації і штучної вентиляції легень при тяжких захворюваннях легень, гострій аспірації, порушенні свідомості з ризиком аспірації, втраті стовбурових рефлексів.

Регуляція функцій серцево-судинної системи.

Контроль АТ. При ішемічному інсульті рекомендується зниження систолічного артеріального тиску, якщо він перевищує 220 мм рт.ст., а діастолічний — 120 мм рт.ст.

Антигіпертензивна терапія показана у пацієнтів з серцевою недостатністю, розшаруванням аорти, гострим інфарктом міокарда, гострою нирковою недостатністю, при плануванні проведення тромболізу.

Рекомендується підтримувати середній АТ у хворих з артеріальною гіпертензією на рівні 180/100–105 мм рт.ст., застосовувати такі препарати: каптоприл 6,25–12,5 мг всередину, лабеталол 5–20 мг внутрішньовенно. Варто утримуватися від застосування ніфедипіну та різкого зниження АТ.

Регуляція функцій серцево-судинної системи і контроль АТ при геморагічному інсульті. Показанням до лікування артеріальної гіпертензії є дуже високі показники артеріального тиску (220/120 мм рт.ст.), за яких середній АТ більше за 130 мм рт.ст., ураження внутрішніх органів унаслідок артеріального тиску. АТ повинен бути на рівні 150–160/100–110 мм рт.ст.

Для зниження АТ використовують блокатори кальцієвих каналів (німодипін, верапаміл). Німодипін вводять внутрішньовенно безперервно краплинно в дозі 10–30 мкг/кг на добу під контролем АТ. Не рекомендується знижувати АТ більше ніж на 15–20 % від вихідного рівня.

Ін'єкційне введення продовжують не менше ніж 10–14 днів, потім переходять на таблетовану форму (60 мг до 6 разів на добу протягом 14 днів).

Пацієнти, які перенесли гострий інсульт і приймали антигіпертензивні препарати, повинні почати пероральну терапію, як тільки їх стан стабілізується і вони зможуть безпечно ковтати ліки.

Нормалізація водно-електролітного балансу. Слід регулярно вимірювати водно-електролітний баланс і осмолярність плазми. Протипоказані гіпотонічні розчини (NaCl 0,45%), оскільки їх застосування підвищує ризик розвитку набряку мозку і легень. Протипоказані розчини глюкози.

Контроль метаболізму глюкози. Украй необхідний моніторинг рівня глюкози у хворих з інсультом і діабетом. Гіпоглікемія і гіперглікемія погіршує стан хворих.

При рівні глікемії більше 10 ммоль/л необхідно проводити інсулінотерапію. При гіпоглікемії менше за 2,8–3,3 ммоль/л необхідна інфузія 10% розчину глюкози внутрішньовенно.

Контроль температури тіла. Лихоманка негативно впливає на результат хворих з інсультом. При підвищеній температурі 38,5 °С потрібно призначати жарознижувальні препарати (парацетамол 500 мг усередину). До 85 % усіх випадків гіпертермії зумовлені інфекційними захворюваннями, у зв'язку з чим необхідно шукати локалізацію інфекції.

Дисфагія. Усім хворих з інсультом необхідно перевіряти функцію ковтання, контролювати консистенцію їжі і позу хворого при її прийомі. При тяжкій дисфагії рекомендується проводити ентеральне харчування (назогастральний зонд).

Лікування і профілактика ускладнень інсульту.

Набряк головного мозку. Першочерговим є підняття головної частини тулуба і голови на 20–30°, повернути голову вбік, звільнити яремні вени від стискування. Обов'язковий контроль і нормалізація температури тіла, контроль АТ, знеболювання і седація.

У випадку набряку головного мозку призначають манітол 0,25–0,50 г/кг внутрішньовенно краплинно, безперервно або кожні 4–6 годин, що виключає синдром віддачі. Проводити підтримку нормоволемії і осмолярності сироватки крові на рівні > 310–320 мг/кг. Стероїдні гормональні препарати у випадку набряку головного мозку при цереброваскулярній патології не призначаються.

При неефективності вищенаведеного рекомендується штучна вентиляція легень на рівні нормовентиляції, щоб досягнути парціального тиску CO₂ близько 35–40 мм рт.ст. Гіпервентиляція може бути корисною при підготовці до оперативного лікування. Можна використовувати тіопентал натрію 250–500 мг внутрішньовенно.

Лікування судомного синдрому. Епілептичні судоми виникають частіше при геморагічному інсульті, обширному інфаркті мозку із залученням кори. Рекомендується протисудомна терапія при повторних нападах. Препаратом вибору є клоназепам або лоразепам внутрішньовенно, фенітоїн внутрішньовенно або усередину. Можна використовувати карбамазепін або препарати бензодіазепінового ряду.

Бронхопневмонія. 20–50 % смертельних випадків при інсульті зумовлені бронхопневмонією. Факторами ризику бронхопневмонії є похилий вік, іммобілізація, імунодепресія, зниження рівня свідомості, ентеральне харчування. У більшості випадків пневмонії зумовлені аспірацією, у зв'язку з чим не рекомендується пероральне харчування при тяжкому стані хворих, якщо є порушення свідомості або ковтання, відсутній ковтальний та/або кашльовий рефлекс. Таким хворим показано призначення антибіотиків.

Інфекція сечовивідних шляхів. Близько 80 % випадків інфекції сечовивідних шляхів зумовлені катетеризацією. Потрібен постійний бактеріологічний контроль сечі. За необхідності призначають антибіотики.

Лікування пролежнів. Пролежні виникають у 20 % хворих з інсультами. Для профілактики використовують спеціальні матраци (повітряні або водні). Слід тримати шкіру пацієнта сухою, часто перевертати (кожні 2 години), за показаннями призначати антибіотики, а при великих некротичних виразках — хірургічне лікування.

Лікування і профілактика тромбозу глибоких вен. У 30–50 % пацієнтів протягом перших двох тижнів інсульту спостерігаються тромбози глибоких вен у разі відсутності профілактичного лікування. Найбільший ризик тромбозу виникає між 2-м і 7-м днями від початку інсульту. Факторами ризику є вік пацієнта, ступінь парезу кінцівок, кількість днів іммобілізації, наявність фібриляції передсердь. З метою профілактики рекомендується рання реабіліта-

ція, використання еластичних панчо, призначення антикоагулянтів.

Тромбоемболія легеневої артерії. 18–25 % пацієнтів з інсультом вмирають унаслідок тромбоемболії легеневої артерії. Тромбоемболія може виникнути з третього дня від початку інсульту, але найбільш часто — між 2–4-м тижнями від початку захворювання.

Для запобігання (профілактики) розвитку венозного тромбозу глибоких вен і тромбозу легеневої артерії показано застосування низьких доз гепарину або низькомолекулярних гепаринів (фраксипарину в дозі 0,3 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів). Застосовувати ранню реабілітацію.

Диференційоване лікування ішемічного мозкового інсульту

Тромболітична терапія. Показаннями для проведення тромболітичної терапії є: гострий ішемічний інсульт, вік хворого молодше за 80 років, час від початку інсульту 3–4,5 години. КТ повинна бути нормальною або показувати вогнищевий інфаркт невеликих розмірів без ознак геморагії. Пацієнти з великими розмірами зони інфаркту не підлягають тромболізу. Скандинавська шкала тяжкості інсульту повинна відповідати 12–50/58 од., а також необхідне отримання згоди пацієнта або членів його сім'ї на проведення тромболізу.

Рекомендації з проведення тромболітичної терапії. У перші 3–4,5 години від початку інсульту вводиться внутрішньовенно активатор плазміногену Актилізе (rt-PA) у дозі 0,9 мг/кг (10 % дози вводиться болюсно, потім повільно протягом 6 хв). Внутрішньовенне введення Актилізе протипоказано, якщо час початку інсульту точно не встановлено (інсульт під час сну).

Сьогодні широко впроваджена хірургічна реканалізація: стентування магістральних судин, пластика, тромбоекстракція, балонізація. Ці маніпуляції виконуються в нейрохірургічному відділенні під контролем нейровізуалізації.

Тромболітична терапія і хірургічна реканалізація проводяться у більшості хворих з ішемічним інсультом атеротромботичного і кардіоемболічного типу.

Антикоагулянтна терапія. Антикоагулянти застосовуються з метою профілактики тромбозу глибоких вен, при інсульті, зумовленому кардіогенною емболією з високим ризиком реемболізації (штучні клапани серця, внутрішньосерцеві тромби, фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, серцева недостатність), при високому ступені симптомного каротидного стенозу, коагулопатії, симптоматичній дисекції екстракраніальних артерій, церебральному венозному тромбозі.

Не рекомендується використання антикоагулянтів при обширних інфарктах мозку (більше ніж 50 % території середньомозкової артерії), неконтрольованій артеріальній гіпертензії, тяжких захворюваннях печінки і нирок, виразковій хворобі шлунка, вираженій тромбоцитопенії, одночасному застосуванні антикоагулянтів

з нестероїдними протизапальними препаратами, антикоагулянтами непрямої дії.

Антитромбоцитарна терапія. Пацієнтам, які перенесли інвалідизуючий гострий ішемічний інсульт, рекомендується негайно призначити ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 300 мг протягом доби (за відсутності протипоказань). Встановлено, що АСК у дозі 300 мг в день, призначена протягом 48 годин від початку інсульту, знижує смертність і рецидиви інсульту. Лікування АСК у дозі 300 мг/добу слід продовжувати протягом двох тижнів після початку інсульту, а потім розпочати тривалу антитромботичну терапію.

Не рекомендується призначати АСК перед тромболізом, а також протягом 24 годин після нього.

Геморагічний інсульт (ГІ)

Базисна терапія при ГІ має деякі особливості:

- проведення регуляції функції серцево-судинної системи, у першу чергу артеріального тиску;
- корекція волемії;
- корекція гемореологічних властивостей крові;
- заходи, спрямовані на зменшення набряку головного мозку і внутрішньочерепної гіпертензії.

Внутрішньомозкові крововиливи. Хірургічне лікування. При відборі хворих для оперативного лікування необхідно враховувати тяжкість стану хворого, ступінь пригнічення свідомості, об'єм гематоми, наявність і вираженість внутрішньочерепної гіпертензії та оклюзивно-дислокаційного синдрому.

Показаннями до хірургічного лікування є: крововиливи в мозочок більше ніж 5 мл або розвиток оклюзивної гідроцефалії, латеральні (лобарні) крововиливи об'ємом більше ніж 30–40 мл.

Медикаментозна терапія. Медикаментозна терапія полягає в підтримці нормоволемії шляхом внутрішньовенного введення електролітичних розчинів (0,9% розчину натрію хлориду, розчину Рінгера), штучних (розчин гідроксипроцетилкрохмалю) і натуральних (альбумін) колоїдів у сукупності з раннім ентеральним харчуванням.

Субаракноїдальний крововилив

У 80 % випадків причиною субаракноїдального крововиливу є розрив мішкоподібної аневризми внутрішньомозкових судин або артеріовенозної мальформації. У зв'язку з цим усі хворі у терміновому порядку повинні бути оглянуті нейрохірургом для вирішення питання хірургічного лікування. Неприпустиме довге консервативне лікування, особливо хворих з I–IV ступенем тяжкості за Hunt-Hess.

У нейрохірургічному відділенні після виконання селективної ангіографії з контрастуванням усіх судинних басейнів вирішується питання про вибір хірургічної тактики.

Хірургічне лікування. Показання до раннього оперативного лікування: ризик повторного розриву аневризми, частота якого становить 26 % протягом 2 тижнів, а летальність може сягати 76 %, запобіган-

ня ішемічним ускладненням, пов'язаним із спазмом судин головного мозку, які виникають у 64 % і закінчуються смертю у 14 % хворих, наявність внутрішньомозкової гематоми, яка викликає компресію і дислокацію мозку.

Лікування вазоспазму. Використовують німодипін, нестероїдні протизапальні препарати — диклофенак натрію.

Етап відновного лікування

Основними принципами реабілітації є: ранній початок у гострому періоді, постійність і систематичність, етапність, комплексність, активна участь у реабілітації хворого і членів його сім'ї.

Висновки

Базуючись на даних наукової літератури, передовому світовому досвіді, результатах особистих комплексних досліджень, ми висвітили сучасний алгоритм комплексної медичної допомоги при судинній патології головного мозку, що включає діагностику судинної патології головного мозку, ефективну невідкладну допомогу, своєчасне та ефективне стаціонарне й відновне лікування.

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

Список літератури

1. Віничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування. *Український медичний часопис*. 2012. № 6 (92). С. 102-108.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. *Гострий ішемічний інсульт*. Київ: Наукова думка, 2006. 285 с.
3. Гуляєва М.В., Поліщук М.Е. Стандартизація надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом: кров вперед. *Судинні захворювання головного мозку*. 2012. № 1. С. 2-5.
4. Міщенко Т.С. Сучасні можливості профілактики та лікування мозкового інсульту. *Новини медицини і фармації*. 2011. № 37. С. 23-25.
5. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля І.С. Невідкладні стани в неврології. *Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога (за ред. Зозулі І.С., Волосовця А.О.). ВСВ «Медицина»*. С. 206-255.
6. Слонєцький Б.І., Зозуля І.С., Волосовець А.О., Боброва В.І. та ін.; за ред. Б.І. Слонєцького. *Невідкладні стани. Діагностика та лікування*. Київ, 2018. С. 102-141.
7. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. *Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози*. Київ, 2010. 315 с.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 14.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2024 ■

Information about authors

Ivan Zozulia, MD, PhD, Professor at the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanzozulia2015@gmail.com; phone: +380 (67) 211-20-20; <https://orcid.org/0000-0002-8496-9876>

Anton Volosovets, MD, PhD, Head of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmapo.emergency@gmail.com; phone: +380 (66) 225-58-25; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>

A.I. Zozulia, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: aizozulya@kr.net; phone: +380 (67) 765-09-57; Head of the Department of Interventional Neurosurgery, Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-0791-214X>

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.

I.S. Zozulia, A.O. Volosovets, A.I. Zozulia

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Emergency care and treatment of cerebral stroke at the stages of hospitalisation

Abstract. According to the World Health Organization experts, about 7 million deaths due to cerebrovascular disease are recorded annually worldwide, and the number of stroke deaths is projected to reach 7.8 million by 2030. The main causes of stroke and its growth are population ageing, urbanisation, unhealthy lifestyles, insufficient control of risk factors (hypertension, atherosclerosis, diabetes, stressful situations, etc.). It is also associated with untimely provision of emergency medical care at the pre-hospital

stage and ineffective treatment of strokes at the hospital stage, as well as a low efficiency of preventive treatment for recurrent stroke and rehabilitation measures. The lecture presents modern methods and techniques for treating patients with acute cerebrovascular accident at different stages: pre-hospital, hospital, and rehabilitation.

Keywords: acute cerebrovascular accident; emergency care; specific treatment; prevention; rehabilitation

T- T-ХОЛІН®

СНО

ЛІНЕ®

НЕХАЙ МИНАЄ ВІК, АЛЕ НЕ РОЗУМ



ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА
ПЛАСТИЧНІСТЬ НЕЙРОНАЛЬНИХ
МЕМБРАН І ФУНКЦІЮ РЕЦЕПТОРІВ

ПОКРАЩУЄ ПЕРЕДАЧУ НЕРВОВИХ
ІМПУЛЬСІВ У ХОЛІНЕРГІЧНИХ
НЕЙРОНАХ

ПОКРАЩУЄ ФУНКЦІЇ ПАМ'ЯТІ,
ПОКАЗНИКИ ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ
ТА ПОВЕДІНКИ, ПОГІРШЕННЯ
ЯКИХ БУЛО СПРИЧИНЕНЕ
РОЗВИТКОМ ІНВОЛЮЦІЙНОЇ
ПАТОЛОГІЇ МОЗКУ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу T-ХОЛІН® Склад: діюча речовина: холіну альфосцерат; 1 мл розчину містить холіну альфосцерату (у перерахунку на холіну альфосцерат безводний) 250 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Упаковка:** по 4 мл в ампулі. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульова симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у людей літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. Період вагітності або грудного годування. Лікарський засіб не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах T-ХОЛІН® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом 15–20 днів. Потім, після стабілізації стану хворого, переходити на лікарську форму у капсулах. **Діти.** Досвід застосування лікарського засобу T-ХОЛІН® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Зазвичай лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції у місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривожність, ажитація, безсоння. Ці симптоми тимчасові і не вимагають припинення лікування, але може бути потрібним тимчасове зниження дози. Можливе виникнення нудоти, зниження артеріального тиску, головний біль, дуже рідко можливі абдомінальний біль та короткотривала сплутаність свідомості. У такому разі необхідно зменшити застосовувану дозу препарату. Можливі реакції підвищеної чутливості, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:** вул. Ероїлор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2. **Заявник.** ТОВ «БФК «САЛЮТАРИС». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 01042, м. Київ, бульвар Миколи Міхновського, 9. **РП** UA/20124/01/01. **Термін дії РП:** з 17.07.2023 по 17.07.2028. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу T-ХОЛІН®. Інформацію призначено виключно для дипломованих фахівців медичної сфери та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Інформацію підготовлено:** лютий 2024.

SALUTARIS

Когнітивні розлади: актуальність проблеми, підходи до моніторингу та лікування

Порушення когнітивних функцій є одним з найбільш поширених і соціально значущих розладів нервової системи. Цереброваскулярна патологія, нейродегенеративні захворювання та їх комбінації — основні причини виникнення когнітивного дефіциту, що проявляється як синдромом помірних когнітивних порушень, так і тяжкими деменціями.

На сьогодні у світі налічують понад 46 мільйонів пацієнтів, які страждають на деменцію. За прогнозами експертів, цей показник буде зростати. Деменція займає сьоме місце серед провідних причин смертності у світі і входить в число основних причин інвалідності літніх людей та виникнення у них залежності від сторонньої допомоги. Економічні витрати від деменції щорічно становлять 1,3 трлн дол. США, з яких приблизно 50 % припадає на неофіційний догляд за хворими.

Поширеність деменції, тяжка інвалідизація та економічний тягар диктують необхідність своєчасної діагностики та лікування пацієнтів з когнітивними розладами. Згідно з даними клінічних досліджень, перспективним препаратом для їх лікування є холіну альфосцерат — попередник ацетилхоліну і фосфатидилхоліну. Він відіграє ключову роль у формуванні інтегративних когнітивних функцій, виконує нейропротекторну і мембраностабілізуючу роль, позитивно впливає на функціональний стан мікроструктур клітин, нормалізує передачу нервових імпульсів та потенціює анаболічні процеси в нейронах.

31 січня в Києві за підтримки Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», «Міжнародного неврологічного журналу», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбувся медичний форум «UkraineNeuroGlobal-2024. Session 1», у рамках якого було проведено сателітний симпозіум «Актуальні питання фармакотерапії в неврології».

Доповідь «Акцент на когнітивні розлади — актуальність проблеми, підходи до моніторингу і лікування» подала д.м.н., професорка, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Негрич Тетяна Іванівна.

Деменцію діагностують у пацієнтів із когнітивними/поведінковими симптомами, у яких є порушення функціонування та погіршення порівняно з попереднім функціональним рівнем. Прогнозують, що до 2050 року кількість хворих на деменцію зросте з 46,8 до 131,5 мільйона людей у всьому світі, а поширеність хвороби Альцгеймера (ХА) у Сполучених Штатах — втричі. Згодом неврологи та лікарі первинної ланки повинні бути готовими бачити більше людей з когнітивними проблемами. Тому важливо мати надійний, точний і практичний підхід до оцінки пацієнтів із когнітивними скаргами.

На сьогодні дані Національного координаційного центру хвороби Альцгеймера свідчать, що поточні клінічні діагностичні критерії ХА мають чутливість 71–87 %, але специфічність їх становить лише 44–71 %. Встановлення точного клінічного діагнозу ускладнене необхідністю розглядати змішану патологію зі збільшенням віку пацієнта. Крім того, нейропатологічні дослідження продемонстрували високу частоту поєднання ХА з іншими патологіями, як-от деменція з тільцями Леві, судинна деменція, лобно-скронева дегенерація.

Для розв'язання цих проблемних питань було розроблено покроковий підхід для скринінгу таких пацієнтів. Першим кроком є безпосереднє опитування пацієнта та надійного інформатора, що має вирішальне значення. Необхідно визначити, чи є когнітивні скарги значущим когнітивним порушенням, а на початку клінічного огляду оцінити його тяжкість. Коли це можливо, у початковій клінічній оцінці повинні брати участь опікуни або близькі друзі пацієнта, які можуть прояснити траєкторію когнітивних змін, посиляючись на базову функцію. Крім того, важливо переконатися у надійності інформатора. З цією метою визначають, скільки часу інформатор і пацієнт проводять разом, а також контекст їх взаємодії.

Другий крок призначений для визначення наявності/тяжкості когнітивних порушень. Для цього важливо мати контакт з інформатором, а також проводити базові когнітивні тести. Коли когнітивні тести не мають відхилень від норми, але наявні когнітивні пору-

шення, ми повинні шукати альтернативний діагноз і проводити низку додаткових когнітивних обстежень, щоб встановити, що саме викликало ці когнітивні розлади. Коли ж ми бачимо відхилення когнітивних тестів, необхідно приступити до нейропсихометричного тестування, яке може підтвердити наявність функціональних або нефункціональних розладів. Якщо когнітивні розлади нефункціональні, і при цьому немає ліпшого пояснення змін у пацієнта, встановлюють діагноз «деменція».

Когнітивні скарги слід оцінювати за допомогою валідованого короткого когнітивного скринінгового тесту біля ліжка: MMSE, Монреальська когнітивна оцінка (MoCA), короткий тест психічного стану Кокмена (STMS) тощо. Нейропсихометричне тестування слід розглядати, якщо клінічна підозра залишається сильною, незважаючи на нормальні показники когнітивних скринінгових тестів. Якщо нейропсихометричне тестування не виявило відхилень, то клініцистам слід розглянути альтернативні діагнози та спостерігати за пацієнтами довго. Навіть якщо коротке когнітивне тестування виявить аномалію, нейропсихометричне тестування може бути доречним для характеристики когнітивних сильних і слабких сторін.

Після того, як когнітивні порушення об'єктивно кількісно визначені під час валідованого тестування біля ліжка пацієнта та/або нейропсихометричного тестування, переходять до виконання третього кроку — оцінки тяжкості когнітивного порушення. Відповідно під час оцінки слід запитувати про здатність пацієнта виконувати завдання, наприклад керувати автомобілем, не заблукавши, керувати особистими фінансами та контролювати прийом ліків. Діагноз помірних когнітивних порушень (МСІ) встановлюють, коли когнітивні порушення існують без функціональних порушень. МСІ наявні у 6,7 % осіб віком 60–64 роки, їх поширеність зростає до 25,2 % в осіб віком 80–84 роки.

Четвертий крок має на меті проведення диференційної діагностики деменції. Основними ознаками, які відрізняють делірій від деменції, є: порушення уваги/свідомості протягом короткого часу; делірій може бути спровокований інфекціями, ліками/зловживанням наркотиками, метаболічними розладами та/або порушеннями циклу сну та неспання. Розлади психічного здоров'я також можна прийняти за деменцію у людей з неадекватно контрольованою депресією, які часто погано виконують когнітивні тести біля ліжка, що змушує клініцистів неправильно підозрювати деменцію. Це підкреслює важливість поєднання когнітивного тестування з перевіреними скринінгами розладу настрою, як-от анкета здоров'я пацієнта (PHQ-9), опитувальник Бека, опитувальник з генералізованого тривожного розладу з 7 пунктів (GAD-7).

П'ятим кроком є розпізнавання моделі залучених когнітивних сфер (пам'яті, уваги, виконавчих функцій, мовлення, візуально-просторового сприйняття, поведінки). Це є ключовим моментом для точної етіологічної діагностики когнітивних порушень.

Швидко прогресуючу деменцію (RPD) визначають як прогресування від нормального функціонування до деменції менше ніж за 1–2 роки. Причини швидкої та типово прогресуючої деменції відрізняються, що потребує модифікованого діагностичного підходу. Найпоширенішою причиною швидко прогресуючої деменції у стаціонарних умовах вважають пріонну хворобу, або хворобу Крейтцфельда — Якоба (CJD). Проте Національний центр спостереження за пріонними захворюваннями визначив ХА як причину у 51 % пацієнтів з RPD, які проходили тестування на можливу CJD. До інших поширених непріонних діагнозів належать: психіатричні захворювання, судинна деменція, автоімунний енцефаліт, деменція з тільцями Леві.

Для діагностичної оцінки швидко прогресуючої деменції використовують скринінг сироватки крові, токсикологічне обстеження, структурну МРТ головного мозку, електроенцефалографію та дослідження спинномозкової рідини. Більш поширене тестування включає: додаткові методи нейровізуалізації (КТ внутрішніх органів, судин); визначення біомаркерів (рівень амілоїду, P-tau, автоімунних показників); інфекційне обстеження (хвороба Лайма, туберкульоз, хвороба Уїппла, вірусологічне обстеження, включно з полімеразними ланцюговими реакціями); тест на порфірин та генетичні обстеження. Коли ці обстеження недостатні, проводять розширене тестування, яке включає більш специфічні методики нейровізуалізації (позитронно-емісійну томографію на визначення амілоїду), специфічні генетичні скринінги, лабораторне тестування, біопсію органів, мозку, флуоресцентне обстеження ока.

На сьогодні, згідно з даними клінічних досліджень, перспективним препаратом для лікування когнітивних порушень є холіну альфосцерат (Т-холін, Salutaris). Показаннями для призначення Т-холіну є вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності (енцефалопатії): порушення пам'яті, зниження здатності до концентрації, дезорієнтація, зміни в емоційній сфері; дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми; гострий період тяжкої черепно-мозкової травми.

Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну і фосфатидилхоліну. При потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат.

Холіну альфосцерат містить 40,5 % метаболічно захищеного холіну. Метаболічний захист забезпечує вивільнення холіну в головному мозку. Завдяки цьому холін збільшує холінергічну нейротрансмісію саме в центральній нервовій системі, активує ретикулярну формацію, поліпшує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах. Це, у свою чергу, викликає поліпшення розумової діяльності — уваги, пам'яті, повернення свідомості при травматичному ушкодженні мозку. Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нейронів і виконує, таким чином, нейропротекторну і мембраностабілізуючу роль.

Елімінація препарату здійснюється переважно через легені у вигляді CO_2 , тому не призводить до впливу на печінку та не навантажує P450, що важливо для безпеки у пацієнтів з супутніми ураженнями печінки. Холіну альфосцерат не взаємодіє з іншими лікарськими засобами, що дозволяє його використання у хворих, які отримують декілька препаратів.

Максимально ранній початок терапії холіну альфосцератом виявляється найбільш ефективним після інсульту (згідно з даними 2044 пацієнтів; Parnetti L., 2001). З 1-го по 28-й день рекомендована доза холіну альфосцерату становить 4 мл/1000 мг на добу внутрішньом'язово. Ще протягом 5 місяців — по 400 мг 3 рази на добу всередину. Суттєве поліпшення когнітивних функцій відбувається у 71 % пацієнтів з когнітивним дефіцитом. При цьому відмічена добра переносимість та низька частота побічних ефектів (2,14 % випадків).

T-холін у поєднанні з Параплексіном забезпечує синергічну холінергічну дію, що призводить до відновлення когнітивних і рухових функцій після інсульту. T-холін сприяє відновленню структури нейромембран та синтезу ацетилхоліну, що поліпшує розумову працездатність у пацієнтів з цереброваскулярними хворобами. Параплексін посилює проведення нервового імпульсу в холінергічних нейронах. Рекомендована доза Параплексіну: 1–3-й день — 1 мл/5 мг в/м 2 рази на добу, 4–20-й (28-й) день — 1 мл/15 мг 2 рази на добу.

Таким чином, T-холін — це джерело для синтезу фосфоліпідів, які є структурною одиницею нейромембран, а також джерело для синтезу ацетилхоліну, який є медіатором нервового імпульсу. Параплексін збільшує вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину та зменшує його розпад.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.831-005.8-06:616.831-005.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1043>Кульматицький А.В.¹, Білобрин М.С.¹, Макарівська М.Б.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Лікарня Святого Пантелеймона, КНП «Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова», м. Львів, Україна

Геморагічна трансформація інфаркту мозку: фактори ризику, діагностика і нові підходи до лікування

Резюме. Актуальність. Геморагічна трансформація (ГТ) є частим ускладненням гострого інфаркту мозку, що є несприятливим фактором лікування й прогнозу хворих. Можна виділити два її основних підтипи, геморагічний інфаркт і паренхіматозну гематому, залежно від типу крововиливу. Хоча патофізіологічний механізм ГТ досі не з'ясований, були запропоновані гіпотези про втрату цілісності мікросудин і порушення нейроваскулярного гомеостазу. **Метою** роботи був аналіз сучасної наукової літератури про фактори ризику, діагностику і нові підходи до лікування геморагічної трансформації інфаркту мозку.

Матеріали та методи. Було проведено пошук літератури за ключовими словами в наукометричних базах, таких як Web of Science, Scopus, PubMed і Elsevier. **Результати.** Ішемізовані тканини мають природну схильність до кровотечі. Крім того, перші випробування реканалізації з використанням внутрішньовенного тромболізу показали збільшення частоти внутрішньочерепних крововиливів від легких до тяжких. Симптоматичний внутрішньомозковий крововилив тісно пов'язаний з поганими результатами і є важливим фактором у прийнятті рішень щодо реканалізації. Розвиток ГТ після інсульту включає численні взаємопов'язані патологічні процеси — від клітин периферичної крові до нервово-судинних одиниць, такі як гіперактивні ішемічні каскади з підвищенням рівня матриксних металопротеїназ, надмірні рівні активних форм кисню, коагулопатія, розпад гематоенцефалічного бар'єра і реперфузійне пошкодження. Встановлено низку факторів ризику або прогностичних факторів ГТ після інфаркту мозку, а саме: використання антиагрегантів або антикоагулянтів, розмір інфаркту, фібриляція передсердь, гіпертензія, вік, стать, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ліпідний профіль, реперфузійна терапія та гіперінтенсивність білої речовини. Про частоту ГТ повідомляється в основному в клінічних дослідженнях з використанням методів візуалізації головного мозку, таких як комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія, дифузійно-зважене зображення і перфузійно-зважене зображення. Терапія рекомбінантним тканинним активатором плазміногену і механічна тромбектомія на сьогодні є основними методами лікування ішемічного інсульту, але реперфузійне пошкодження внаслідок ревааскуляризації підвищує ризик церебрального крововиливу. Розуміння факторів ризику і глибока оцінка предикторів можуть суттєво допомогти лікарям розробити стратегії для зменшення виникнення ГТ, а також дати розуміння патофізіологічного механізму захворювання. **Висновки.** Хворі з ризиком виникнення геморагічної трансформації потребують інвазивного та неінвазивного нейромоніторингу, що допоможе в прийнятті рішень у декомпресивній нейрохірургії при великому мозочковому інфаркті, специфічному кардіореспіраторному лікуванні, харчуванні, контролі рівня артеріального тиску, біохімічних показників і виборі індивідуальної стратегії ведення.

Ключові слова: інфаркт мозку; діагностика; лікування; огляд

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кульматицький Андрій Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра невропатології та нейрохірургії, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; тел.: +380(68)0500735, +380(322)757632

For correspondence: Andrii Kulmatytskyi, PhD, Associate Professor, Department of Neuropathology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; phone: +380(68)0500735, +380(322)757632

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

Вступ

Масивний інфаркт головного мозку, на який припадає 10–15 % усіх випадків гострого ішемічного інсульту в усьому світі, є руйнівним станом, спричиненим повною оклюзією стовбура внутрішньої сонної артерії, або середньої мозкової артерії, або їх коркових гілок. Таких хворі мають поганий прогноз: рівень смертності пацієнтів з консервативним лікуванням досягає 53–78 %, а більшість тих, хто вижив, залишаються з тяжкою інвалідністю [11]. Після ліцензування внутрішньовенного рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (t-PA) покращилось лікування гострого ішемічного інсульту. Однак, попри ці покращення, неврологічні зміни в перші 24 години залишаються в основному непередбачуваними, і значна частина пацієнтів навіть зазнала раннього неврологічного погіршення, що пов'язано з поганими віддаленими результатами [2].

Симптоматична геморагічна трансформація (ГТ) є одним із найімовірніших ускладнень, які можуть призвести до летального результату в пацієнтів з інфарктом головного мозку [1, 3]. Показано, що ГТ після гострого інфаркту мозку помітно підвищується внаслідок тромболітичної терапії. На сьогодні лише 15 % пацієнтів, які пройшли тромболізис, можуть бути відправлені до лікарні протягом 3 годин [4].

ГТ після гострого ішемічного інсульту діагностується, коли на рентгенологічних знімках окремі ділянки інфаркту мозку проявляються у вигляді крововиливу в мозок. Його механізми зазвичай пояснюють порушенням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) і реперфузійним ушкодженням, яке викликає витік клітин периферичної крові. При ішемічному інфаркті ГТ може бути природним результатом прогресування гострого ішемічного інсульту і може полегшуватися або посилюватися реперфузійною терапією. Виникнення ГТ під час гострого інсульту є важливим фактором, який повинні враховувати лікарі, щоб збалансувати ризики і переваги і визначити, чи слід проводити реканалізаційну терапію [3].

На жаль, багато випадків ГТ, включно з більшістю геморагічних інфарктів (петехіальних крововиливів), є безсимптомними. Лише внутрішньомозковий крововилив (паренхіматозна гематома) проявляється клінічно і часто демонструє швидке неврологічне погіршення і має несприятливий довготривалий прогноз [5]. У пацієнтів, які не отримували медикаментозної терапії, ГТ рідко виникає протягом перших 6 годин. Зазвичай вона з'являється в перші кілька днів, найчастіше протягом 4 днів після інфаркту. Пацієнти, які пройшли гостру терапію за допомогою тромболізісу або тромбектомії, зазвичай мають кровотечу через 24 години після початку інсульту (рання ГТ) [3].

Внутрішньочерепна кровотеча після гострого ішемічного інсульту має значний вплив на результати пацієнтів [6], а контроль ризику кровотечі відіграє важливу роль у визначенні того, чи слід продовжувати реканалізацію. Великі паренхіматозні гематоми і симптоматичний внутрішньомозковий крововилив викликають

найбільше побоювань, як правило, пов'язані з високим рівнем смертності та з'являються в 6 % пацієнтів після внутрішньовенного тромболізісу [7]. Крім того, еволюція інфаркту з ГТ може призвести до значного неврологічного погіршення.

Метою дослідження було проведення аналізу сучасної наукової літератури про фактори ризику, діагностику і нові підходи до лікування геморагічної трансформації інфаркту мозку.

Матеріали та методи

Проведено систематичний огляд наукових джерел згідно із сучасними рекомендаціями PRISMA 2020 [8, 9]. При проведенні пошуку літератури були використані сучасні наукометричні бази даних: Web of Science, Scopus, PubMed і Elsevier. Усі літературні джерела, відібрані відповідно до розроблених критеріїв включення і виключення, було ретельно проаналізовано.

Результати

ГТ є різновидом геморагічного ураження після гострого інфаркту мозку, специфічною формою і стадією прогнозу інфаркту мозку. Переважно спричинений підвищеною проникністю або дезорганізацією ГЕБ після церебрального інфаркту з пошкодженням ендотеліальних клітин і ексудацією еритроцитів з ділянки церебрального інфаркту [4].

Раннє порушення ГЕБ відіграє ключову роль у формуванні ГТ під час гострого ішемічного інсульту. Саме ГЕБ відіграє вирішальну роль у контролі припливу і відтоку біологічних речовин, необхідних для метаболічної активності мозку, а також функції нейронів. Функціональна і структурна цілісність ГЕБ є ключовою для підтримки гомеостазу мікрооточення мозку. ГЕБ — це фізіологічний бар'єр між мозковою паренхімою та мозковою циркуляцією, який живить мозкову тканину, фільтрує різні речовини з мозку в кров і захищає мозок. ГЕБ складається з ендотеліальних клітин, базальної мембрани, перичитів і астроцитів, які пов'язані з циркулюючими клітинами периферичної крові [10, 11].

Механізми, пов'язані з ГТ, можна розглядати з різних точок зору: гістологічні зміни, оклюзія судин, колатеральний кровообіг, порушення ГЕБ і розмір інфаркту. Протягом перших 18–24 годин після інсульту тканина головного мозку і клітини периферичної крові (нейтрофіли) активно експресують матриксну металопротеїназу 9 (ММР-9). Внутрішньовенне введення екзогенного tPA може ще більше підвищити рівень ММР-9 шляхом активації нейтрофілів. Тоді як ендогенний tPA може підвищити рівень ММР-3 шляхом дії на рецепторний білок ліпопротеїну ендотеліальних клітин, що, у свою чергу, діє на рецептор А тромбоцитарного фактора росту астроцитів, сприяє активації тромбоцитарного фактора росту СС і приводить до надмірної експресії ММР-2. Теоретично церебральний інфаркт не виникає, доки церебральний кровотік не досягне мінімального порогу, коли кисень і глюкоза не можуть бути доступними.

Як і в інших органах, уражена інфарктом церебральна тканина має тенденцію до кровотечі, а церебральний крововилив може призвести до серйозного неврологічного погіршення [3].

Гостра церебральна ішемія призводить до значного пошкодження капілярних клітин, що викликає збільшення проникності судин і екстравазацію крові в паренхімі головного мозку. Двома основними факторами, описаними в цьому процесі, є окиснювальний стрес і реперфузійне пошкодження, які викликають пошкодження кровоносних судин через різні механізми, такі як запалення, лейкоцитарна інфільтрація, судинна активація та позаклітинний протеоліз [3, 12]. Унаслідок цього відбувається руйнування базальної пластинки та щільних з'єднань ендотелію. Серед молекулярних процесів було показано, що MMP-9 відіграє важливу роль у руйнуванні колагену типу IV базальної пластинки. Руйнування базальної пластинки призводить до витоку макромолекул в інтерстиціальні рідини центральної нервової системи. На відміну від цитотоксичного набряку (загибель клітин через збір іонного насоса) іонний градієнт викликає інтерстиціальний набряк, відомий як вазогенний набряк. Вазогенний набряк може призвести до ураження прилеглих тканин, що може спричинити погіршення стану, високий ризик ГТ і летальних наслідків [3].

Іншим патогенезом ГТ є ішемічне реперфузійне пошкодження. Реперфузія може викликати шкідливі каскади, такі як окиснювальний стрес, пригнічення синтезу білка, активація тромбоцитів, активація системи комплементу, лейкоцитарна інфільтрація, руйнування базальної пластинки і можлива смерть клітин головного мозку в центральній нервовій системі. Одного реперфузійного пошкодження, здається, достатньо, щоб спричинити смертельну гематому, але всі ішемічні інсульти з реперфузією тканин не викликають гематом. Фрагменти тромбу з великим тромботичним навантаженням можуть сприяти ускладненням кровотечі у відстрочену фазу (> 24 год) після гострого інсульту. Фрагментація великого тромбу може призвести до дистальної міграції та пошкодження судинного русла [3].

Фактори ризику виникнення геморагічної трансформації після інфаркту мозку

Реперфузійна терапія, включно з внутрішньовенним тромболізисом з t-PA або механічною тромбектомією, діаметр інфаркту, фібриляція передсердь і гіперінтенсивність білої речовини є незалежними факторами ризику ГТ у пацієнтів з гострим інфарктом мозку [13]. Встановлено, що ГТ, спричинена пошкодженням ГЕБ, тісно корелює з поганим прогнозом ішемічного інсульту [14].

Доведено, що саме нейтрофіли опосередковують пошкодження ГЕБ після ішемічного інсульту [14]. Нейтрофіли залучаються хемокінами до ішемічної зони мозку й активуються при ішемії та реперфузії. Активовані нейтрофіли додатково підсилюють запальну реакцію в ділянці мозку шляхом вивільнення великої

кількості факторів запалення, активних форм кисню і протеаз, а також позаклітинної пастки нейтрофілів, які посилюють пошкодження ГЕБ і зрештою призводять до ГТ [14, 15]. Було показано, що фармакологічне інгібування нейтрофілів може полегшити руйнування після ішемії та реперфузії [14].

Наукові дослідження показали підвищений ризик ГТ у пацієнтів з високим кров'яним тиском і високою варіабельністю артеріального тиску, що свідчить про тісний зв'язок між гемодинамікою та ГТ [16]. Висока варіабельність артеріального тиску вважається сильним фактором ризику набряку мозку і постінсультної ГТ, оскільки швидкі зміни артеріального тиску можуть легко розірвати вже пошкоджені кровоносні судини через ішемічний інсульт [3].

Крім того, було визначено інші фактори ризику ГТ, а саме інсульт, серцева недостатність, антитромботичне лікування, чоловіча стать, похилий вік, ожиріння, гіперглікемія та цукровий діабет, дисліпідемія, підвищений рівень біохімічних маркерів (MMP-9, FSTL1, феритин, кальційзв'язуючий білок В, активований протеїн С, тромботичний фактор росту СС, кількість тромбоцитів) і зниження вмісту фібриногену, інгібітору активатора плазміногену 1 [3, 4, 17–19]. Нижчі рівні сироваткового магнію пов'язані із симптоматичною ГТ у пацієнтів з ішемічним інсультом [20].

У наш час значний прогрес у біотехнології та медицині призвів до створення великих обсягів даних, таких як системи медичних записів і лабораторні інформаційні системи. Численні дослідження використовували одну змінну з цієї інформації для побудови прогностичних моделей ГТ після інфаркту мозку, таких як відношення нейтрофілів до лімфоцитів [21], ліпіди [22] і глюкоза [18]. Часто існують складні взаємодії між різними змінними, і, об'єднавши кілька тестів для аналізу таких потенційних взаємодій, можна отримати більш цінну інформацію. Машинне навчання відіграє важливу роль у комплексному аналізі даних для створення прогностичної моделі гострого інфаркту мозку і ГТ [22]. Розвиток цього напрямку та впровадження його в практичну нейромедицину може сприяти більш ефективній діагностиці, вибору методу профілактики та лікування хворих з інсультом мозку.

Діагностика геморагічної трансформації

Сучасні методи візуалізації та прогностичні біомаркери можуть допомогти при скринінгу і визначенні пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ГТ. У наш час стрімкий розвиток у напрямку нейровізуалізації та комбінованих оцінок може допомогти в персоналізації підходів при прогнозуванні ГТ, але при цьому слід враховувати різні чинники, які можуть вплинути на час виявлення ГТ [3, 7]. Одним з таких чинників є точність методів візуалізації, таких як комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) з градієнтом ехо або без нього, і чутливих методів визначення біохімічних маркерів крові [1, 3].

За допомогою КТ залежно від ступеня тяжкості ГТ виділяють дві стадії: геморагічний інфаркт і паренхіматозний крововилив. Геморагічний інфаркт — це неоднорідна гематома високої щільності, яка займає локалізовану ділянку ішемічного інфаркту на КТ-зображеннях, тоді як паренхіматозний крововилив — це більш однорідна, щільна гематома з домінуючим ефектом [22]. Виникнення ГТ під час гострого інсульту є важливим фактором, який лікарі повинні враховувати при визначенні необхідності проведення реканалізаційної терапії [3]. Крім того, ГТ є одним з основних факторів, що сприяють смерті пацієнтів [22].

Рентгенологічно виділяють чотири підтипи ГТ: геморагічний інфаркт 1-го типу (ГП1; розсіяні дрібні петехії без мас-ефекту), геморагічний інфаркт 2-го типу (ГП2; петехії, що зливаються, без мас-ефекту), паренхіматозний крововилив 1-го типу (ПК1; гематома всередині інфарктної тканини займає < 30 % без істотного мас-ефекту) і паренхіматозний крововилив 2-го типу (ПК2; гематома займає 30 % або більше інфарктної тканини з очевидним мас-ефектом). Крім того, внутрішньомозковий крововилив за межі інфарктної тканини мозку, або внутрішньочерепно-екстрацеребральний крововилив, розглядається як окрема категорія, включно з субарахноїдальним крововиливом і субдуральною гематомою. Масивна ГТ, яка відповідає критеріям ПК2, імовірно, пов'язана з клінічним погіршенням, простий геморагічний інфаркт можна розглядати як маркер успішної реканалізації часткового ішемічного пошкодження без побічних клінічних ефектів [5].

Кількісний аналіз текстури — це добре відомий радіологічний метод, який виявляє невидимі зміни сигналу серед пікселів зображення. Це може зменшити ступінь варіабельності в інтерпретації зображень, яка покладається в основному на зорове сприйняття людини. Такий аналіз широко використовується для якісної діагностики, оцінки ефективності й прогнозування неврологічних розладів завдяки унікальним кількісним характеристикам морфологічних особливостей тканин. Аналіз текстури на основі МРТ надає інформацію про просторовий розподіл та інтенсивність рівнів сірого в залучених ділянках. Нещодавно було показано, що аналіз текстури прогнозує ГТ у пацієнтів з інфарктом мозку і потенційно дає змогу відрізнити інфарктні тканини, схильні до розвитку ГТ, від навколишніх тканин [1]. Точне прогнозування ГТ після інфаркту має вирішальне значення для вибору терапевтичної тактики лікування з урахуванням прогнозу пацієнта, що дозволить зменшити частоту виникнення ГТ.

Лікування інфаркту мозку

Терапія r-tPA і механічна тромбектомія на сьогодні є основними методами лікування ішемічного інсульту, але реперфузійне пошкодження внаслідок ревазуляризації підвищує ризик церебрального крововиливу. Коли ішемія/реперфузія відбувається в тканині мозку, виділяється велика кількість факторів запалення, які безпосередньо пошкоджують ГЕБ і призводять до

збільшення його проникності, а потім фактори запалення та інші шкідливі речовини безпосередньо потрапляють у тканину мозку і викликають пошкодження його клітин.

Саме внутрішньовенний тромболізис із r-tPA вважається стандартом реперфузійної терапії гострого ішемічного інсульту, але його застосування обмежене високим ризиком ГТ після тромболізу [23, 24]. Раннє лікування гострого ішемічного інсульту магнієм може знизити частоту симптоматичної ГТ [20]. Лікування tPA є корисним для пацієнтів з ішемічним інсультом протягом 4,5 годин від початку інсульту, оскільки ризик внутрішньомозкової ГТ зростає при відстроченому лікуванні tPA. Переваги тромболізу tPA значною мірою залежать від часу початку лікування. Розробка вазопротекторних препаратів, які послаблюють ГТ після відстроченого лікування tPA, може покращити прогноз пацієнтів з інсультом і подовжити терапевтичне вікно tPA та ендovasкулярного тромболізу [25].

Отже, було встановлено, що на частоту виникнення ГТ впливають різні фактори, такі як епідеміологічні (наприклад, вік, передінсультне лікування та умови), характеристики інфаркту (розмір ішемічного ядра і терміни спостереження), методи реперфузії при гострій фазі (внутрішньовенний тромболізис, механічна тромбектомія або комбінована), радіологічна діагностика (методи комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії) і використання антитромботичних засобів після гострої фази [5]. Безперервний контроль і підтримання артеріального тиску є добрим методом для пацієнтів, пристосованим до їхньої фізіології, гемодинамічне управління є відповідним і нейропротекторним шляхом для критично хворих пацієнтів. Перевищення верхніх меж авторегуляції може спричинити схильність пацієнтів до реперфузійного ушкодження, а підтримка артеріального тиску в межах авторегуляції може допомогти уникнути ускладнень кровотечі, досягнувши сприятливих результатів. Крім того, аналіз траєкторії може забезпечити більш індивідуалізоване управління гемодинамікою під час і після процедур тромбектомії в умовах інтенсивної терапії.

Розуміння цих факторів ризику і глибока оцінка предикторів може суттєво допомогти лікарям розробити стратегії для зниження ризику виникнення ГТ, а також дати розуміння патофізіологічного механізму захворювання.

Висновки

З урахуванням фібринолітичної або антитромботичної терапії в умовах гострого ішемічного інсульту методи візуалізації та прогностичні біомаркери можуть допомогти при скринінгу конкретних пацієнтів з підвищеним ризиком ГТ. Подальший розвиток методів нейровізуалізації та комбінованих оцінок може привести до розробки більш персоналізованих підходів у прогнозуванні ГТ, зменшити час виявлення ГТ і сприяти вибору ефективних методів лікування.

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

Внесок авторів. Кульматицький А.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Білобрин М.С. — концепція дослідження, збір і обробка матеріалів; Макаровська М.Б. — збір і обробка матеріалів.

Список літератури

- Zhai H., Liu Z., Wu S. et al. Predictive value of magnetic resonance imaging-based texture analysis for hemorrhage transformation in large cerebral infarction. *Front. Neurosci.* 2022 Jul 22. 16. 923708. doi: 10.3389/fnins.2022.923708.
- Jin M., Peng Q., Wang Y. Post-thrombolysis early neurological deterioration occurs with or without hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction: risk factors, prediction model and prognosis. *Heliyon.* 2023 Apr 21. 9(5). e15620. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15620.
- Hong J.M., Kim D.S., Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front. Neurol.* 2021 Nov 30. 12. 703258. doi: 10.3389/fneur.2021.703258.
- Jiao Y., Li G., Xing Y. et al. Influencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019 Jun. 181. 68-72. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2019.04.018.
- Jensen M., Schlemm E., Cheng B. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front. Neurol.* 2020 Aug 28. 11. 957. doi: 10.3389/fneur.2020.00957.
- van Kranendonk K.R., Treurniet K.M., Boers A.M.M. et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J. Neurointerv. Surg.* 2019 May. 11(5). 464-468. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014141.
- Charbonnier G., Bonnet L., Biondi A. et al. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 2021 Feb 9. 11. 629920. doi: 10.3389/fneur.2020.629920.
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29. 372. n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 6.0.* Cochrane, 2019. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Kadry H., Noorani B., Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020 Nov 18. 17(1). 69. doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
- Arba F., Rinaldi C., Caimano D. et al. Blood-Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2021 Jan 21. 11. 594613. doi: 10.3389/fneur.2020.594613.
- Bernardo-Castro S., Sousa J.A., Brás A. et al. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Front. Neurol.* 2020 Dec 9. 11. 594672. doi: 10.3389/fneur.2020.594672.
- Wang L., Liu L., Zhao Y. et al. Analysis of Factors Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Cerebellar Infarction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022 Jul. 31(7). 106538. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106538.
- Tang N., Gong X.R., Huang H. et al. Activated neutrophil-derived exosomes contribute to blood-brain barrier damage and hemorrhagic transformation after cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Res.* 2023 Jul 1. 1810. 148374. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148374.
- Qiu L., Cai Y., Geng Y. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate tPA-induced blood-brain barrier disruption in murine ischemic stroke models. *Acta Biomater.* 2022 Dec. 154. 424-442. doi: 10.1016/j.actbio.2022.10.022.
- Kim T.J., Park H.K., Kim J.M. et al. Blood pressure variability and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: A retrospective observational study. *Ann. Neurol.* 2019 Apr. 85(4). 574-581. doi: 10.1002/ana.25434.
- Ling C., Cao S., Kong X. Changes of FSTL1 and MMP-9 levels in patients with acute cerebral infarction and its relationship with hemorrhagic transformation. *J. Clin. Neurosci.* 2022 May. 99. 164-168. doi: 10.1016/j.jocn.2021.10.041.
- Klingbeil K.D., Koch S., Dave K.R. Potential link between post-acute ischemic stroke exposure to hypoglycemia and hemorrhagic transformation. *Int. J. Stroke.* 2020 Jul. 15(5). 477-483. doi: 10.1177/1747493017743797.
- Ni H., Lu G.D., Hang Y. et al. Association between Infarct Location and Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke following Successful Recanalization after Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2023 Jan. 44(1). 54-59. doi: 10.3174/ajnr.A7742.
- Fan S., Jang M., Kim-Tenser M. et al. Effect of Magnesium on Deterioration and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Cerebral Ischemia: An Ancillary Analysis of the FAST-MAG Trial. *Cerebrovasc. Dis.* 2023. 52(5). 539-542. doi: 10.1159/000528385.
- Zhang R., Wu X., Hu W. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 Sep. 9(9). e01382. doi: 10.1002/brb3.1382.
- Li X., Xu C., Shang C. et al. Machine learning predicts the risk of hemorrhagic transformation of acute cerebral infarction and in-hospital death. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2023 Jul. 237. 107582. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107582.
- Liu L., Luo G.Q., Liu Q. et al. Hemorrhagic risk factors after rt-PA thrombolysis in acute cerebral infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023 Jun. 27(12). 5542-5551. doi: 10.26355/eur-rev_202306_32791.
- Wang R., Zeng J., Wang F. et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction. *QJM.* 2019 May 1. 112(5). 323-326. doi: 10.1093/qjmed/hcy292.
- Kanazawa M., Takahashi T., Kawamura K. et al. [VEGF-A therapeutic target against hemorrhagic transformation after t-PA treatment]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2019 Nov 8. 59(11). 699-706. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuro.001346.

Отримано/Received 06.01.2024

Рецензовано/Revised 15.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2024 ■

Information about authors

Andrii Kulmatytskiy, PhD, Associate Professor, Department of Neuropathology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: anna.statti0304@gmail.com; phone: +380(68)0500735, +380(322)757632; <https://orcid.org/0000-0003-3486-1143>

Mariia Bilobryn, PhD, Associate Professor, Department of Neuropathology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_neuropathology_fpge@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0007-4299-7768>

M.B. Makarovska, Neurologist, Saint Panteleimon Hospital, Municipal Non-profit Enterprise "The First Territorial Medical Association of Lviv", Lviv, Ukraine; e-mail: info@1tmolviv.com; <https://orcid.org/0009-0009-1744-0399>

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. A.V. Kulmatytskiy — analysis of the received data, writing the text; M.S. Bilobryn — the concept of research, collection and processing of materials; M.B. Makarovska — collection and processing of materials.

A.V. Kulmatytskiy¹, M.S. Bilobryn¹, M.B. Makarovska²

¹Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Saint Panteleimon Hospital, Municipal Non-Profit Enterprise "The First Territorial Medical Association of Lviv", Lviv, Ukraine

Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: risk factors, diagnosis, and new approaches to treatment

Abstract. Background. Hemorrhagic transformation (HT) is a frequent complication of acute cerebral infarction, which is unfavorable for the treatment and prognosis of patients. It can be divided into two main subtypes, hemorrhagic infarction, and parenchymal hematoma, depending on the type of hemorrhage. Although the pathophysiological mechanism of HT is still unclear, hypotheses have been proposed about the loss of microvascular integrity and impaired neurovascular homeostasis. The purpose of the study was to analyze the current scientific literature on risk factors, diagnosis, and new approaches to the treatment of hemorrhagic transformation of cerebral infarction. **Materials and methods.** A literature search using keywords was conducted in Web of Science, Scopus, PubMed, and Elsevier databases. **Results.** Ischemic tissues have a natural tendency to bleed. In addition, the first trials of recanalization using intravenous thrombolysis showed an increase in the incidence of mild to severe intracranial hemorrhages. Symptomatic intracerebral hemorrhage is closely associated with poor outcomes and is an important factor in recanalization decisions. The development of HT after stroke involves numerous interrelated pathological processes from peripheral blood cells to neurovascular units such as hyperactive ischemic cascades with increased levels of matrix metalloproteinases, excessive reactive oxygen species, coagulopathy, blood-brain barrier breakdown, and

reperfusion injury. A number of risk factors or prognostic factors for HT after cerebral infarction have been identified, namely the use of antiplatelet agents or anticoagulants, infarct size, atrial fibrillation, hypertension, age, gender, heart failure, coronary artery disease, diabetes mellitus, lipid profile, reperfusion therapy, and white matter hyperintensity load. The incidence of HT is reported mainly in clinical studies using brain imaging techniques such as computed tomography or magnetic resonance imaging, diffusion weighted imaging, and perfusion weighted imaging. Recombinant tissue plasminogen activator therapy and mechanical thrombectomy are currently the main treatments for ischemic stroke, but reperfusion injury due to revascularization increases the risk of cerebral hemorrhage. Understanding the risk factors and in-depth evaluation of predictors can significantly help physicians develop strategies to reduce the occurrence of HT, as well as provide insight into the pathophysiological mechanism of the disease. **Conclusions.** Patients at risk of hemorrhagic transformation require invasive and non-invasive neuromonitoring to help make decisions in decompressive neurosurgery for large cerebellar infarction, specific cardiorespiratory treatment, nutrition, blood pressure control, biochemical parameters, and the choice of an individual management strategy.

Keywords: cerebral infarction; diagnosis; treatment; review

УДК 612.015

Бурчинський С.Г.

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

Анксиолітики в загальномедичній практиці: питання вибору в умовах множинності фармакологічних груп

Резюме. Тривожні розлади є однією з найпоширеніших проблем у загальномедичній практиці. Їх лікування потребує ретельного вибору анксиолітика з урахуванням численних факторів. **Мета:** огляд та аналіз сучасних підходів до вибору анксиолітиків в умовах множинності фармакологічних груп. Проведено аналіз літературних джерел, у тому числі наукових статей, монографій і рекомендацій з фармакотерапії тривожних розладів. Вибір анксиолітика залежить від клінічної форми тривожного розладу: гостра чи хронічна тривога, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, фобії; вираженості синдрому тривоги: переважання психічного чи соматичного компонента; наявності коморбідних психопатологічних розладів: депресії, когнітивних порушень. Автор описує різні групи анксиолітиків. Антидепресанти рекомендуються при генералізованому тривожному розладі, панічних атаках, фобіях. Седативні препарати не є патогенетичною терапією, але можуть зменшувати дратівливість, збудження і покращувати засинання. Препарати валеріани не рекомендуються через низьку доведену ефективність. Бензодіазепіни залишаються безальтернативними засобами вибору для купірування гострої тривоги. Фабомотизол (Бафазол) — це препарат нового покоління небензодіазепінових анксиолітиків, рекомендований при хронічній тривозі з поєднаною психічною та соматичною симптоматикою. Ноотропи рекомендуються при хронічній тривозі з вираженою когнітивною дисфункцією. Підбір анксиолітика повинен здійснюватися лікарем з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Необхідно дотримуватися рекомендованих доз і курсів лікування.

Ключові слова: тривожні розлади; анксиолітики; антидепресанти; седативні препарати; бензодіазепіни; фабомотизол; ноотропи; вибір терапії

Проблема впливу гострого і хронічного стресу на організм і його ролі в розвитку різних форм патології є сьогодні однією з провідних проблем сучасного суспільства як у медичному, так і в медико-соціальному плані, що безпосередньо зачіпає сферу професійної діяльності різних фахівців — неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, і перш за все сімейних лікарів. Особливе місце приділяється ролі хронічного стресу в патогенезі так званих хвороб цивілізації — психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів [4, 20]. Поєднує згадані форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку — від

молекулярного до системного з подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального і периферичного кровообігу. Тому хвороби цивілізації також належать до категорії дизрегуляційної патології.

Важливо підкреслити, що стрес впливає як на нейромедіаторний баланс головного мозку в цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і на нейрометаболичні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає порушення мозкового кровотоку, трофічних і пластичних процесів у ЦНС. Тому корекція патологічної дії стресу на організм передбачає вплив на різні синдроми з боку ЦНС (психоемоційні розлади, когнітивні розлади, порушення мозкового кровообігу) і периферичних органів (психосоматична патологія).

Серед порушень функцій ЦНС, спричинених хронічним стресом, на особливу увагу заслуговує синдром тривоги.

Що стосується нашої країни, то тут необхідно відзначити, що ще до початку пандемії COVID-19 і війни в Україні стрес-залежні захворювання як психосоматичної, так і невротичної природи становили велику частку захворюваності в популяції — 10–20 % для невротозів [27] і приблизно 20–30 % для психосоматики [19]. А вже після початку пандемії COVID-19 цифри захворюваності на депресії і тривожні розлади зросли майже в 4 рази — до 20–25 % усієї популяції [30, 39]. А сьогодні для нашої країни, незважаючи на поки що відсутність великих популяційних досліджень рівнів тривожних, депресивних і тісно поєднаних з ними когнітивних розладів, зазначена проблема для великої частки населення набуває особливого значення [25]. У зв'язку з цим доцільно більш детально зупинитися на проблемі синдрому тривоги та тісно пов'язаних з ним коморбідних станів як на одній з найактуальніших проблем не тільки для неврологів чи психіатрів, а перш за все для сімейного лікаря.

При цьому в практичному плані важливо виділити **тривожні розлади** як окремі нозологічні форми відповідно до МКХ-10 і МКХ-11 (генералізований тривожний розлад (ГТР), тривожно-фобічний і панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) тощо) і **синдром тривоги** в рамках різних форм невротичних (неврастенія, психастенія) та соматоформних розладів, а також при психосоматичній патології. Саме із синдромом тривоги практично щоденно зустрічаються лікарі загальної практики, і на відміну від ГТР і ПТСР, що належать до компетенції психіатрів, тривога на синдромальному рівні вимагає від лікаря-практика різного фаху розуміння основних шляхів її розвитку і вибору оптимального інструменту фармакотерапії.

Тут доречно нагадати, що в принципі тривога є універсальним психофізіологічним феноменом, пов'язаним з реакцією на стрес. Нормальна, або фізіологічна, тривога: а) пов'язана із загрозовою ситуацією; б) посилюється адекватно ситуації; в) обумовлена зовнішніми причинами. На відміну від фізіологічної, патологічна тривога характеризується тим, що вона: а) не пов'язана з реальною загрозою; б) посилюється неадекватно ситуації; в) обумовлена внутрішніми причинами; г) має конкретні клінічні прояви. При цьому патологічна тривога призводить до цілком конкретних клінічних ускладнень:

- 1) погіршення клінічної картини основного захворювання;
- 2) послаблення відповіді на фармакотерапію, що проводиться;
- 3) зниження комплаєнсу;
- 4) суттєвого погіршення якості життя.

Патогенетичною суттю тривоги (як, до речі, і впливу гострого і хронічного стресу на ЦНС у цілому) є формування нейромедіаторного дисбалансу, який характеризується послабленням активності провідного гальмівного нейромедіатора — гамма-аміномасляної

кислоти (ГАМК) і, відповідно, активацією збуджуючих нейромедіаторів — глутамату, катехоламінів, деяких нейропептидів [21, 32]. Разом з тим ключовим, первинним фактором розвитку синдрому тривоги є саме послаблення ГАМКергічної нейромедіації. Важливо підкреслити, що порушення ГАМКергічної медіації можуть виявлятися як на рівні ослаблення біосинтезу ГАМК, так і на рівні викиду медіатора в синаптичну щілину, але особливого значення набувають зрушення на рецепторному постсинаптичному рівні. Саме тому головною мішенню фармакологічного впливу переважної більшості сучасних протитривожних засобів є ГАМК-А-рецептори, зокрема різні ділянки зв'язування в цьому великому структурно-функціональному комплексі.

У клінічному плані тривога проявляється у формі психічних, поведінкових і соматичних симптомів. До психічних і поведінкових проявів відносять постійне відчуття неспокою, напруги, агресивності, страху; до соматичних — порушення з боку тієї чи іншої функціональної системи організму, які нерідко маскують конкретні форми психосоматичної патології або поєднуються з ними [11, 22]. Найчастіше спостерігаються м'язова напруга, симптоми вегетативної лабільності (тахікардія, кардіалгія, відчуття нестачі повітря, нудота, пітливість), запаморочення, головний біль тощо. Важливо відзначити, що в низці досліджень підтверджений причинно-наслідковий зв'язок тривоги і конкретних соматичних захворювань (артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ), респіраторні захворювання, мігрень тощо), що свідчить про серйозні медичні наслідки, пов'язані зі значним поширенням синдрому тривоги [21, 36]. Також треба зазначити, що соматичні прояви в пацієнтів із синдромом тривоги невротичного або соматоформного генезу можуть бути навіть більш виражені, аніж при ГТР та інших нозологічних формах тривожних розладів [36].

Ще одним дуже важливим коморбідним клінічним синдромом у пацієнтів із психосоматичною тривоگوю є когнітивна дисфункція. Когнітивні розлади різного ступеня вираженості, коморбідні із синдромом тривоги, спостерігаються в 40–50 % випадків [37], часто супроводжуються супутніми астеничними проявами і характеризуються ослабленням оперативної пам'яті, уваги, концентрації, що може суттєво впливати на десоціалізацію таких пацієнтів. Вони можуть бути наслідком дії хронічного стресу і прогресування синдрому тривоги, але можуть бути і первинними порушеннями в осіб з вираженими атеросклеротичними ураженнями мозкових судин, АГ тощо, тобто в усіх випадках хронічної ішемії головного мозку. Це підкреслює необхідність одномоментного впливу і на тривожну, і на когнітивну симптоматику в таких пацієнтів.

На системному рівні в основі когнітивного дефіциту лежить перш за все ослаблення холінергічних процесів як провідного системного механізму реалізації когнітивних функцій [40]. Однак останнім часом важ-

ливе значення також надається зменшенню активності ГАМК- і дофамінергічних систем [32], що визначає необхідність впливу і на ці системи при лікуванні когнітивних порушень. Виникаючий нейромедіаторний дисбаланс у даному випадку найбільш виражений у корі й гіпокампі — провідних регіонах забезпечення когнітивних функцій.

Також суттєву роль у розвитку когнітивної дисфункції відіграють клітинні (нейрональні) механізми — ослаблення процесів біосинтезу АТФ, транспорту кисню, утилізації глюкози, тканинного дихання, тобто всіх процесів, пов'язаних з енергозабезпеченням клітин мозку, знову ж таки переважно в корі й гіпокампі [2, 29].

Отже, вибір адекватного інструменту фармакотерапії синдрому тривоги виявляється досить складним завданням, при якому необхідно враховувати:

- а) наявність гострої чи хронічної тривоги в конкретного пацієнта;
- б) клінічну вираженість синдрому тривоги на тлі тієї чи іншої форми психосоматичної або іншої стрес-залежної патології;
- в) переважання психічного або соматичного компонента в клініці синдрому тривоги;
- г) наявність коморбідних психопатологічних розладів (депресія, фобія, іпохондрія, тощо) або когнітивної дисфункції.

Отже, основними вимогами до препарату для лікування тривожності в загальномедичній практиці є:

- 1) широта клініко-фармакологічних ефектів (вплив як на власне симптоми тривоги, так і на психовегетативну й психастенічну складові патологічного синдрому);
- 2) широта дозового діапазону, простота і зручність дозового режиму;
- 3) безпека (як у психоневрологічному, так і в соматичному плані);
- 4) відсутність звикання, залежності й синдрому відміни;
- 5) мінімальний потенціал міжлікарської взаємодії;
- 6) можливість досягнення комплаєнса.

Антидепресанти (і перш за все інгібітори зворотного захоплення серотоніну) сьогодні розглядаються як один з основних засобів корекції генералізованого тривожного розладу, панічних атак, різних типів фобій тощо, але не синдрому тривоги стресогенного генезу. У межах психосоматичної патології їх застосування доречно при тяжких формах тривожних розладів, домінуванні депресивного компонента в клінічній картині. У той же час на початку лікування багато антидепресантів можуть навіть посилювати тривожно-фобічні прояви. Крім того, при помірно вираженому синдромі тривоги з відсутністю або мінімальною вираженістю симптомів депресії (що найчастіше спостерігається в рамках психосоматики) застосування антидепресантів недоцільне. Нарешті, багато антидепресантів: 1) мають досить високий ризик розвитку побічних ефектів і потенціал міжлікарської взаємодії; 2) нерідко потребують застосування складної схеми титрування дози;

3) неефективні в певній популяції резистентних до них пацієнтів; 4) мають здатність викликати звикання й залежність, а також синдром відміни при припиненні лікування [33].

Тут також слід торкнутися доцільності прийому в даному випадку препаратів *седативної дії*.

Слід особливо підкреслити, що різні седативні засоби, у тому числі дуже популярні сьогодні високодозові препарати валеріани, а також її комбінації з іншими фітокомпонентами, що широко прописуються і рекомендуються при тривожності, не є в даному випадку патогенетичною терапією. Вони не усувають власне тривогу, а лише зменшують супутні прояви дратівливості, збудження, плаксивості, нерівноваженості, покращують засинання тощо, тому в лікуванні синдрому тривоги їх слід розглядати лише як один з можливих супутніх інструментів комплексної терапії.

Аналогічно слід застерегти і від застосування як протитривожної терапії лікарських засобів, що містять бром або фенобарбітал, через добре відомі їх ускладнення, пов'язані з пригніченням функцій ЦНС, особливо при тривалому застосуванні, необхідному в умовах хронічного стресу і стрес-залежної патології.

Тому як препарат вибору в лікуванні синдрому тривоги в рамках психосоматики особливу увагу привертають *анксіолітики*.

Анксиолітики є однією з найбільш численних і популярних груп нейро- і психотропних засобів. Майже всі вони є препаратами, що активують гальмівні процеси в мозку за допомогою стимуляції ГАМКергічних процесів, хоча механізми їх дії на ГАМК-рецепторний комплекс дуже різні [6, 43]. Більшість анксиолітиків діють на так званій ГАМК-А-рецепторний комплекс — досить складне структурно-функціональне утворення, що включає ділянки зв'язування для ГАМК, бензодіазепінів, барбітуратів тощо, у лікуванні тривожних станів різної етіології. Так само суттєво відрізняються потужність і спектр протитривожної дії, фармакокінетичні параметри й характеристики безпеки в кожного окремого препарату даної групи.

Разом з тим вибір конкретного анксиолітика тісно пов'язаний, як було зазначено вище, з вирішенням конкретного клінічного завдання. Спробуємо розглянути можливості й критерії вибору анксиолітика в таких найбільш частих клінічних ситуаціях:

- 1) лікування гострої тривоги з переважанням психічних проявів;
- 2) лікування хронічної тривоги з поєднаними психічними й соматичними симптомами;
- 3) лікування хронічної тривоги з вираженими коморбідними когнітивними порушеннями;
- 4) лікування хронічної тривоги з переважанням соматичного компонента і вираженими формами розладів адаптації — соматоформною вегетативною дисфункцією.

Усі зазначені ситуації потребують принципово різної оцінки з точки зору фармакотерапії та вибору найбільш адекватного лікарського засобу.

Фармакотерапія гострого синдрому тривоги

Актуальність корекції гострого нападу тривоги стресогенного характеру в умовах війни в Україні багаторазово збільшилася [23]. Основними вимогами до препарату — коректора цього стану є: а) швидкість настання ефекту; б) потужність анксиолітичної дії; в) прийнятні характеристики безпеки протягом визначеного необхідного терміну прийому.

Єдиним інструментом корекції гострих тривожних станів на сьогодні залишаються анксиолітики бензодіазепінового ряду. Незамінність бензодіазепінів у цій якості потребує визначення конкретного препарату, оптимального для призначення в таких пацієнтів.

Бензодіазепіни історично є першими засобами зі специфічною спрямованою потужною анксиолітичною дією [28]. Після певного періоду обмеження їх застосування на межі тисячоліть, пов'язаного з виявленням у цих засобів здатності викликати звикання, залежність і синдром відміни, протягом останнього десятиліття у світі спостерігається справжній ренесанс у використанні цих препаратів [9, 38, 41]. Виявилося, що при дотриманні дозових і курсових схем призначення бензодіазепінів вищезазначені ризики є мінімальними і переважно стосуються лише окремих груп пацієнтів, зокрема алко- і наркозалежних осіб [42]. Отже, препарати бензодіазепінів сьогодні є безальтернативними засобами вибору в купіруванні гострої тривоги з переважанням саме психічної симптоматики, що є типовим для таких пацієнтів.

Серед препаратів бензодіазепінів, наявних в Україні, оптимальним вибором у зазначеній клінічній ситуації слід вважати *Гідазепам*.

Основні переваги Гідазепаму в даному випадку полягають:

1) у швидкості настання анксиолітичного ефекту (від 30 хвилин до 1–2 годин), що саме по собі забезпечує максимальний комплаєнс у цієї категорії пацієнтів;

2) потужності анксиолітичного ефекту, вираженого з перших годин прийому, яка збільшується протягом курсу лікування;

3) відсутності серйозних побічних ефектів протягом рекомендованого курсу лікування [3, 8].

Гідазепам має унікальний механізм дії, обумовлений відмінною від інших бензодіазепінів спорідненістю до певної ділянки ГАМК-А-рецепторного комплексу (альфа-2 — ГАМК-А), а також сприятливі фармакокінетичні характеристики [8], завдяки чому в його клініко-фармакологічному спектрі поєднуються власне анксиолітичний, м'який активуючий і антиастенічний ефекти. Це дозволяє одночасно з купіруванням гострої тривоги зменшувати вираженість її невід'ємного супутника — психічної астенії, а також уникати ризику розвитку седативної та пригнічувальної дії, що може виникати при прийомі інших бензодіазепінів.

Рекомендований курс прийому Гідазепаму при гострій тривозі становить 2–3 тижні у дозах 20–50 мг 3 рази на добу (оптимальна курсова доза

становить 100 мг на добу). При забезпеченні зазначеного дозового й курсового режиму не тільки мінімізується ризик розвитку звикання і залежності, але й практично не виявляється потенціал інших можливих побічних ефектів бензодіазепінів у цілому — когнітивної дисфункції, м'язової слабкості, порушень координації тощо. Завершення прийому Гідазепаму слід проводити поступово, зменшуючи дозу протягом 3–5 днів.

Фармакотерапія хронічної тривоги з поєднаною психічною та соматичною симптоматикою

Досить часто в клінічній практиці спостерігається як перехід гострої стресогенної тривожної реакції в хронічну стадію, так і початковий розвиток тривожного стану саме на ґрунті хронічного стресу. У таких пацієнтів тривога розвивається поступово, до психічних симптомів часто приєднуються соматичні. Нерідко в них уже існують ті чи інші психосоматичні захворювання, на які накладається синдром тривоги, погіршуючи й ускладнюючи їх перебіг. У таких ситуаціях потрібен принципово інший підхід до вибору анксиолітичного засобу, здатного: а) забезпечувати анксиолітичну дію протягом тривалого часу лікування (до 3 місяців); б) мати вплив на соматичні прояви тривоги; в) бути максимально безпечним у плані відсутності ризиків розвитку звикання, залежності, синдрому відміни, когнітивних порушень, координації рухів тощо; г) забезпечувати можливість повноцінного соціального функціонування протягом курсу лікування.

Таким засобом, що повною мірою відповідає зазначеним вимогам, слід вважати відносно новий препарат на вітчизняному фармацевтичному ринку — *фабомітизол (Бафазол)* — представник нового покоління небензодіазепінових анксиолітиків.

Унікальність Бафазолу полягає перш за все в унікальності його механізмів дії. Цей засіб не зв'язується з жодним відомим сайтом у межах ГАМК-А-рецепторного комплексу, а також із будь-якими іншими нейротрансмітерними рецепторами у ЦНС. Бафазол взаємодіє виключно з іншою структурою — внутрішньоклітинними сигма-рецепторами, які локалізуються на ендоплазматичному ретикулумі всередині нейрона, зокрема ГАМКергічного [18, 35].

Серед численних функцій сигма-рецепторів особливо виділимо такі. Даний тип рецепторів має унікальну властивість в умовах несприятливого впливу на клітину (хронічний стрес, ішемія) або фармакологічного впливу — здатність до міграції в ділянку зовнішньої нейрональної мембрани у складі ліпідних мікрокомплексів [34]. Ці мікрокомплекси (або домени) складаються з сфінголіпідів і холестерину — основних структурно-функціональних компонентів нейрональних мембран. Отже, у результаті доставки згаданих речовин нормалізується біохімічний склад мембран, їхня мікров'язкість, проникність для іонного току, підвищується їхня стійкість до дії вільних радикалів тощо, тобто нормалізуються саме власти-

вості, які порушуються внаслідок стресового впливу, зокрема при синдромі тривоги, старінні, ішемії тощо.

Отже, сигма-рецептори можна розглядати як універсальний «ремкомплект», який нормалізує конформаційні властивості ГАМК-А-рецепторів і забезпечує «повернення до витоків», тобто відновлення здатності даних рецепторів до фізіологічної відповіді на власну ендогенну ГАМК. У результаті розглянута стратегія впливу на патогенез тривоги принципово відрізняється від раніше відомих підходів, є максимально фізіологічною і може бути названа однією з найперспективніших у цьому плані.

Бафазол сьогодні є єдиним анксиолітиком з доведеною активуючою дією щодо сигма-рецепторів, що дозволяє запуснути весь вищеописаний механізм нормалізації ГАМКергічної медіації [18, 31]. При цьому відсутність зв'язування з іншими сайтами ГАМК-А-рецепторів та іншими нейротрансмітерними рецепторами забезпечує максимальну дію Бафазолу, а отже, і високі показники його безпеки, у тому числі при тривалому застосуванні.

У клінічній практиці Бафазол виявляє виражену анксиолітичну і м'яку психостимулюючу дію, при цьому не викликаючи властивої бензодіазепінам негативної седативної та пригнічувальної реакції. Особливо важливо наголосити на позитивному впливі Бафазолу як на психічні, так і на соматичні еквіваленти тривоги. Так, наприклад, у хворих з артеріальною гіпертензією невротичного генезу вже наприкінці 1-го тижня терапії фабомотизолом у поєднанні з антигіпертензивними препаратами відзначалося більш виражене послаблення тривоги, гіпотимії, астенії порівняно з пацієнтами, які отримували конвенційну терапію, а також спостерігалася швидша нормалізація параметрів артеріального тиску [7].

У рамках вітчизняного багатоцентрового (11 центрів в 11 областях України) дослідження ефективності препарату Бафазол у пацієнтів з різними формами тривожних розладів було показано перевагу Бафазолу за рівнем впливу на психосоматичну тривогу порівняно з немедикаментозною терапією [26].

У цілому фабомотизол виявився найбільш ефективним при класичних за своєю психопатологічною структурою тривожних розладах з вираженим астеничним компонентом і психовегетативними розладами. Саме Бафазол на сьогодні може розглядатися як оптимальний інструмент терапії в таких клінічних ситуаціях: а) *при переході гострої тривоги в хронічний стан* в умовах продовження дії стресового фактора — після завершення лікування Гідазепамом з метою забезпечення тривалого анксиолітичного ефекту; б) *при первинній хронізації тривоги, що розвинулася поступово* — як препарат вибору стартової терапії. При цьому оптимальна разова доза Бафазолу — 10 мг (1 табл.), добова — 30 мг (максимальна — 60 мг), оптимальний курс застосування — 4 тижні (максимально — до 3 місяців). Також суттєвою практичною перевагою Бафазолу як анксиолітика є безрецептурний статус препарату.

Фармакотерапія хронічної тривоги в поєднанні з вираженою когнітивною дисфункцією

Наступною групою пацієнтів із синдромом тривоги, які потребують особливого розгляду з точки зору вибору лікарського засобу, є особи з наявністю виражених коморбідних когнітивних порушень. Така ситуація є досить типовою, наприклад, в осіб середнього і літнього віку з наявними проявами атеросклерозу мозкових судин і АГ, при тій чи іншій формі цереброваскулярної патології або достатньо тривалому стресі, що неодмінно тією чи іншою мірою ушкоджує когнітивну сферу.

Як відомо, препаратами вибору при лікуванні когнітивних порушень є ноотропні засоби [1, 2].

Ноотропи сьогодні є єдиною фармакологічною групою засобів зі спрямованою нейрометаболічною дією. В її основі лежать два принципові ефекти — вплив на інтелектуально-мнестичні функції та нейропротекція за рахунок реалізації багатосторонньої (мембраностабілізуючої, антиоксидантної, нейропластичної, антигіпоксичної, нейромедіаторної) нейротропної дії [2, 12]. Принципово важливою обставиною, що виділяє ноотропи серед усіх інших груп нейрофармакологічних засобів, є те, що ідеологія їх створення і застосування була спрямована не на лікування конкретної форми патології (як це має місце при застосуванні антидепресантів, антиконвульсантів, нейролептиків, антипаркінсонічних та інших нейро- і психотропних засобів), а на регуляцію природних метаболічних процесів у ЦНС, їх нормалізацію в умовах впливу того чи іншого патогенного фактора, у тому числі стресу, а також при старінні, коли вікові зміни діяльності мозку створюють основу для подальшого розвитку певного захворювання (судинні ураження, хвороба Паркінсона, старечі деменції, депресії тощо). Завдяки цьому ноотропи є єдиною групою нейротропних засобів, що з успіхом можуть застосовуватися як з метою фармакотерапії, так і для фармакопрофілактики.

Але саме з точки зору коморбідності синдрому тривоги й когнітивних порушень вибір оптимального лікарського засобу має ґрунтуватися не просто на призначенні комбінації будь-якого ноотропа з будь-яким анксиолітиком, більшість з яких при тривалому застосуванні може негативно впливати на когнітивну сферу. З метою уникнення поліпрагмазії найдоцільнішим варіантом є вибір ноотропного засобу з наявністю клінічно вираженого анксиолітичного ефекту, який разом з тим є достатньо безпечним при тривалому застосуванні, необхідному в таких пацієнтів.

Такій вельми жорсткій вимозі повністю відповідає препарат **фенібут (Нообут)**, що не має аналогів серед інших нейротропних засобів. Тому комплексний аналіз механізмів дії, можливостей і перспектив клінічного застосування фенібуту сьогодні досить актуальний.

У міру накопичення досвіду як експериментальних, так і клінічних досліджень фенібуту все більшу увагу привертала одна з найбільш характерних рис фармакодинаміки цього засобу — його антиастенична дія. При синдромі тривоги, що супроводжувався ви-

раженим поєднанням астенічного синдрому й когнітивної симптоматики, анксиолітичний ефект був особливо вираженим, порівнянним за своєю потужністю з ефектом бензодіазепінів [15, 17, 24]. Саме цей факт і стимулював дослідження інших сторін механізму дії фенібуту (Нообуту).

Серед найважливіших у клінічному плані аспектів дії фенібуту, безумовно, слід назвати антигіпоксичний і біоенергетичний ефекти, тобто саме ті ефекти, які є основою його характеристики як ноотропа. Фенібут як ноотропний засіб покращує коротко- і довгострокову пам'ять, прискорює процеси навчання, підвищує стійкість головного мозку до різних несприятливих факторів (перевтома, екзотоксикози тощо) і покращує контрольні функції кори щодо інших мозкових структур. В основі цих ефектів лежить регулюючий вплив фенібуту на біоенергетичний метаболізм нейронів.

Що стосується безпосередньо анксиолітичного ефекту фенібуту, то, на відміну від інших протитривожних засобів, він пов'язаний із впливом на принципово інший тип ГАМК-рецепторів — ГАМК-В. Саме цим можна пояснити як інший спектр фармакологічних ефектів фенібуту порівняно з бензодіазепінами, так і високий рівень безпеки цього засобу, оскільки всі побічні ефекти традиційних ГАМКергічних засобів опосередковані гіперактивацією саме ГАМК-А-рецепторів. Оскільки ГАМК-система мозку бере участь у регуляції всіх найважливіших функцій організму і тісно пов'язана анатомічно і функціонально з іншими нейромедіаторами, то значна частина ефектів фенібуту може бути опосередкована через цю взаємодію. Крім вже згаданих механізмів анагетичного впливу фенібуту, слід згадати про активуючу взаємодію «ГАМК — дофамін» у стріатумі. Саме цим можна пояснити широту когнітивних ефектів фенібуту, що залучають до своєї реалізації механізми, не властиві переважній більшості інших ноотропних засобів. Крім того, фенібут, на відміну від інших ноотропів (пірацетам, аміналон), проявляє свою ноотропну дію вже в перші дні лікування, а при застосуванні класичних ноотропів аналогічний ефект починає проявлятися на 2–3-му тижні прийому.

У клінічній практиці, зокрема, показано ефективність фенібуту (Нообуту) як інструмента одномоментної корекції і тривожних, і когнітивних розладів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й АГ [14, 24]. При необхідності включення до складу курсової терапії бензодіазепінових анксиолітиків паралельне застосування фенібуту дозволяє суттєво зменшити дозу бензодіазепінів з метою досягнення анксиолітичного ефекту, що, відповідно, сприяє зниженню ризику побічних ефектів останніх. Отже, у певних клінічних ситуаціях анксиолітики та інші нейротропні засоби не є антагоністами чи конкурентами фенібуту, навпаки, призначення фенібуту дає можливість оптимізувати застосування інших нейротропних засобів.

Отже, застосування Нообуту може бути оптимальним вибором:

а) як засобу монотерапії — у пацієнтів з помірно вираженим синдромом хронічної тривоги на тлі клінічно значущих когнітивних і психастенічних порушень;

б) у рамках комбінованої терапії — при необхідності зменшення дозового навантаження бензодіазепінами одночасно зі збереженням вираженого анксиолітичного ефекту.

Нообут у режимі монотерапії призначається у дозі 250–500 мг (1–2 табл.) 2–3 рази на добу курсом від 4–6 тижнів. При комбінованій терапії доза і тривалість курсу можуть бути зменшені залежно від тривалості лікування препаратами бензодіазепінів.

Фармакотерапія хронічної тривоги в пацієнтів з розладами адаптації і соматоформною вегетативною дисфункцією

І нарешті, ще одна група пацієнтів із синдромом тривоги потребує окремого розгляду. Це особи з переважанням саме соматичного компонента тривоги, тобто з наявністю соматоформної вегетативної дисфункції, яка, власне, є одним з типових прикладів розладів адаптації при хронічному стресі. Головна проблема психосоматичних масок тривоги полягає в тому, що таким пацієнтам дуже часто ставлять неправильний діагноз конкретної соматичної патології з відповідним призначенням лікарських засобів, що не враховує тривожний стан як основу розвитку соматичної симптоматики. Відповідно, при виборі лікарського засобу для терапії в даному випадку слід обирати препарат, який поєднує у своєму клініко-фармакологічному спектрі властивості анксиолітика і центрального адаптогену. Найбільш відомим і популярним засобом такого роду є *теміколурил (Мebікар)*.

Незважаючи на формальне віднесення до класу ноотропів і наявність помірно вираженої ноотропної дії (що може розглядатись як додаткова перевага цього засобу), Мebікар у клінічному плані перш за все цікавий поєднанням властивостей анксиолітика, вегетостабілізатора і центрального адаптогену, що є оптимальним для призначення в згаданій категорії пацієнтів.

Мebікар за своєю хімічною природою є біциклічним похідним сечовини, тобто не є ксенобіотиком для організму, тому максимально фізіологічним шляхом забезпечує свій головний клініко-фармакологічний ефект — стабілізацію нейромедіаторного дисбалансу за рахунок своєрідної модулюючої дії, тобто впливає на саму сутність патогенезу як синдрому тривоги, так і соматоформної вегетативної дисфункції. При цьому Мebікар забезпечує активацію ГАМКергічної медіації шляхом посилення вивільнення ГАМК і активації ГАМК-А-рецепторів, відповідно, паралельно знижуючи надмірну активність катехоламінів і глутамату [10, 17]. У клінічному плані це означає нормалізацію корково-підкоркових взаємин, що регулюють баланс функціональних систем організму й усунення патологічної вегетативної симптоматики одночасно з м'якою анксиолітичною дією. Цьому також допомагають і клітинні ефекти Мebікару — антигіпоксичні, мембраностабілізуючі й енергетичні. Саме в цьому полягають центральні

адаптогенні властивості Мебікару — протидія стрес-залежним регуляторним порушенням ЦНС, які не властиві іншим нейротропним засобам.

У клінічній практиці Мебікар проявляє свою ефективність при найрізноманітніших формах соматоформної вегетативної дисфункції, а також при синдромі тривоги при інших формах психосоматичної патології — АГ, ішемічній хворобі серця, соматоформних функціональних розладах ШКТ [5, 16], а також у жінок з клімактеричними психоемоційними розладами [13].

У загальномедичній практиці Мебікар можливо застосовувати як у режимі монотерапії — при помірно виражених психічній тривозі і когнітивній дисфункції і домінуванні психо вегетативного компонента, так і в комбінації з будь-яким іншим анксиолітиком чи соматотропним засобом, зважаючи на його високий ступінь безпеки і практичну відсутність побічних ефектів, а також мінімальний потенціал міжлікарської взаємодії, що забезпечує можливість тривалого застосування препарату.

Дозовий режим прийому Мебікару становить 300–500 мг (1–2 табл.) 2–3 рази на добу курсом від 2 тижнів до 3 місяців.

У підсумку треба зазначити, що лікування тривожних станів є одним зі складних завдань клінічної практики і разом з тим, з огляду на сьогодишню ситуацію, є провідним викликом, перш за все для сімейного лікаря. Різноманітність клінічних проявів синдрому тривоги, його коморбідність з іншими порушеннями функцій ЦНС стрес-залежної природи потребує пильної уваги до діагностики цих розладів, а також уміння орієнтуватися в арсеналі сучасних засобів з анксиолітичною дією та можливостях нейротропних препаратів у цілому. Водночас наявність на вітчизняному фармацевтичному ринку широкого спектра зазначених засобів дозволяє в будь-якому клінічному випадку обрати адекватну стратегію і тактику лікування і тим самим сприяти вирішенню нагальної медико-соціальної проблеми сьогодення — боротьбі з гострим і хронічним стресом і його клінічними наслідками.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А. и др. *Нейропротекция и нейропластичность*. Киев: Логос, 2015. 510 с.
- Бурчинский С.Г. *Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств*. Киев, 2004. 21 с.
- Бурчинский С.Г. *Бензодиазепины в фармакотерапии тревожных состояний*. Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского. 2018. № 1. С. 46–54.
- Бурчинский С.Г., Райченко Е.В., Шулькевич А.А. и др. *Хронический стресс и «болезни цивилизации»: новые возможности фармакотерапии*. Практикующий лікар. 2020. Т. 9. № 1. С. 58–64.
- Бутіна Л.І. *Лікування порушень у менопаузі в жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи*. Репродукт. ендокринолог. 2017. № 5. С. 70–74.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. *Перспективы поиска новых анксиолитиков*. Эксп. клин. фармакол. 2002. № 5. С. 4–17.
- Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф., Епанчинцева Е.М. *Психофармакологическая поддержка в ситуации преодоления стресса у больных артериальной гипертонией с тревожными расстройствами*. Consilium Med. 2016. Т. 18. № 9. С. 139–146.
- Гидазепам. Київ: Наук. думка, 1992. 189 с.
- Головенко М.Я. *Бензодіазепіни: камо грядеши?* Журн. НАМН України. 2023. Т. 29. № 1–2. С. 100–113.
- Громов Л.А., Дудко Е.Т. *«Типичные» и «атипичные» транквилизаторы*. Вісн. фармакол. фарм. 2003. № 10. С. 11–17.
- Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. *Тревожные расстройства в общей медицинской практике*. Сімейна мед. 2016. № 5. С. 3–7.
- Евтушенко И.С. *Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии*. Міжнар. неврол. журн. 2013. № 3. С. 20–27.
- Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. *Опыт применения мебикара у пациентов с вегетативной дисфункцией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и тревожными расстройствами*. Журн. неврол. психиатр. 2017. Т. 117. № 11. С. 56–63.
- Кузьминова Н.В. *Диагностика и медикаментозная коррекция вегетативных расстройств у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузальный периоды*. Здоровье женщины. 2015. № 2. С. 192–199.
- Монастырский Ю.Н., Серкова В.К., Кузьминова Н.В. и др. *Опыт применения ноофена в лечении больных с нейроциркуляторной дистонией*. Укр. тер. журн. 2007. № 4.
- Несукай Е.Г. *Диагностика и лечение дисфункции вегетативной нервной системы у женщин с климактерическим синдромом*. Укр. кардіол. журн. 2012. № 1. С. 52–57.
- Свинцицкий А.С., Воронков Е.Г. *Новая группа психотропных средств — транквилизаторы с ноотропным компонентом, их место в повседневной врачебной практике*. Киев, 2001. 8 с.
- Середенин С.Б., Воронин М.В. *Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола*. Эксп. клин. фармакол. 2009. № 1. С. 3–11.
- Смулевич А.Б. *Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи)*. Психиатр. Психофармакотер. 2016. Т. 12. № 2. С. 35–51.
- Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. В.М. Коваленка. Київ, 2022. 463 с.
- Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. *Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги*. Consilium Med. 2011. № 6. С. 82–89.
- Хаустова О.О. *Психосоматичні маски тривоги*. Укр. мед. часопис. 2019. № 4 (132). Т. 1. VI/VII.
- Хаустова О.О. *Тривожно-депресивні розлади в умовах дистресу війни в Україні*. Здоров'я України. 2022. № 4(63). С. 22–24.
- Хомазюк Т.В., Кротова В.Ю. *Оптимизация лечения когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией*. Кардиология: от науки к практ. 2016. № 2. С. 39–52.
- Чабан О.С., Хаустова О.О. *Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно врахувати при наданні медичної допомоги?* Укр. мед. часопис. 2022. Т. 4. С. 8–18.
- Чабан О.С., Хаустова О.О. *Бафазол ІС у лікуванні тривожних розладів та інших наслідків психологічної травми*. Здоров'я України. 2023. № 1–2. С. 39.

27. Aleksandrowicz J.W. Neurotic “disorders” or “disorder”? *Psychiatr. Pol.* 2019. Vol. 53. P. 293-312.
28. Baldwin D.S., Aitchison K., Bateson A. et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 27. P. 967-971.
29. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. *Handb. Clin. Neurogeriatr.* N.Y.: Ettenboro Press, 2018. P. 146-169.
30. Bueno-Notivol J., Gracia-Garcia P., Olaya B. et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *Int. J. Clin. & Health Psychol.* 2021. 21(1). doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007.
31. Cuevas J., Behensky A., Deng W. et al. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 339. P. 152-160.
32. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid — mediated neurophysiological effects in the central nervous system. *Brain neurophysiology. 2nd ed.* Chicago: Illinois Univ. Press, 2016. P. 497-530.
33. Fava G.A., Gatti A., Belaise C. et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother. Psychosom.* 2015. Vol. 84. P. 72-81.
34. Hanner M., Moebius F.F., Flandorfer A. et al. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma-1-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 8072-8077.
35. Hayashi T., Stahl S.M. Сигма-рецепторы и их роль при лечении аффективных расстройств. *Психиатр. Психофармакотер.* 2009. Т. 11. № 5. С. 32-37.
36. Lindmark A.P. Anxiety Disorders. *Psychopathological Syndromes in General Practice.* N.Y.: Owen Press, 2014. P. 64-92.
37. Oldwell P., Thompson H.J., Lee Y. Neuropsychological disturbances in patients with most common disorders in GP. *Ann. Meet. GP Illinois.* Chicago, 2019. Vol. 28. P. 229-247.
38. Nardi A.E., Quagliato L.A. Benzodiazepines Are Efficacious and Safe for Long-Term Use: Clinical Research Data and More than Sixty Years in the Market. *Psychother. Psychosom.* 2022. Vol. 91. P. 300-303.
39. Rajkumar R.P. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J. Psychiat.* 2020. Vol. 52. 102066.
40. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. Acetylcholine. *Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* London: Ettenboro Press, 2006. P. 165-230.
41. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev. Neurother.* 2014. Vol. 14. P. 1275-1286.
42. Starcevic V. Representation of Benzodiazepines in Treatment Guidelines: The Paradox of Undesirable Objectivity. *Psychother. Psychosom.* 2022. Vol. 91. P. 295-299.
43. Zwanzger P. Pharmacotherapy of anxiety disorders. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2016. Vol. 84. P. 306-314.

Отримано/Received 13.01.2024

Рецензовано/Revised 21.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

Information about author

S. Burchynskiy, State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: bsg@geront.kiev.ua

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.

S.H. Burchynskiy

State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Anxiolytics in general medical practice: choice issues in the context of multiple pharmacological groups

Abstract. Anxiety disorders are one of the most common problems in general medical practice. Their treatment requires careful selection of anxiolytics considering numerous factors. The purpose was to review and analyze modern approaches to the selection of anxiolytics in the context of multiple pharmacological groups. A literature analysis was performed, including scientific articles, monographs, and recommendations on the pharmacotherapy of anxiety disorders. The choice of anxiolytic depends on the clinical form of anxiety disorder: acute or chronic anxiety, generalized anxiety disorder, panic attacks, phobias; the severity of the anxiety syndrome: predominance of the mental or somatic component; on the presence of comorbid psychopathological disorders: depression, cognitive impairment. The author describes different groups of anxiolytics. Antidepressants are recommended for generalized

anxiety disorder, panic attacks, and phobias. Sedative drugs are not a pathogenetic therapy but can reduce irritability, agitation, and improve sleep onset. Valerian preparations are not recommended due to their low proven efficacy. Benzodiazepines remain the only alternative for the relief of acute anxiety. Fabomotizole (Bafazol) is a new generation of non-benzodiazepine anxiolytics recommended for chronic anxiety combined with mental and somatic symptoms. Nootropics are recommended for chronic anxiety with pronounced cognitive dysfunction. The selection of anxiolytics should be carried out by a doctor considering the patient’s individual characteristics. It is necessary to adhere to the recommended doses and courses of treatment.

Keywords: anxiety disorders; anxiolytics; antidepressants; sedatives; benzodiazepines; fabomotizole; nootropics; choice of therapy

УДК 616.8-02:616.995.42-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1044>

Малиш Т.Ю.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Роль клінічних характеристик Лайм-бореліозу в прогнозуванні когнітивних порушень

Резюме. Актуальність. Хвороба Лайма характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів, серед яких — різноманітні ураження центральної та периферичної нервової системи. Поряд з неврологічними порушеннями часто виявляються різноманітні прояви й ознаки когнітивних розладів. Незважаючи на значну поширеність когнітивних порушень при Лайм-бореліозі, дані про їх частоту і фактори ризику є суперечливими, а перевірка когнітивного статусу досі не включена в стандартне клінічне обстеження цієї категорії пацієнтів. **Мета:** з'ясувати предиктори, що можуть незалежно впливати на розвиток когнітивної дисфункції у хворих на Лайм-бореліоз. **Матеріали та методи.** Нами проведено проспективне когортне дослідження за участю 69 (47 жінок, 22 чоловіки) пацієнтів з верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу віком від 23 до 77 років (у середньому $49,9 \pm 16,26$ року). Для оцінки когнітивних функцій використовували Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA). Для визначення взаємозв'язку між когнітивною дисфункцією та імовірними її предикторами учасники дослідження були поділені на дві групи — пацієнти без когнітивних порушень ($n = 30$) і пацієнти з когнітивною дисфункцією ($n = 39$) згідно з показниками шкали MoCA. **Результати.** Встановлено, що факторами ризику розвитку когнітивної дисфункції є: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 року і більше (співвідношення шансів (СШ) 5,09; 95% ДІ [1,82–14,27]; $p = 0,001$), наявність нейробореліозу (СШ 5,98; 95% ДІ [2,0–17,8]; $p < 0,001$), Лайм-кардиту (СШ 8,7; 95% ДІ [1,04–73,06]; $p = 0,021$), артеріальної гіпертензії (СШ 7,19; 95% ДІ [2,32–22,28]; $p < 0,001$), тривожних розладів. **Висновки.** Перспективою подальших досліджень є вивчення та аналіз особливостей кореляційних зв'язків когнітивних і психоемоційних порушень з якістю життя пацієнтів з різними формами й тривалістю Лайм-бореліозу.

Ключові слова: Лайм-бореліоз; когнітивні розлади; фактори ризику

Вступ

Лайм-бореліоз за рівнем захворюваності, поширеності та тяжкістю клінічного перебігу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфекційної патології як в Україні, так і в багатьох країнах Європи. Це захворювання характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів, серед яких — різноманітні ураження центральної та периферичної нервової системи (прогресуючий енцефаломієліт, енцефалопатія, множинні мононейропатії, поліневропатія) [1–3].

Ураження нервової системи, або нейробореліоз, залежно від географічної зони виявляється в 15–64 % хворих [4, 5]. Поряд з неврологічними порушеннями виявляються різноманітні прояви й ознаки когнітивних розладів [5, 6]. Згідно з результатами наших попередніх досліджень і даними літератури, когнітивні розлади включають порушення пам'яті, розлади уваги, уповільнення процесів мислення і виконавчих функцій, у тому числі зниження ефективності оперативної пам'яті [7, 8]. Проте привертає увагу той факт, що механізми виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих з

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Малиш Тетяна Юрївна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com; тел. +38(063)2289565

For correspondence: T. Malish, postgraduate student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com; tel. +38(063)2289565

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

Лайм-бореліозом, ще не повністю зрозумілі. Дані про їх частоту, ступінь вираженості та фактори ризику у хворих з Лайм-бореліозом є нечисленними, а пізнавальна функція й досі рутинно не оцінюється під час обстеження пацієнтів і через це часто не діагностується. І це при тому, що когнітивні, як і психоемоційні, розлади вважаються значущими предикторами негативної динаміки якості життя. Отже, надзвичайно важливими є виявлення і, по зможі, модифікація факторів ризику когнітивних розладів як важлива складова запобігання негативній динаміці якості життя хворих на Лайм-бореліоз.

Мета роботи: визначення предикторів, що можуть незалежно впливати на розвиток когнітивної дисфункції у хворих на Лайм-бореліоз.

Матеріали та методи

Нами було проведено проспективне когортне дослідження на базі Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», у якому взяли участь 69 (47 жінок, 22 чоловіки) пацієнтів з верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу віком від 23 до 77 років (у середньому $49,9 \pm 16,26$ року ($M \pm \sigma$)).

Критерії включення в дослідження: вік від 18 років; верифікований діагноз Лайм-бореліозу; інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік до 18 років; хибнопозитивні результати серологічних тестів на Лайм-бореліоз і наявність мікст-інфекції; декомпенсована супутня соматична, онкологічна, психічна, неврологічна патологія, деменція різного генезу; неповне заповнення анкети; відмова від участі в дослідженні.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 26.12.2019) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним і морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Лайм-бореліоз був верифікований двохетапним методом з дослідженням сироватки крові на антитіла IgM та IgG до борелій методами ІФА та імуноблотингу, а також ліквору на специфічні антитіла до борелій. Випадки хибнопозитивних результатів і мікст-інфекції були виключені. Усім пацієнтам з Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапія згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов [9].

Проведено збір та аналіз анамнестичних відомостей, стандартне об'єктивне й неврологічне обстеження з використанням Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [10] для дослідження когнітивного статусу, опитувальника «Госпітальна шкала тривоги та депресії» (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [11] для визначення тривожних (HADS-T) і депресивних (HADS-D) розладів і шкали оцінки вираженості втоми (Fatigue Severity Scale — FSS) [12].

З метою визначення взаємозв'язку між когнітивною дисфункцією та ймовірними її предикторами пацієнти загальної когорти були розподілені залежно від їх когнітивного статусу на дві групи — пацієнти без когнітивних порушень ($n = 30$) і пацієнти з когнітивною дисфункцією ($n = 39$) згідно з показниками шкали MoCA.

Усі отримані дані оброблені методами варіаційної статистики з використанням статистичного пакета SPSS 20 (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Перевірку нормальності розподілу отриманих даних виконували з використанням критерію Шапіро — Уїлка. Дані наведені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або Me [Q25-Q75] (медіана, інтерквартильний розмах (25-й і 75-й процентилі) залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного). Для порівняння параметричних даних застосовувався t-критерій Стьюдента, непараметричних — критерій Манна — Уїтні для двох груп незалежних сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення χ^2 (Пірсона), визначали співвідношення шансів (СШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ). Для оцінки прогностичної значущості аналізованих показників проводили побудову й аналіз характеристичної кривої (Receiver Operator Characteristic, ROC-аналіз). Інформативність показників оцінювали за величиною площі під робочою характеристичною кривою (AUROC). Чим ближче крива до діагоналі (AUROC = 0,5), тим нижче діагностична цінність показника; чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективнішим є діагностичний тест. Для визначення сили незалежного впливу виявлених предикторів розвитку когнітивної дисфункції та розробки прогностичної моделі використано один з методів багатовимірної аналізу даних — логістичну регресію.

Результати

За даними ROC-аналізу з'ясовано, що вік пацієнтів, у якому відбулася верифікація захворювання, 45,5 і більше років (рис. 1А) і тривалість Лайм-бореліозу 2 і більше роки (рис. 1Б) мають чутливість 74,1 і 69,6 % відповідно і специфічність 66,7 і 56 % відповідно як предиктори ризику розвитку когнітивних порушень згідно зі шкалою MoCA ($p < 0,05$). Результати ROC-аналізу подані в табл. 1.

Аналіз співвідношення шансів розвитку когнітивної дисфункції для окремих досліджуваних параметрів наведено в табл. 2, згідно з її даними ймовірність розвитку когнітивних розладів підвищувалася в осіб жіночої статі ($p < 0,001$), при встановленні діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше ($p = 0,001$), тривалості захворювання ≥ 2 роки ($p = 0,041$), наявності нейробореліозу ($p < 0,001$), Лайм-кардиту ($p = 0,021$), пізньої стадії хвороби ($p = 0,003$), артеріальної гіпертензії ($p < 0,001$), атеросклерозу ($p = 0,009$), захворювання печінки ($p = 0,013$), гіперліпідемії ($p = 0,044$), депресії ($p < 0,001$) і втоми ($p < 0,001$) (табл. 2).

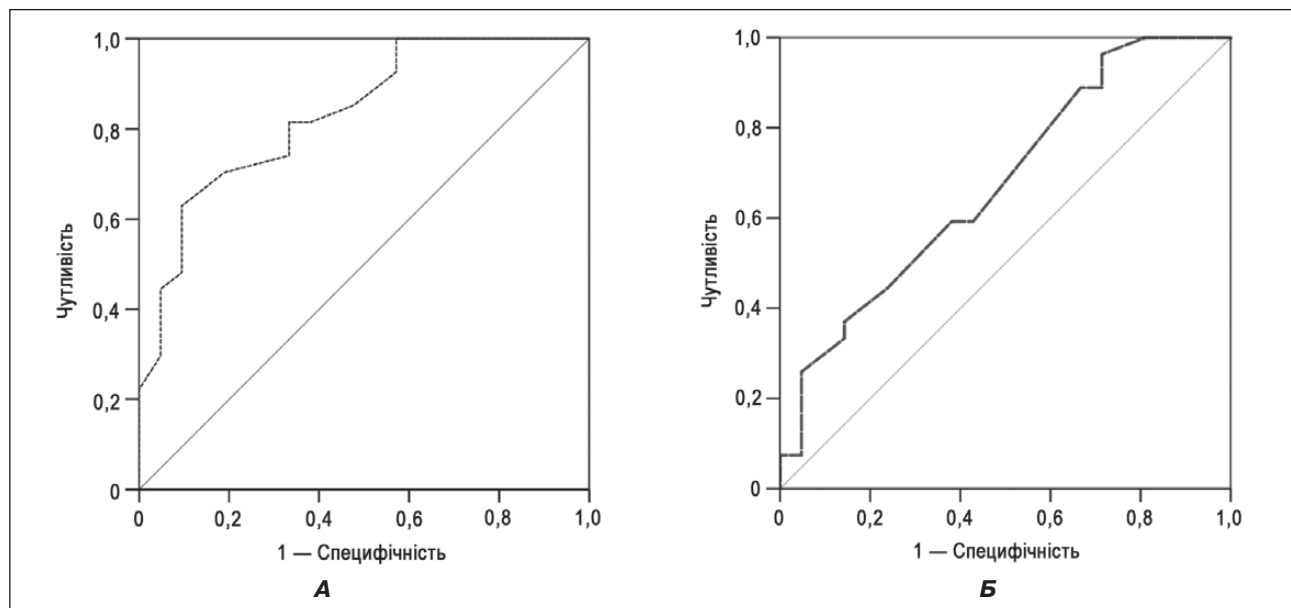


Рисунок 1. ROC-криві залежності частоти когнітивної дисфункції (шкала МоСА): А) від віку пацієнтів, у якому відбулася верифікація захворювання; Б) тривалості Лайм-бореліозу

Таблиця 1. Результати ROC-аналізу для вірогідних предикторів когнітивної дисфункції згідно зі шкалою МоСА у хворих на Лайм-бореліоз (n = 48)

Показник	AUROC	p	95% ДІ	Cut off	Чутливість, %	Специфічність, %
Вік встановлення Лайм-бореліозу	0,832	< 0,001	0,719–0,946	45,5 року	74,1	66,7
Тривалість Лайм-бореліозу	0,675	0,039	0,522–0,829	2 роки	69,6	56

Таблиця 2. Співвідношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою МоСА для окремих клініко-демографічних показників

Показник	З когнітивними розладами (n = 39)	Без когнітивних розладів (n = 30)	Співвідношення шансів і 95% довірчий інтервал
1	2	3	4
Вік на момент включення в дослідження, роки, M ± σ	52,26 ± 15,91	46,9 ± 16,48	–
Чоловіча стать, n (%)	6 (15,4)**	16 (53,3)	0,16 [0,05–0,49]
Проживання в селі, n (%)	7 (17,9)	5 (16,7)	1,09 [0,31–3,86]
Освіта, роки, Me [P ₂₅ -P ₇₅]	14,0 [13,0–16,0]	14,0 [12,5–17,0]	–
Задokumentована наявність мігруючої еритеми на початку Лайм-бореліозу, n (%)	20 (51,3)	16 (53,3)	0,92 [0,36–2,39]
Вік на момент встановлення діагнозу, роки, M ± σ	59,29 ± 15,76*	44,89 ± 17,45	–
Вік на момент встановлення діагнозу ≥ 45 років, n (%)	28 (71,8)**	10 (33,3)	5,09 [1,82–14,27]
Тривалість від дебюту Лайм-бореліозу до початку курсу лікування антибіотиками, дні, Me [P ₂₅ -P ₇₅]	60,0 [30,0–185,0]	40,0 [8,0–126,0]	–

Закінчення табл. 2

1	2	3	4
Тривалість захворювання, роки, Me [P_{25} - P_{75}]	3,0 [1,0–6,0]*	1,0 [0,4–1,75]	–
Тривалість захворювання ≥ 2 роки, n (%)	24 (61,5)*	11 (36,7)	2,76 [1,03–30,14]
Нейробореліоз, n (%)	32 (82,1)**	13 (43,3)	5,98 [2,0–17,8]
Лайм-кардит, n (%)	9 (23,1)*	1 (3,3)	8,7 [1,04–73,06]
Лайм-артрит, n (%)	9 (23,1)	4 (13,3)	1,95 [0,54–7,08]
Змішана форма, n (%)	9 (23,1)	4 (13,3)	1,95 [0,54–7,08]
Пізня стадія хвороби, n (%)	26 (66,7)**	9 (30)	4,67 [1,67–13,02]
Черепно-мозкова травма в анамнезі, n (%)	7 (17,9)	5 (16,7)	1,09 [0,31–3,86]
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, n (%)	6 (15,4)	1 (3,3)	5,27 [0,6–46,4]
Артеріальна гіпертензія, n (%)	33 (84,6)**	13 (43,3)	7,19 [2,32–22,28]
Миготлива аритмія, n (%)	3 (7,7)	0	–
Атеросклероз, n (%)	30 (76,9)**	14 (46,7)	3,81 [1,36–10,71]
Обструктивне апное, n (%)	0	1 (3,3)	–
Патологія щитоподібної залози, n (%)	4 (10,3)	0	–
Захворювання печінки, n (%)	26 (66,7)*	11 (36,7)	3,46 [1,27–9,37]
Патологія нирок, n (%)	15 (38,5)	11 (36,7)	1,08 [0,4–2,89]
Алкогольна залежність, n (%)	3 (7,7)	4 (13,3)	0,54 [0,11–2,63]
Наркотична залежність, n (%)	1 (2,6)	0	–
Гіперліпідемія, n (%)	25 (64,1)*	13 (43,3)	2,34 [1,02–6,19]
Цукровий діабет, n (%)	3 (7,7)	2 (6,7)	1,17 [0,18–7,46]
Дефіцит вітаміну B_{12} , n (%)	2 (5,2)	2 (6,7)	0,76 [0,1–5,7]
Ожиріння (індекс маси тіла > 35), n (%)	1 (2,6)	2 (6,7)	0,37 [0,03–4,26]
Тривога, n (%)	34 (87,2)	21 (70)	2,91 [0,86–9,88]
Депресія, n (%)	34 (87,2)**	15 (50)	6,8 [2,09–22,14]
Втома, n (%)	28 (71,8)**	4 (13,3)	16,6 [4,68–58,49]
HADS-T, $M \pm \sigma$	13,49 \pm 4,66*	11,10 \pm 5,36	–
HADS-D, $M \pm \sigma$	10,85 \pm 2,81**	6,97 \pm 2,66	–
FSS, $M \pm \sigma$	5,00 \pm 5,22*	3,21 \pm 1,04	–
MoCA, $M \pm \sigma$	23,23 \pm 2,13**	26,47 \pm 1,81	–

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й і 75-й процентилі) [P_{25} - P_{75}]; * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$; ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,01$.

Наступним етапом нашого дослідження була розробка прогностичної моделі за допомогою логістичної регресії. При цьому залежною змінною була наявність когнітивних розладів згідно з оцінкою за шкалою MoCA < 26 балів (наявність когнітивних порушень, n = 27) — випадок (Y = 1), MoCA ≥ 26 балів (відсутність когнітивного дефіциту, n = 21) — не випадок (Y = 0).

Для відбору сукупності значущих чинників ризику використовували метод покрокового залучення/вилучення ознак (Stepwise при порозі вилучення p > 0,15 і порозі залучення p < 0,03). На виділених значущих факторах ризику побудовано багатофакторну модель логістичної регресії (табл. 3).

Отримана модель виявилася статистично значущою: критерій Hosmer-Lemeshov (його необхідне мінімальне значення 0,05) у нашій моделі становить 0,931 (p < 0,001). Отже, введені до моделі фактори дійсно статистично значуще пов'язані з розвитком когнітивних порушень. Показник детермінації Nagelkerke R², що показує, яку частку дисперсії незалежної змінної пояснюють залежні змінні, введені в модель, дорівнює 0,733 (тобто набір змінних у моделі пояснює приблизно 73 % дисперсії залежної змінної).

Значення коефіцієнтів B являють собою натуральні логарифми співвідношення шансів відповідних змінних. Збільшення значення незалежної змінної на одиницю вимірювання підвищує шанси розвитку когнітивної дисфункції в EXP(B) разів. Наприклад, шанси розвитку когнітивних розладів при збільшенні оцінки тривоги за HADS-T на одиницю вимірювання збільшуються в 1,3 раза.

Математичний зв'язок між залежною (когнітивний дефіцит) і незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує множинне регресійне рівняння, подане нижче:

$$Y = -15,23 + 4,923 \times X_1 + 1,833 \times X_2 + 0,135 \times X_3 + 0,297 \times X_4 + 2,154 \times X_5,$$

де X₁ — нейробореліоз; X₂ — Лайм-кардит; X₃ — вік встановлення діагнозу; X₄ — оцінка тривоги за HADS-T; X₅ — гіпертензивні розлади.

Незалежна змінна (X) приймає значення «1» у випадку наявності у пацієнта даного предиктора або «0» у випадку його відсутності.

Встановлено добру узгодженість виділених факторних ознак з ризиком погіршення когнітивних функцій

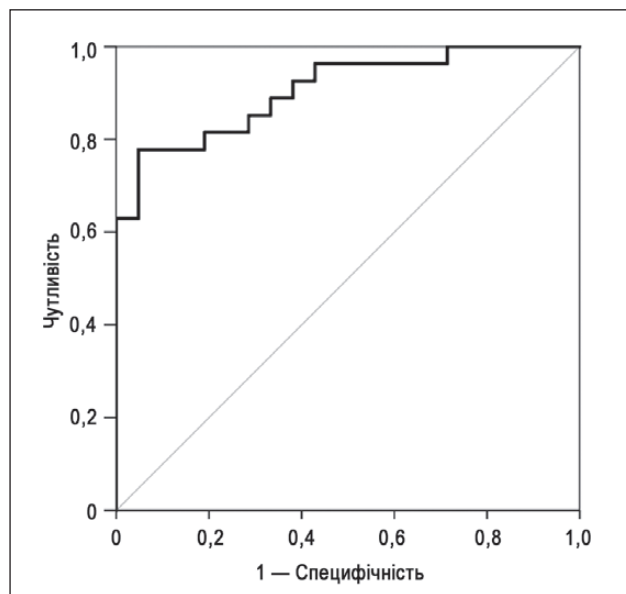


Рисунок 2. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження когнітивних функцій у пацієнтів з Лайм-бореліозом: AUROC = 0,907; 95% ДІ [0,83–0,99]

(AUROC = 0,907; 95% ДІ [0,83–0,99]; p < 0,001), що може свідчити про повноту моделі й предикторів погіршення когнітивних функцій, розглянутих у дослідженні.

Оптимальна точка відсікання для прогнозування когнітивної дисфункції в пацієнтів із Лайм-бореліозом, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала 0,519 бала (чутливість — 0,809, специфічність — 0,815).

Отже, при оцінці чутливості й специфічності моделі в досліджуваних пацієнтів виявлено, що чутливість (частка хворих з когнітивними розладами згідно з оцінкою за MoCA < 26 балів, які мали позитивний результат діагностичного тесту) становить 80,9 %, а специфічність (частка осіб без когнітивної дисфункції, які мали негативний результат діагностичного тесту) — 81,5 % (рис. 2).

Обговорення

Результати нашого попереднього дослідження [7] показали, що в 64,6 % пацієнтів з Лайм-бореліозом розвиваються когнітивні розлади різного ступе-

Таблиця 3. Статистично значущі коефіцієнти моделі

Незалежна змінна	B	Стандартна похибка	p	Exp(B)
Нейробореліоз	4,923	1,447	0,001	137,4
Лайм-кардит	1,833	0,765	0,017	6,253
Вік встановлення діагнозу	0,135	0,043	0,002	1,145
Оцінка тривоги за HADS-T	0,297	0,119	0,013	1,345
Гіпертензивні розлади	2,154	0,941	0,022	8,620
Константа	-15,23	4,230	0,000	0,000

ня вираженості. Аналітичне дослідження методом «випадок — контроль» показало, що Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень (СШ 2,35; 95% ДІ [1,03–5,33]) порівняно зі здоровими респондентами, незважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком як серед хворих, так і в когорті здорових осіб [7]. Ці дані збігаються з результатами досліджень інших авторів [5, 13–15]. Водночас проведений нами аналіз літератури показав, що механізми виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих з Лайм-бореліозом, а також фактори ризику розвитку цих змін ще не повністю зрозумілі. Вони можуть бути спричинені як імунологічними, так і токсичними й метаболічними процесами [16, 17].

Побудова логістичної моделі дала змогу виявити значення віку на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, нейробореліозу, Лайм-кардиту, артеріальної гіпертензії та тривожних розладів у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів з Лайм-бореліозом. Цінність моделі полягає не стільки в її прогностичних властивостях, скільки у формуванні клінічної настороженості щодо виникнення когнітивного дефіциту при спостереженні поєднання факторів, що увійшли до моделі.

Висновки

Незалежними факторами ризику розвитку когнітивної дисфункції є: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше (СШ 5,09; 95% ДІ [1,82–14,27]; $p = 0,001$), наявність нейробореліозу (СШ 5,98; 95% ДІ [2,0–17,8]; $p < 0,001$), Лайм-кардиту (СШ 8,7; 95% ДІ [1,04–73,06]; $p = 0,021$), артеріальної гіпертензії (СШ 7,19; 95% ДІ [2,32–22,28]; $p < 0,001$), тривожних розладів.

Перспективи подальших розробок. Перспективами подальших досліджень є вивчення й аналіз особливостей кореляційних зв'язків когнітивних і психоемоційних порушень з якістю життя пацієнтів з різними формами й тривалістю Лайм-бореліозу.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему «Розробка методів профілактики та терапії станів, що зумовлені гіпоксією», номер держреєстрації 0121U100445.

Список літератури

1. Halperin J.J. *Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment. Curr. Treat Options Neurol.* 2013. 15(4). 454-64.
2. Halperin J.J. *Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system. Continuum (Minneap. Minn).* 2012. 18 (6 Infectious Disease). 1338-50.

3. Karkkonen K., Stiernstedt S.H., Karlsson M. *Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand. J. Infect. Dis.* 2001. 33(4). 259-62.

4. Баранова Н.С., Спирич Н.Н., Низовцева Л.А., Пахомова Ю.А., Фадеєва О.А. *Клинико-інструментальна характеристика хронічних форм нейробореліоза. Журнал неврології і психіатрії.* 2012. 9(2). 40-7.

5. Oczo-Grzesik B., Kępa L., Puszcz-Matlińska M. et al. *Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. Ann. Agric. Environ. Med.* 2017. 24(1). 33-8.

6. Cairns V., Godwin J. *Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int. J. Epidemiol.* 2005. 34(6). 1340-5.

7. Малиш Т.Ю., Трищинська М.А., Панасюк Е.Л. та ін. *Оцінка поширеності та клінічних особливостей когнітивних розладів у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від стадії та форми захворювання. Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2022. 26(4). 562-6.

8. Talarowska M., Florkowski A., Galecki P. et al. *Cognitive function and depression. Psychiatr. Pol.* 2009. XLIII(1). 31-40.

9. Lantos P.M., Rumbaugh J., Bockenstedt L.K. *Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2021. 73(1). 1-9.

10. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. 53(4). 695-9.

11. Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety And Depression Scale. Acta Psychiatr. Scand.* 1983. 67(6). 361-70.

12. Jason L.A., Evans M., Brown M. et al. *Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. Disabil. Stud. Q.* 2011. 31(1). 1375.

13. Créange A. *Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis. Med. Mal. Infect.* 2007. 37(7-8). 532-9.

14. Czupryna P., Kuśmierczyk J., Zajkowska J.M. et al. *Clinical forms of neuroborreliosis among hospitalized patients in the years 2000–2005. Pol. Merk. Lek.* 2007. 23(134). 103-6.

15. Rudnik I., Popławska R., Zajkowska J. et al. *Mental problems in Lyme disease. Pol. Merk. Lek.* 2003. 15(86). 161-4.

16. Jacek E., Fallon B.A., Chandra A. et al. *Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. J. Neuroimmunol.* 2013. 255(1-2). 85-91.

17. Jarefors S., Janefjord C.K., Forsberg P. et al. *Decreased up-regulation of the interleukin-12R β 2-chain and interferon- γ secretion and increased number of forkhead box P3-expressing cells in patients with a history of chronic Lyme borreliosis compared with asymptomatic Borrelia-exposed individuals. Clin. Exp. Immunol.* 2006. 147(1). 18-27.

Отримано/Received 10.01.2024

Рецензовано/Revised 15.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2024 ■

Information about author

T. Malysh, postgraduate student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com; tel.: +38(063)2289565; <https://orcid.org/0000-0002-6930-6521>

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 work was carried out as part of the planned research project of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the topic "Development of methods for the prevention and treatment of conditions caused by hypoxia", state registration number 0121U100445.

T.Yu. Malysh

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of clinical characteristics of Lyme borreliosis in predicting cognitive impairment

Abstract. Background. Lyme disease is characterized by a wide polymorphism of clinical manifestations, including various lesions of the central and peripheral nervous systems. Along with neurological disorders, diverse manifestations and signs of cognitive impairments are often found. Despite the high prevalence of cognitive disorders in Lyme borreliosis, data on their frequency and risk factors are contradictory. The examination of cognitive status is still not included in the standard clinical examination of this category of patients. The aim of the study is to identify predictors that may independently influence the development of cognitive dysfunction in patients with Lyme borreliosis. **Materials and methods.** A prospective cohort study of 69 patients (47 females, 22 males) diagnosed with Lyme borreliosis, aged between 23 and 77 (average of 49.90 ± 16.26) years, was carried out. The Montreal Cognitive Assessment was used to evaluate cognitive function. To determine

the relationship between cognitive dysfunction and its potential predictors, the participants were divided into two groups: patients without cognitive impairment ($n = 30$) and those with cognitive dysfunction ($n = 39$) based on the Montreal Cognitive Assessment score.

Results. It was found that risk factors for the development of cognitive impairment include: diagnosis of Lyme borreliosis at the age of 45.5 years and older (hazard ratio (HR) 5.09; 95% confidence interval (CI) [1.82–14.27]; $p = 0.001$), presence of neuroborreliosis (HR 5.98; 95% CI [2.0–17.8]; $p < 0.001$), Lyme carditis (HR 8.7; 95% CI [1.04–73.06]; $p = 0.021$), hypertension (HR 7.19; 95% CI [2.32–22.28]; $p < 0.001$), anxiety disorders. **Conclusions.** The prospect for further research is to study and analyze the features of the correlation between cognitive and psycho-emotional disorders and the quality of life of patients with different forms and duration of Lyme borreliosis.

Keywords: Lyme borreliosis; cognitive deficits; risk factors

UDC 616.89-008.45/.46/.47:616.12-008.3-073.96

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1045>S.M. Stadnik¹, O.M. Radchenko²¹Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Peculiarities of the daily profile of blood pressure and heart activity in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders

Abstract. Background. The purpose of our work was to reveal the dependence of changes in the cognitive sphere on the peculiarities of the daily profile of blood pressure (BP) and heart activity in patients with arrhythmias. **Materials and methods.** We examined 139 patients with different clinical forms of arrhythmias. All of them underwent extended neuropsychological testing, a study of the daily BP profile and heart activity. Hemodynamic status was assessed by daily BP and ECG monitoring. Average daily, average daytime and nighttime systolic (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were evaluated. The analysis of spectral indicators of heart rate variability was performed to assess the state of the autonomic nervous system. Correlations of hemodynamic indicators with the results of neuropsychological testing were determined. **Results.** In patients with cognitive disorders (CD), there was an increase in SBP in all periods of the day, most pronounced in patients with moderate CD ($p = 0.049$). In patients with mild CD and without CD, there were no significant intergroup differences in the level of average daily, daytime and night SBP, DBP and pulse pressure ($p > 0.05$). Patients with moderate CD had significantly higher SBP and time index of SBP at the expense of average daytime and average night values of these indicators compared to those without CD ($p < 0.05$). During the active period of the day, time index of DBP was significantly higher in patients with moderate CD ($p = 0.002$) who also had an increase in average daily, daytime and night SBP variability compared to participants without CD ($p = 0.041$). The differences between the groups were not significant in terms of DBP variability ($p = 0.07$). In 61 (54 %) patients with CD, non-dipper SBP prevailed in the structure of disorders of the daily BP profile, with the highest indicators in moderate CD (55.6 %). The presence of adverse daily DBP profiles — night-peaker (6.2 %) and over-dipper (8.8 %), which prevailed in patients with moderate CD, is hidden behind normal indicators of the daily BP index. Increased average SBP24 (odds ratio (OR) = 3.26, 95% confidence interval (CI): 1.45–5.35, $p < 0.001$), DBP24 (OR = 3.06, 95% CI: 1.41–4.79, $p < 0.001$), average HR24 (OR = 2.67, 95% CI: 1.32–4.14, $p < 0.001$), average SBP24 variability (OR = 2.13, 95% CI: 1.11–3.32, $p < 0.001$) are the main factors of central hemodynamic disorders that increase the risk of developing CD in patients with arrhythmias. **Conclusions.** The identified associations between cognitive dysfunction, indicators of daily BP monitoring and heart activity are important in the context of their comprehensive accounting for optimizing an individualized approach to patient management and predicting the development of CD.

Keywords: arrhythmias; cognitive disorders; daily blood pressure monitoring; heart rate variability

Introduction

Violations 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 [1–5]. Early diagnosis of cognitive disorders (CD) makes it possible to prescribe timely treatment and postpone the onset of disability.

Pre-dementia CD have important clinical significance, as they are more amenable to therapeutic correction [6, 7]. Detection of early, potentially reversible CD against the background of cardiovascular pathology makes it possible to timely identify groups of patients with an increased risk of developing cognitive dysfunction, especially among people of working age.

Most works on CD investigated their role in the occurrence of hypertension and cerebral atherosclerosis [8–13], however, the impact of arrhythmias on the development of cognitive deficits has not been sufficiently studied. In the literature, the issue of changes in the nervous system with various forms of arrhythmias was reflected [14–18], but most data on this issue were obtained for elderly patients, including patients with a stroke. The likelihood of CD in young and middle-aged patients with arrhythmias taking into account the peculiarities of the daily profile of blood pressure (BP) and heart activity has not been fully explored.

An integrated approach to the study on the mechanisms of CD development in patients with arrhythmias, their early diagnosis, the choice of the correct strategy for the treatment of arrhythmias can slow down the progression of cognitive deficits, which will make it possible to improve not only the clinical status of patients, but also their prognosis.

The above positions determined the relevance of the chosen direction of research and its aim.

The purpose of our study was to reveal the dependence of changes in the cognitive sphere on the features of the daily blood pressure profile and cardiac activity in patients with arrhythmias.

Materials and methods

We examined 139 patients aged 30 to 75 (mean of 63.8 ± 4.3) years with various forms of cardiac arrhythmias: 69 with persistent (paroxysmal) form of atrial fibrillation (AF), 32 with permanent AF, 24 with a second-/third-degree atrioventricular block and 14 participants with sick sinus syndrome. Subsequently, the patients were divided into 3 groups depending on the presence and severity of CD: 26 patients without CD (group 1), 50 patients with mild CD (group 2), 63 patients with moderate CD (group 3).

Underlying diseases, which led to the development of arrhythmias, were as follows: ischemic heart disease and/or hypertension — 93 (66.9 %) cases, non-coronary myocardial diseases — 22 (15.8 %), chronic rheumatic heart disease — 9 (6.5 %), thyroid pathology — 7 (5.0 %), idiopathic arrhythmias — 8 (5.8 %). The criterion for idiopathic (lone) arrhythmias was considered the absence of an explicit structural substrate of heart damage.

Criteria for the inclusion of patients in the study: age to 75 years, the presence of arrhythmias verified based on clinical data, electrocardiography (ECG), daily ECG monitoring, patient's ability to carry out productive contact with a doctor to evaluate cognitive status, voluntary informed consent.

Criteria for the exclusion of patients from the study: the absence of a voluntary informed consent; vascular dementia (total score on the Mini-Mental State Examination (MMSE) < 24, the Frontal Assessment Battery (FAB) < 11, the Mattis Dementia Rating Scale < 115); other possible causes of cognitive disorders, including cerebrovascular disease, Parkinson's disease and parkinsonism, 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; brain injuries and their consequences, which are the only cause of cognitive deficits; previous acute cerebrovascular disorders; unstable angina, myocardial infarction during the last 3 months; any somatic diseases in the stage of decompensation, mental pathology or alcoholism (including daily consumption of more than 30 ml of alcohol for the last 3 months), narcotic deposition. Criteria for the need to maximize the effect on the results of the study of pathology with proven action on cognitive functions were evaluated.

Neuropsychological examination included: MMSE (Folstein M. et al., 1975), FAB (Dubois B. et al., 2000), Mattis Dementia Rating Scale (Mattis S., 1976), 10-word test (Luria A.R., 1969), 5-word test (Grober E. et al., 1988), verbal association test (Kazdin A., 1982), Judgment of Line Orientation (Benton A., 1975), test of non-drawn objects (Luria A.R., 1969), clock drawing test (Sunderland T. et al., 1989), Trail Making Test (Reitan R.M., 1958), Boston Naming Test (Kaplan J. et al., 1978) [19].

During the 24-hour BP monitoring, the ABPM-04 system (Meditech, Hungary) was used. The signal was recorded and processed in accordance with generally accepted requirements. Registration of BP was performed by two methods — oscillometric and auscultatory (according to Korotkov) with an interval of 15 minutes during the day and 30 minutes during sleep. The monitoring duration was 24 hours. For the analysis of the daily profile of BP, the following groups of indices were used: average values of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) for time intervals: 24 hours (SBP24, DBP24), wakeful period (SBPw, DBPw), sleep period (SBPs, DBPs); pressure load was assessed from the time index (TI) as the percentage of time during which BP was above the threshold values of 140/90 mm Hg in the daytime and 120/80 mm Hg at night, and an area index (AI) for SBP and DBP. Within 2–4 hours after awakening, an increase in BP was studied compared to the nighttime — the morning rise (MR) for SBP and DBP and speed of the morning rise (SMR) in BP. To assess the state of the autonomic nervous system, the analysis of spectral indicators of heart rate variability (HRV) based on the results of ECG monitoring was used [20].

Statistical analysis was carried out using standard database management programs. Results are given as arithmetic

mean (M) and standard error of the arithmetic mean (m). Statistical significance of the difference was determined using Student's t-test, and categorical data — with χ^2 criterion. The Pearson correlation coefficient (r) was calculated using univariate analysis. Level of statistical significance was $p < 0.05$. To find differences in frequencies, the odds ratio (OR) was determined, it was calculated as a fraction of the division of the frequency of occurrence in the examined groups. A 95% confidence interval (CI) was calculated for OR indicators. An indicator was considered reliable if the CI did not contain an odds ratio value equal to 1 [21].

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

The neuropsychological pattern of patients with arrhythmias is represented by neurodynamic and regulatory disorders, manifested by an impaired executive function, auditory-speech memory, spatial gnosis, perception, concentration, decreased speed of psychomotor processes. These disorders in most cases were moderate (44.6 %) and mild (36.0 %). Mild CD were more often found in patients with persistent (paroxysmal) form of AF (OR = 1.47, 95% CI: 1.13–1.88, $p = 0.036$), moderate CD — with a permanent AF (OR = 2.15, 95% CI: 1.45–3.32, $p < 0.001$) and with a second-/third-degree atrioventricular block (OR = 2.62, 95% CI: 1.51–4.13, $p < 0.001$) (Fig. 1).

In patients with persistent (paroxysmal) form of AF, disorders of the neurodynamic component of cognitive activity have been detected, which do not achieve pronounced cognitive disorders in their clinical significance and do not affect professional and social activity. With a permanent form of AF, disorders of regulatory functions come to the fore, forming a polymodal cognitive deficit with a relatively uniform impairment of all cognitive functions. In patients with bradyarrhythmias, the leading neuropsychological mechanism of cognitive disorders is the insufficiency of voluntary regulation of activity against the background of reduced general mental activity, manifested by a significant decrease in cognitive function, most pronounced in atrioventricular block.

According to the results of the office BP measurement, SBP in patients with CD was 158.1 ± 7.8 mm Hg, without CD — 153.4 ± 6.5 mm Hg ($p = 0.64$), DBP — 88.1 ± 7.3 mm Hg and 85.5 ± 7.1 mm Hg ($p = 0.80$), respectively. Heart rate (HR) in patients with CD was 67.4 ± 4.7 bpm, in those without CD — 62.4 ± 4.2 bpm ($p = 0.43$).

Patients with CD had an increase in SBP in all periods of the day, more pronounced in moderate CD: the average SBP₂₄ was 154.8 ± 4.7 mm Hg ($p = 0.049$), the average SBP_w — 161.3 ± 5.5 mm Hg ($p = 0.049$), the average SBP_s — 149.6 ± 5.4 mm Hg ($p = 0.048$). When comparing BP in patients with mild CD and those without CD, no significant intergroup differences were found in the level of average SBP₂₄, SBP_w and SBP_s ($p = 0.06$).

Patients with moderate CD had significantly higher SBP and TI SBP due to the average daytime and average night-

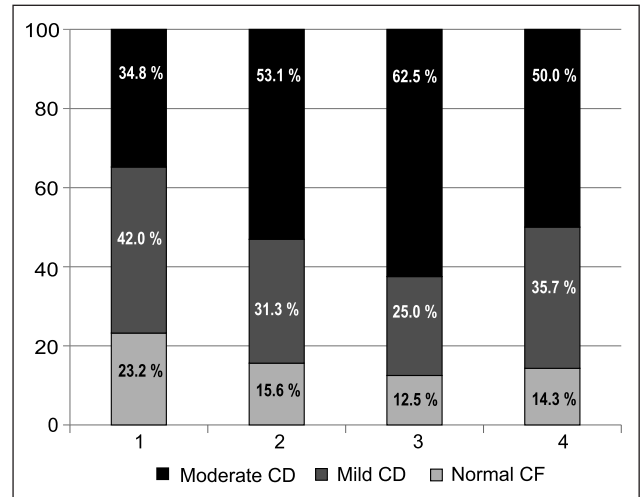


Figure 1. The structure of cognitive disorders in patients with arrhythmias: 1 — persistent (paroxysmal) form of AF; 2 — permanent form of AF; 3 — second-/third-degree atrioventricular block; 4 — sick sinus syndrome

time values of these indicators compared to those without CD. TI SBP in all periods of the day exceeded the limit values in all subgroups; however, significant differences were found in patients with moderate CD. During the active period of the day, TI DBP was significantly higher in patients with moderate CD ($p = 0.002$), but at night the indicator was unreliable ($p = 0.06$). It should be taken into account that DM BP was performed against the background of anti-hypertensive therapy.

In the general sample, a nocturnal decrease in SBP and DBP was observed, but its degree varied. Daily index (DI) DBP was within the normal range in patients without CD and with mild CD. DI SBP was insufficient in all groups. In patients with CD, higher SMR of SBP and DBP were recorded compared to those without CD ($p = 0.08$). This is due to the fact that more than 60 % of patients with CD had elevated BP at night, in contrast to participants without CD who are characterized by a sufficient decrease in nighttime BP.

Much attention was paid to the assessment of the BP variability (BPV) and HRV. In real clinical practice, fluctuations in BP and HR are often imperceptible to patients, but from the point of view of determining the prognosis, these indicators are very important, since BPV and HRV are independent predictors of damage to the target organs — the heart and brain.

In participants with moderate CD, there was an increase in SBPV₂₄, SBPV_w and SBPV_s compared to patients without CD. The differences between the groups were not significant according to the parameters of DBPV (Table 1).

In 81 (71.7 %) patients with CD, a disorder of the daily BP profile was detected according to SBP, in 60 (53.1 %) — according to DBP: insufficient reduction of SBPs (non-dipper) — 61 (54 %) participant, DBPs — 43 (38.0 %); increased SBPs (night-peaker) — 18 (15.9 %) patients, DBPs — 7 (6.2 %); excessive decrease of SBPs (over-dipper) — 2 (1.8 %), DBPs — 10 (8.8 %); a normal daily

profile with sufficient nocturnal decrease in SBP (dipper) was registered in 32 (28.3 %) cases, DBP — in 53 (46.9 %) (Table 2).

Thus, the non-dipper type of SBP prevailed in the structure of disorders of the daily BP in patients with CD, with the highest indicators among those with moderate CD. The normal DI DBP conceal the presence of unfavorable diurnal BP profiles in the groups of patients with CD — night-peaker and over-dipper, which prevailed in moderate CD.

Patients with non-dipper and night-peaker circadian rhythms had worse cognitive functions than dippers ($p < 0.05$).

There was a negative correlation between the MMSE score and the average SBPs ($r = -0.38, p = 0.012$), average pulse pressure (PP24) ($r = -0.28, p = 0.042$), average PPs ($r = -0.31, p = 0.034$), average PPw ($r = -0.27, p = 0.045$), TI SBPs ($r = -0.28, p = 0.044$); between the FAB score and the average SBPs ($r = -0.27, p = 0.047$), TI SBPs ($r = -0.24, p = 0.049$).

The negative effect of increased PP on cognitive functions can be explained by significant fluctuations in BP du-

ring the cardiac cycle, which caused a damage to the walls of brain vessels, disruption of the integrity of the blood-brain barrier and deterioration of brain perfusion.

Patients with CD had significantly higher mean variability and coefficient of variability (CV) of SBP, DBP and HR during the day, as well as in the daytime and at night (Table 3).

In patients with CD, a direct correlation was found between average SBPV24, DBPV24 and HRV24 with the mode amplitude, which is an indicator of HRV that characterizes the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system. This dependence shows that with an increase in the severity of sympathicotonia, the level of average SBP24, DBP24 and HR24 increases, with their higher variability in the daytime.

In patients with CD, a higher Baevsky stress index corresponds to higher average values of SBP24, DBP24 and HR24. Baevsky stress index is an integrative indicator that reflects the degree of tension of the body's regulatory systems [20]. Moderate hypertension is characterized by a higher degree of stress and instability of the autonomic BP regulation systems than mild hypertension.

Table 1. Indicators of BP variability in patients with arrhythmias depending on the presence and severity of CD, mm Hg

Indicator	Group 1 (n = 26)	Group 2 (n = 50)	Group 3 (n = 63)	p
Average SBPV24	12.4 ± 0.4	13.0 ± 0.6	14.0 ± 0.7	$p_{1-3} = 0.048$
Average DBPV24	10.2 ± 0.3	10.8 ± 0.4	11.4 ± 0.6	> 0.05
Average SBPVw	13.6 ± 0.4	14.3 ± 0.5	15.2 ± 0.7	$p_{1-3} = 0.048$
Average DBPVw	11.2 ± 0.4	11.8 ± 0.5	12.4 ± 0.7	> 0.05
Average SBPVs	11.3 ± 0.3	11.5 ± 0.4	12.6 ± 0.5	$p_{1-3} = 0.027$
Average DBPVs	9.1 ± 0.4	9.6 ± 0.4	10.1 ± 0.5	> 0.05

Table 2. The structure of the daily BP profile in patients with arrhythmias depending on the presence and severity of CD, n (%)

Type of daily curve	Group 1 (n = 26)	Group 2 (n = 50)	Group 3 (n = 63)	p
<i>SBP</i>				
Night-peaker	1 (3.8)	5 (10.0)	13 (20.6)	$p_{1-3} = 0.022$
Non-dipper	13 (50.0)	26 (52.0)	35 (55.6)	> 0.05
Over-dipper	1 (3.8)	2 (4.0)	–	$p_{1,2-3} < 0.001$
Dipper	11 (42.4)	17 (34.0)	15 (23.8)	$p_{1-3} = 0.031$ $p_{2-3} = 0.045$
<i>DBP</i>				
Night-peaker	–	1 (2.0)	6 (9.5)	$p_{1,2-3} < 0.001$
Non-dipper	4 (15.4)	14 (28.0)	29 (46.0)	$p_{1-3} = 0.025$ $p_{2-3} = 0.033$
Over-dipper	1 (3.8)	4 (8.0)	6 (9.5)	$p_{1-3} = 0.044$
Dipper	21 (80.8)	31 (62.0)	22 (35.0)	$p_{1-3} = 0.035$ $p_{2-3} = 0.042$

Table 3. Indicators of BP variability in patients with arrhythmias depending on the presence and severity of CD

Indicator	Patients with CD	Patients without CD	p
Average SBPV24, mm Hg	15.9 ± 0.9	13.5 ± 0.6	0.027
Average DBPV24, mm Hg	12.2 ± 0.7	10.5 ± 0.4	0.036
Average HRV24, bpm	11.4 ± 0.7	9.3 ± 0.4	0.01
CV SBP	0.1516 ± 0.0020	0.1341 ± 0.0020	< 0.001
CV DBP	0.1432 ± 0.0140	0.1121 ± 0.0030	0.03
CV HR	0.1376 ± 0.0120	0.1071 ± 0.0080	0.035
Average SBPVw, mm Hg	17.5 ± 1.1	14.7 ± 0.8	0.04
Average DBPVw, mm Hg	13.4 ± 0.7	11.7 ± 0.5	0.049
Average HRVw, bpm	13.9 ± 1.1	11.4 ± 0.6	0.047
CV SBP	0.1088 ± 0.0050	0.092 ± 0.002	0.002
CV DBP	0.1268 ± 0.0060	0.1147 ± 0.0030	0.073
CV HR	0.1142 ± 0.0080	0.0818 ± 0.0030	< 0.001
Average SBPVs, mm Hg	13.8 ± 0.6	12.3 ± 0.4	0.039
Average DBPVs, mm Hg	10.6 ± 0.4	9.2 ± 0.2	0.002
Average HRVs, bpm	9.5 ± 1.1	6.4 ± 0.9	0.03
CV SBP	0.1188 ± 0.0060	0.1021 ± 0.0050	0.033
CV DBP	0.1373 ± 0.0074	0.1187 ± 0.0058	0.049
CV HR	0.1243 ± 0.0042	0.1021 ± 0.0036	< 0.001

Table 4. Correlation between indicators of daily BP profile and HRV in patients with CD

Indicators of the 24-h BP monitoring	Indicators of heart rate variability					
	Mo	VR	VBI	VPI	AMo	BSI
Average SBP24	–	–	–	–	0.35	0.36
Average DBP24	–	–	–	–	0.38	0.31
Average HRV24	–	–	–	–	0.32	0.33
Average daytime TI SBP	–	–0.32	–	–	–	–
Average daytime TI DBP	–	–0.31	0.36	–	–	–
Average night TI SBP	–	–0.38	0.44	–	–	–
Average night TI DBP	–	–	0.42	–	–	–
MR SBP	0.31	–	–	–	0.38	–
MR DBP	0.36	–	–	–	0.44	–
SMR SBP	0.32	–	–	–	0.41	–
SMR DBP	0.34	–	0.34	0.34	0.33	–
Average SBPV24	–	–	–	–	0.37	–
Average DBPV24	–	–	–	–	0.42	–
Average HRV24	–	–	–	–	0.38	–

Notes: Mo – mode; VR – variation range; VBI – vegetative balance index; VRI – vegetative rhythm index; AMo – mode amplitude; BSI – Baevsky stress index.

Table 5. The relationship between the risk of CD and daily profile of BP, heart activity indicators in patients with arrhythmias

Indicator	OR	95% CI	p
SBP24	3.26	1.45–5.35	< 0.001
SBPs	2.57	1.26–4.04	0.016
DBP24	3.06	1.41–4.79	< 0.001
PP24	2.52	1.19–3.88	0.009
HR24	2.95	1.49–4.71	< 0.001
HRw	2.38	1.15–3.92	0.017
SBPV24	2.13	1.11–3.32	< 0.001
DBPV24	1.81	1.32–2.47	0.012
Non-dipper	2.83	1.27–4.57	0.011
Night-peaker	3.12	1.32–5.02	0.005

The study of the relationship between daily BP and HRV in patients with CD showed that the functional state of the sympathetic and parasympathetic nervous system directly affected the parameters of the daily BP profile (Table 4).

Not only the activity of the sympathetic nervous system affects daily BP profile in patients with CD, but also the parameters characterizing the function of the parasympathetic nervous system. With a decrease in the VRI, which characterizes the function of the parasympathetic nervous system, the load of SBP and DBP (by TI) increases. A decrease in the activity of the parasympathetic nervous system in patients with arrhythmias is associated with an increase in the SBP and DBP load during the day and night.

The results of the one-factor regression analysis demonstrate that the increased indicators of average SBP24, DBP24 and PP24, average SBPs, average HR24 and HRw, average SBPV24, DBPV24 and HRV24, as well as non-dipper and night-peaker circadian rhythm types of BP are additional factors that increase the risk of developing CD in patients with arrhythmias (Table 5).

A decrease in auditory-speech short-term memory is associated with an increase in the average SBP24 ($r = -0.35$, $p = 0.024$), average SBPs ($r = -0.32$, $p = 0.027$), average PPs ($r = -0.38$, $p = 0.007$), average DBPs ($r = -0.34$, $p = 0.031$), average SBPVs ($r = -0.66$, $p < 0.001$), average DBPVs ($r = -0.49$, $p < 0.001$), average HR24 ($r = -0.33$, $p = 0.035$), average HRV24 ($r = -0.35$, $p = 0.017$), as well as TI SBP24 ($r = -0.43$, $p = 0.001$), TI SBPs ($r = -0.28$, $p = 0.042$) and TI DBPs ($r = -0.24$, $p = 0.047$); disorders of short-term visual memory — with an increase in the average SBP24 ($r = -0.32$, $p = 0.025$), average HRw ($r = -0.31$, $p = 0.028$); a decrease in long-term visual memory — with the average DBPs ($r = -0.24$, $p = 0.043$); attention disorders — with the average SBPs ($r = -0.34$, $p = 0.034$), average DBP24 ($r = -0.20$, $p = 0.048$), average DBPw ($r = -0.22$, $p = 0.045$), average HRs ($r = -0.31$, $p = 0.036$), average TI SBPs ($r = -0.33$, $p = 0.028$), average TI DBPw ($r = -0.15$, $p = 0.048$); psychomotor speed — with the average SBP24

($r = -0.17$, $p = 0.048$) and average DBP24 ($r = -0.18$, $p = 0.046$), average TI SBPs ($r = -0.15$, $p = 0.037$) and average TI DBPs ($r = -0.35$, $p = 0.025$).

An increase in SBP and DBP is one of the significant factors for the progression of CD in patients with arrhythmias. The presence of CD in patients with arrhythmias was associated with an increase in BP variability in all studied intervals, which is one of the reasons for the progression of cognitive dysfunction in this cohort.

A significant prevalence (71.7 %) of pathological circadian rhythms of BP was found in patients with CD against the background of arrhythmias. At the same time, the greatest contribution to the development of CD was noted for the non-dipper and night-peaker profiles.

Indicators of the daily BP in patients with cognitive dysfunction and arrhythmias are closely related to HRV, which characterize the activity of the autonomic nervous system. An increase in the functional activity of the sympathetic nervous system against the background of a decrease in the function of the parasympathetic nervous system contributes to an elevation of the average daily values of SBP, DBP and HR, as well as an increase in MR and SMR of BP.

In patients with moderate hypertension, a more significant tension of autonomic BP regulation systems was noted than in mild hypertension, as evidenced by a change in the Baevsky stress index. Arrhythmias have a pronounced effect on BP regulation in the form of an increase in the tone of the sympathetic nervous system.

The one-factor regression analysis proved that increased values of average SBP24, DBP24 and PP24, average SBPs, average HR24 and HRw, average SBPV24, and DBPV24, as well as non-dipper and night-peaker types of circadian rhythm of BP have a negative effect on CD in patients with arrhythmias.

Conclusions

1. Peculiarities of the daily profile of BP and heart activity in patients with CD against the background of arrhythmias were increased indicators of average SBP24 and

DBP24, average SBPw and DBPw, average SBPs and DBPs, average HR24 and HRw. This effect was most pronounced in the group with moderate CD. No significant intergroup differences were found in the indicators of the 24-hour BP monitoring when comparing them in patients with mild CD and without CD.

2. The development of CD in patients with arrhythmias is significantly associated with cerebral perfusion deficiency whose formation, in turn, depends on the degree of an increase in SBP24 (OR = 3.26, 95% CI: 1.45–5.35, $p < 0.001$), DBP24 (OR = 3.06, 95% CI: 1.41–4.79, $p < 0.001$), HR24 (OR = 2.67, 95% CI: 1.32–4.14, $p < 0.001$), increased SBPV24 (OR = 2.13, 95% CI: 1.11–3.32, $p < 0.001$), insufficient nocturnal reduction of BP (OR = 2.83, 95% CI: 1.27–4.57, $p = 0.011$).

3. A set of additional instrumental methods for examination of patients with arrhythmias, which includes the assessment of hemodynamic indicators, ensures the pathogenetic validity of the differentiated prescription of effective therapy.

References

1. Bachinskaya N.Yu. Treatment of Alzheimer's disease: modern opportunities and prospects. *NeuroNews: Psychoneurology and Neuropsychiatry* 2013. 2(1). 1-7. 1 (in Russian).
2. Mishchenko T.S. Cognitive impairment: relevance, causes, diagnosis, treatment, prevention Health of Ukraine. Thematic Issue "Neurology, Psychiatry, Psychotherapy". 2017. 1(40). 15-17 (in Ukrainian).
3. Slobodin T.N., Goreva A.V. Cognitive reserve: causes of decline and protective mechanisms. *International Neurological Journal*. 2012. 3(49). 161-165. 1 (in Russian).
4. Cunningham E.L., McGuinness B., Herron B., Passmore A.P. Dementia. *Ulster Med. J.* 2015. 84(2). 79-87.
5. Prince M., Bryce R., Albanese E. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013. 9(1). 63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
6. Holovchenko Yu.I., Horeva H.V., Slobodin T.M., Nasonova T.I., Honchar O.Yu. Clinical and neuropsychological comparison of cognitive deficit with indicators of systemic and cerebral hemodynamics in the syndrome of moderate cognitive impairment. Collection of scientific works of employees of Shupyk NMAPE. 2015. 24(2). 241-248 (in Ukrainian).
7. Moskovko S.P., Stadnik S.N. Cognitive neurology: content, appearances, responsibility. *NeuroNEWS*. 2009. 2/1. 14-17 (in Ukrainian).
8. Dotsenko N.Ya., Boev S.S., Shekhunova I.A., Gerasimenko L.V. Impaired cognitive function in patients with arterial hypertension and additional risk factors, approaches and their correction. *Therapia*. 2016. 10(113). 11-15 (in Russian).
9. Sviridova N.K. Cognitive and emotional-personal disorders in patients with hypertensive encephalopathy. State of cerebral circulation in arterial hypertension (scientific review and personal observations). *International Neurological Journal*. 2016. 1(79). 123-30 (in Ukrainian).
10. 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.
11. Sierra C., Domènech M., Camafort M., Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012. 14(6). 548-555. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2.
12. Bilchenko A.V., Matyukha L.F. Cognitive impairment and dementia in patients with arterial hypertension. *Ukrainian Medical Journal*. 2014. 6(104). 71-75 (in Russian).
13. Kornatskyi V.M., Revenko I.L. Moderate cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *International Neurological Journal*. 2015. 4(74). 59-64 (in Ukrainian).
14. Chen L.Y., Norby F.L., Gottesman R.F. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J. Am. Heart. Assoc.* 2018. 7. 37-73. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
15. De Bruijn R.F., Heeringa J., Wolters F.J. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol.* 2015. 72(11). 1288-1294. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2161.
16. Dietzel J., Haeusler K.G., Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018. 20. 408-419. doi: 10.1093/europace/eux031.
17. Liao J.N., Chao T.F., Liu C.J. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation — a nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015. 199. 25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170.
18. Rivard L., Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol.* 2017. 33. 1556-1564. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.024.
19. Evtushenko O.S., Yanovskaya N.V., Sukhonosova O.Yu. Scales in general and child neurology: scientific, practical and methodological manual. Kyiv: Publisher Zaslavsky O.Yu.; 2015. 104 (in Russian).
20. Olbinskaya L.I., Martynov A.I., Khapaev B.A. Blood pressure monitoring in cardiology: methodological manual. Moscow: Medicine; 1998. 56 p. (in Russian).
21. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Morion; 2000. 320 p. (in Ukrainian).

Received 04.01.2024

Revised 13.01.2024

Accepted 24.01.2024 ■

Information about authors

S.M. Stadnik, MD, PhD, Colonel of Medical Service, Associate Professor, Head of the Cardiology Clinic, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com; phone: +380(67)3377076; <https://orcid.org/0000-0002-9987-7069>

O.M. Radchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

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.

Стаднік С.М.¹, Радченко О.М.²

¹Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Особливості добового профілю артеріального тиску та серцевої діяльності в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів

Резюме. *Актуальність.* **Мета:** встановити залежності змін когнітивної сфери від особливостей добового профілю артеріального тиску (АТ) та серцевої діяльності в пацієнтів з аритміями. *Матеріал та методи.* Обстежено 139 пацієнтів із різними клінічними формами аритмій. Проводили розширене нейропсихологічне тестування, дослідження добового профілю АТ та серцевої діяльності всіх учасників. Стан гемодинаміки оцінювали шляхом добового моніторування АТ і електрокардіографії. Вивчали середньодобові, середньоденні і середньонічні значення систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для оцінки стану вегетативної нервової системи використовували аналіз спектральних показників варіабельності серцевого ритму. Визначали зв'язки гемодинамічних показників із результатами нейропсихологічного тестування. *Результати.* У пацієнтів із когнітивними розладами (КР) мало місце підвищення САТ у всі періоди доби, найбільш виражене в осіб із помірними КР ($p = 0,049$). В учасників із легкими КР і без КР не виявлено вірогідних міжгрупових відмінностей за рівнем середньодобових, середньоденних та середньонічних САТ, ДАТ і пульсового тиску ($p > 0,05$). У пацієнтів із помірними КР визначали вірогідно вищі САТ та індекс часу САТ за рахунок їх середньоденних і середньонічних значень порівняно з особами без КР ($p < 0,05$). В активний період доби індекс часу ДАТ

був вірогідно вищим у хворих із помірними КР ($p = 0,002$), у яких також зареєстровано підвищення варіабельності САТ за добу, день і ніч порівняно з пацієнтами без КР ($p = 0,041$). За показниками варіабельності ДАТ відмінності між групами були невірогідні ($p = 0,07$). У 61 (54 %) пацієнта з КР у структурі порушень добового профілю АТ переважав non-dipper САТ, з найбільшими показниками при помірних КР (55,6 %). За нормальними показниками добового індексу ДАТ приховано наявність у пацієнтів із КР несприятливих добових профілів АТ — night-peaker (6,2 %) і over-dipper (8,8 %), які переважали при помірних КР. Підвищені показники середньодобових САТ (співвідношення шансів (СШ): 3,26, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,45–5,35, $p < 0,001$), ДАТ (СШ: 3,06, 95% ДІ: 1,41–4,79, $p < 0,001$), середньодобової ЧСС (СШ: 2,67, 95% ДІ: 1,32–4,14, $p < 0,001$), середньодобової варіабельності САТ (СШ: 2,13, 95% ДІ: 1,11–3,32, $p < 0,001$) є основними чинниками порушення гемодинаміки, що збільшують ризик розвитку КР у пацієнтів з аритміями. **Висновки.** Виявлені асоціації когнітивної дисфункції і показників добового моніторування АТ та серцевої діяльності важливі в контексті їх комплексного обліку для оптимізації індивідуалізованого підходу до ведення пацієнтів і прогнозування розвитку КР.

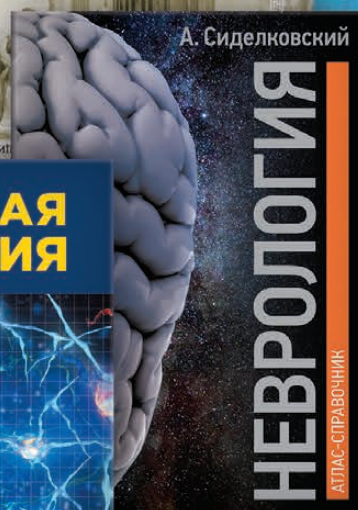
Ключові слова: аритмії; когнітивні розлади; добуве моніторування артеріального тиску; варіабельність серцевого ритму



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55