

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ ЯК ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ДО МЕХАНІЧНОЇ ТРОМБЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ, СПРИЧИНЕНИМ ОКЛЮЗІЄЮ ВЕЛИКИХ СУДИН В БАСЕЙНІ ПЕРЕДНЬОЇ МОЗКОВОЇ АРТЕРІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ 3-МІСЯЧНОГО ПЕРІОДУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ПРОСПЕКТИВНОМУ ВІДКРИТОМУ ОДНОЦЕНТРОВОМУ ДОСЛІДЖЕННІ

Стандарти ведення гострого ішемічного інсульту (ГІІ) внаслідок оклюзії великих судин значно змінилися за останні роки завдяки досягненням у реперфузійних втручаннях, що базуються на доказах, особливо завдяки механічній тромбектомії (МТ), та легкому доступу до нейроваскулярної візуалізації (ангіо- або перфузійної КТ (КТ, КТП) або МРТ). Згідно з даними клінічних досліджень, реєстрів та досвіду з повсякденної практики, незважаючи на поліпшення менеджменту гострого інсульту, а також високі показники успішної реканалізації (понад 80 %), показники функціональної незалежності через 3 місяці після терапевтичного втручання все ще залишаються неоптимальними (від 30 до 58 %) як у ранньому (0–6 год), так і в пізньому періоді лікування (> 6 год).

Для поліпшення результатів необхідно дослідити нові допоміжні методи терапії, спрямовані на численні механістичні шляхи, що беруть участь в ішемічному пошкодженні.

Чи може допоміжна терапія, додана до МТ, наприклад нейропротекція, підвищити загальну ефективність ендоваскулярної терапії (ЕВТ) при ГІІ і мати значний потенціал для пом'якшення ускладнень МТ, досі невідомо, і це залишається предметом поточних доклінічних і клінічних досліджень.

Ми висунули гіпотезу, що використання Церебролізину протягом 8 годин після початку інсульту у ретельно відібраних пацієнтів — на основі клінічних та радіологічних критеріїв, а саме інсульт середнього та тяжкого ступеня, невелике початкове ішемічне вогнище, хороший колатеральний кровообіг та значна реканалізація після МТ, — може підвищити ефективність МТ шляхом запуску цитопротекторних ефектів, зменшення реперфузійного пошкодження та ризику симптоматичної внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне одноцентрове відкрите нерандомізоване пілотне дослідження зі сліпою оцінкою результатів було проведено у Військово-медичному інституті — Національному дослідницькому інституті у Варшаві, Польща. Було включено 50 пацієнтів з ГІІ, які послідовно отримували Церебролізін (група Церебролізину) на додаток до МТ, а їх результати порівнювали з результатами 50 пацієнтів контрольної групи.

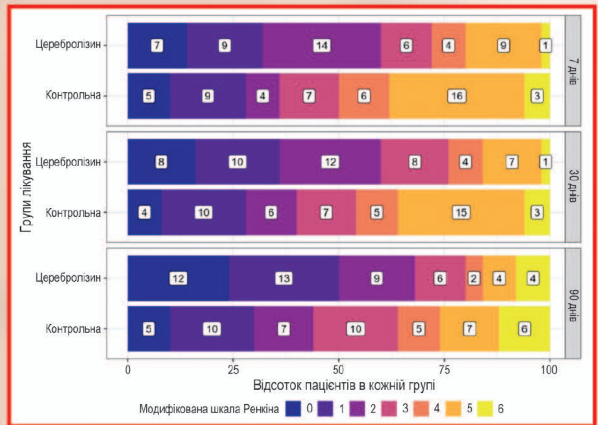


Рисунок 1. Розподіл балів за модифікованою шкалою Ренкіна через 7, 30 та 90 днів для пацієнтів, яким проводилася ЕВТ та призначався Церебролізін, порівняно з контрольною групою

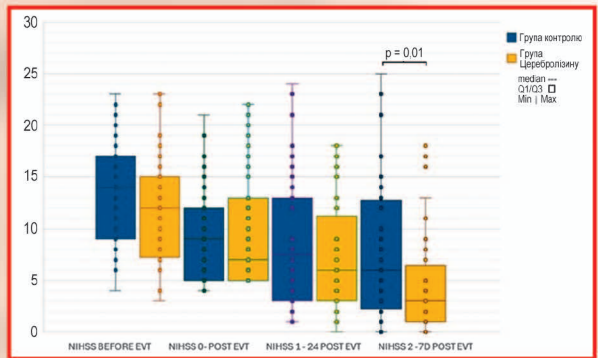


Рисунок 2. Оцінка за шкалою NIHSS до ЕВТ, на початку дослідження, у 1-й та 7-й дні після ЕВТ

Втручання

Усі пацієнти проходили лікування у відділенні нейроінтенсивної терапії, відділенні інсульту та лікування інсульту відповідно до рекомендацій. Перед проведенням МТ неврологи, що є спеціалістами з лікування інсульту, вводили внутрішньовенно t-PA (0,9 мг/кг) пацієнтам, які відповідали критеріям, а відбір пацієнтів для процедури ЕВТ проводився спільно неврологом та інтервенційним радіологом відповідно до рекомендацій АНА/АSА та ESO-ESMINT. Тромбектомію виконували за допомогою будь-якого пристрою, схваленого для тромбектомії (стент-ретривер, аспіраційна тромбектомія або їх комбінація для досягнення безпечної реканалізації), на вибір спеціаліста з нейроінтервенційних втручань. Церебролізін (30 мл/добу, змішаний з 250 мл фізіологічного розчину) вводили внутрішньовенно якомога швидше після ЕВТ та протягом 8 годин від початку інсульту і продовжували його застосування протягом 21 дня (під час госпіталізації або амбулаторно); курс повторювали з 69-го по 90-й день.

Усім пацієнтам проводилася реабілітація (сеанси фізіотерапії, трудової терапії та логопедії) у відділенні інсульту з 1-го дня до виписки та в клініці нейрореабілітації з мінімальною тривалістю 45 хвилин фізіотерапії 5 днів на тиждень та відповідно до місцевих стандартів (середня тривалість реабілітації становить 3 місяці після інсульту, максимальна — 4 місяці).

РЕЗУЛЬТАТИ

Первинні результати

Дослідження успішно досягло свого первинного результату, продемонструвавши вірогідне поліпшення функціональної незалежності через 3 місяці (виміряної за mRS 0–2) у групі Церебролізину порівняно з контрольною групою (68 проти 44 %, χ^2 p = 0,016; OR 2,7, 95% ДІ 1,2–6,1; NNT 4,2) (рис. 1).

Вторинні результати

Пацієнти з групи Церебролізину частіше досягали відмінного результату (mRS 0–1) через 3 місяці порівняно з контрольною групою (50 проти 30 %, χ^2 p = 0,04; OR 2,3, 95% ДІ 1,02–5,3; NNT 5). Значно більше пацієнтів з групи Церебролізину порівняно з контрольною групою досягли функціональної незалежності через 7 та 30 днів (mRS_{7д} та mRS_{30д} 0–2 відповідно 60 проти 36 %, p = 0,02, та 60 проти 40 %, p = 0,046).

Пацієнти з групи Церебролізину показали значно кращі результати, ніж контрольна група, на 7-й день після ЕВТ (NIHSS_{7д}) (медіана 3 [4] проти 6 [9], p = 0,01). Пацієнти, які отримували Церебролізін, показали швидше та вірогідне поліпшення між початковим рівнем (NIHSS_{0д}) та 1-м днем (NIHSS_{1д}) (різниця в середніх рангах 0,88; p < 0,01) та між 1-м та 7-м днем (різниця в середніх рангах 0,82; p < 0,01). Натомість контрольна група не показала статистично вірогідного поліпшення (різниця в середніх рангах 0,4; p = 0,13 та 0,31, p = 0,30 відповідно) (рис. 2).

Крім того, спостерігалася різниця в медіанних показниках індексу Бартел між групою Церебролізину та контрольною групою через 30 днів (77 [32] проти 63 [50], p = 0,03) та через 3 місяці (86 [22] проти 75 [29], p = 0,01). Ці поліпшення були зумовлені головним чином збільшенням компонентів рухливості, які показали найбільший приріст у групі Церебролізину (+ 7 балів проти + 3 балів у контрольній групі, p = 0,04).

Значно більше пацієнтів з групи Церебролізину не потребували тривалої госпіталізації, і їх виписували додому безпосередньо з інсультного відділення або реабілітаційного відділення після гострого періоду інсульту (44 проти 30 %, p = 0,02). Вони також рідше потребували тривалого стаціонарного догляду протягом 3-місячного періоду спостереження (4 проти 14 %, p = 0,04).

Результати безпеки

Між двома групами спостерігалися важливі відмінності в показниках безпеки. Пацієнти групи Церебролізину мали вірогідно нижчий ризик будь-якої вторинної ВЧК порівняно з контрольною групою (14 проти 40 %, RR 0,37, 95% ДІ 0,14–0,95), вірогідно нижчий ризик симптомної ВЧК (2 проти 24 %, RR 0,08, 95% ДІ 0,07–0,097).

Кумулятивні показники смертності за 30 днів та 3 місяці були подібними в групі Церебролізину та контрольній групі (2 проти 6 %, p = 0,3, та 8 проти 12 %, p = 0,5 відповідно).

ВИСНОВКИ

Церебролізін, що використовувався як доповнення до ЕВТ у пацієнтів з ГІІ з хорошим колатеральним кровоотоком і успішною реканалізацією, вірогідно поліпшив як ранні, так і віддалені (3 місяці) функціональні та неврологічні результати та знизив частоту вторинної ВЧК. Він був особливо ефективним у пацієнтів із цукровим діабетом, що підкреслює його потенціал для персоналізованих стратегій лікування ГІІ.

Докладніше читайте на с. 64

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁶
- Втричі краще відновлює моторну функцію⁷
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁸
- Покращує когнітивні функції⁹ та зменшує депресію⁸
- Високий рівень безпеки¹⁰

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®

Возз'єднує нейрони. Надиhaє на життя.

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>. 3. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-1231_S2k_Rehabilitation-von-sensomotorischen-Stoerungen_2023-05.pdf. 4. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's Handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <https://www.ebrst.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 5. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 6. Heiss W-D, Brainin M, Bonstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 7. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 8. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 9. Ladumer G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 10. Thome J. et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебролізін® (CEREBROLYSIN), психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). Протипоказання: підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. Побічні реакції. Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервогіння шкіри, задишка та біль у грудях. Фармакологічні властивості. Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я. Р.п. М03 Україна: НР UA/9989/01/01, термін дії не обмежений з 21.03.2019. www.cerebrolysin.com.ua



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 21, № 6, 2025

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 21, № 6, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

Том 21, № 6, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



Засновник
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінченко Н.В.

Розміщення реклами
та 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.

Ресстрація: ідентифікатор медіа R30-04749. Рішення Національ-
ної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718
від 23.05.2024.

Українською та англійською мовами

Формат 60 x 84/8. Ум. друк. арк. 10,70.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2025-inj-156.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

Тел. +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://inj-journal.com

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128

від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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.

© Заславський О.Ю., 2025



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 21, № 6, 2025

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419



**Co-founder
Zaslavsky O. Yu.**

**Managing Editor
Kuprinenko N. V.**

**Advertising
and DrugPromotion 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.*

*Registration: Media identifier R30-04854. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60 x 84/8. Printer's sheet 10,70.
Circulation 7 000. Order 2025-inj-156.

Editorial office address:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: International Neurological Journal)
Tel. +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com, https://inj-journal.com

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate ДК № 2128
dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(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..

© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Contents

Огляд

Review

*Сергієнко О.О., Чемерис О.М.,
Паньків В.І., Сергієнко В.О.*

Інсулінорезистентність, депресія
і цукровий діабет 2-го типу6

Боженко М.І.

Роль триптанів у сучасних підходах
до abortивного лікування мігрені..... 18

Бурчинський С.Г.

Стратегія послідовної
фармакопрофілактики та
фармакотерапії синдрому помірних
когнітивних розладів та ранніх стадій
деменції.....27

Олена Іванова

Денна сонливість:
як знайти та знищити причину..... 39

*A.A. Serhiyenko, O.M. Chemerys,
V.I. Pankiv, V.A. Serhiyenko*

Insulin resistance, depression,
and type 2 diabetes6

M.I. Bozhenko

The role of triptans in modern approaches
to acute migraine management..... 18

S. Burchynskyi

Strategy of sequential
pharmacoprophylaxis
and pharmacotherapy for the syndrome
of mild cognitive impairment and early
stages of dementia 27

Olena Ivanova

Daytime sleepiness: how to find and
eliminate the cause 39

Оригінальні
дослідження

Original
Researches

Мороз Г.І., Кучер О.В.

Гостра мієлоїдна лейкемія,
що супроводжується синдромом
хронічної втоми: стратегія відновлення43

Хаустова О.О., Скринник О.В., Зеленько Є.С.

Сучасні погляди на втрату
та горювання: новітні концепції,
діагностика та терапевтичні підходи 51

H.I. Moroz, O.V. Kucher

Acute myeloid leukemia
accompanied by chronic fatigue syndrome:
recovery strategy 43

O.O. Khaustova, O.V. Skrynnyk, Ye.S. Zelenko

Modern perspectives on loss and grief:
emerging concepts, diagnosis,
and therapeutic approaches..... 51

*Jacek Staszewski, Aleksander Dębiec,
Stefan Strilciuc, Katarzyna Gniadek-Olejniczak,
Renata Piusinska-Macoch, David Balo,
George Harston, Adam Stępień, Krzysztof Brzozowski,
Piotr Zięcina, Jerzy Narloch, Marek Wierzbicki,
Piotr Piasecki*

Ефективність лікування Церебролізином
як додаткової терапії до механічної
тромбектомії у пацієнтів з гострим
ішемічним інсультом, спричиненим
оклюзією великих судин в басейні
передньої мозкової артерії: результати
3-місячного періоду спостереження
у проспективному відкритому
одноцентровому дослідженні..... 64

*Качмар О.О., Козявкіна Н.В., Кушнір А.Д.,
Козявкіна О.В., Попович Д.В., Zeniou N.,
Кузан А.М.*

Вплив спінальної маніпуляції на
варіабельність серцевого ритму
в дітей із церебральним паралічем:
пілотне дослідження..... 77

*Асанова А.Е., Хаустова О.О.,
Абдрияхимов Р.А.*

Хронічний біль у психіатричному
вимірі: клініко-психопатологічні
маркери ризику оперантної поведінки
за даними шкали DIRE 83

*Jacek Staszewski, Aleksander Dębiec,
Stefan Strilciuc, Katarzyna Gniadek-Olejniczak,
Renata Piusinska-Macoch, David Balo,
George Harston, Adam Stępień, Krzysztof Brzozowski,
Piotr Zięcina, Jerzy Narloch, Marek Wierzbicki,
Piotr Piasecki*

Efficacy of Cerebrolysin
treatment as an add-on therapy
to mechanical thrombectomy
in patients with acute ischemic stroke due
to large vessel occlusion
in anterior circulation:
results of a 3-month follow-up
of a prospective, open label,
single-center study 64

*O.O. Kachmar, N.V. Kozyavkina, A.D. Kushnir,
O.V. Kozyavkina, D.V. Popovych, N. Zeniou,
A.M. Kuzan*

The effect of spinal manipulation
on heart rate variability
in children with cerebral palsy:
a pilot study 77

*A.E. Asanova, O.O. Khaustova,
R.A. Abdriakhimov*

Chronic pain in the psychiatric dimension:
clinico-psychopathological predictors of
operant behavior risk based on the DIRE
assessment 83

УДК 616.831-005.1-071.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1209>

Сергієнко О.О.¹, Чемерис О.М.¹, Паньків В.І.², Сергієнко В.О.¹

¹Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Інсулінорезистентність, депресія і цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та депресія є значними проблемами глобальної охорони здоров'я. Зокрема, приблизно 26–30 % хворих на ЦД страждають від депресії різного ступеня тяжкості, а ЦД 2-го типу подвоює ризик розвитку депресії. Розвиток депресії може бути зумовлений поведінковими чинниками, серед яких виділяють незбалансовані харчові звички, ожиріння, недостатню фізичну активність, соціальну нестабільність, зловживання психоактивними речовинами, порушення режиму сну. Інсулінорезистентність (ІР) — це одна з провідних ознак ЦД 2-го типу, що має різні форми, специфічні для певних тканин. Зокрема, периферична ІР проявляється зниженням поглинання глюкози скелетними м'язами та жировою тканиною через дефекти функціонування рецепторів інсуліну і порушення сигнальних шляхів. ІР клітин головного мозку пов'язана зі зміною сигналізації інсуліну в нейронах і гліальних клітинах, асоціюється з нейродегенеративними процесами, що пов'язує її як зі зниженням когнітивних здібностей, так і з розладами настрою. Існує кілька гіпотез щодо спільних факторів ризику, таких як психологічний вплив управління хронічним захворюванням, потенційно спільна генетична схильність або патофізіологічні порушення. Останні включають дисфункцію регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренальної осі, активацію процесів хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), зміни стану вегетативної нервової системи, дисфункцію симпатoadренальної системи; порушення регуляції інсулінової сигналізації та нейротрансмісії; активацію процесів оксидативного стресу і мітохондріальну дисфункцію; порушення гомеостазу кишкової мікробіоти і дисфункцію осі кишечник — мозок; дисфункціональність нейротрофічного фактора головного мозку; зміну синаптичної пластичності нейронів; порушення процесів автофагії. Водночас повідомляється, що взаємозв'язок між ЦД 2-го типу та підвищенням ризиком розвитку депресивних симптомів частково пояснюється підвищенням рівнем біомаркерів мікросудинної дисфункції, нейродегенерації, кінцевих продуктів глікування та артеріальної жорсткості. Проте значний вплив процесів ХЗНІ не був виявлений. **Мета** огляду: провести аналіз сучасного стану проблеми особливостей взаємозв'язків між ІР, депресією та ЦД 2-го типу, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використано ключові слова «інсулінорезистентність», «депресія», «цукровий діабет 2-го типу», «нейротрофічний фактор головного мозку». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: інсулінорезистентність; депресія; цукровий діабет 2-го типу; нейротрофічний фактор головного мозку; огляд літератури

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, кафедра ендокринології, проректор з наукової роботи, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: serhiyenko@gmail.com

For correspondence: Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com

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

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та депресія є значними проблемами глобальної охорони здоров'я, які набувають все більшої поширеності, вражаючи 10,5 та 5 % населення світу відповідно [1]. Очікується, що до 2030 року депресія стане провідним захворюванням і становитиме 6,3 % загального тягаря хвороб, тоді як ЦД посіде 10-те місце з 2,3 % [2]. Як свідчать епідеміологічні дані, приблизно 26–30 % хворих на ЦД страждають від депресії різного ступеня тяжкості [3]. Крім того, клінічні дослідження свідчать, що ЦД 2-го типу подвоює ризик розвитку депресії, а в пацієнтів з ЦД 2-го типу було зафіксовано вищу поширеність депресивних станів [4]. Ця коморбідність вважається значною перешкодою для ефективного лікування ЦД 2-го типу [2].

Інсулінорезистентність (ІР) — це одна з провідних ознак ЦД 2-го типу, що має різні форми, специфічні для певних тканин. Зокрема, периферична ІР проявляється зниженням поглинання глюкози скелетними м'язами та жировою тканиною через дефекти функцій рецепторів інсуліну і порушення сигнальних шляхів, таких як фосфоінозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/протеїнкіназа В (protein kinase B, Akt). Це впливає на транслокацію глюкозного транспортера 4-го типу (glucose transporter type 4, SLC2A4/GLUT4), що порушує фізіологічне поглинання глюкози [5]. ІР головного мозку (центральна форма ІР) пов'язана зі зміною сигналізації інсуліну в нейронах і гліальних клітинах [6]. Центральна форма ІР включає подібні механізми дисфункції, які зумовлюють зниження синаптичної пластичності та зміни в нейротрансмітерній регуляції, що негативно впливає на когнітивні функції та настрої [6]. Зокрема, ІР головного мозку асоціюється з нейродегенеративними процесами, включаючи порушення обміну β -амілоїду і зміну фосфорилювання тау-білка, що пов'язує її як зі зниженням когнітивних здібностей, так і з розладами настрою [7]. Хоча коморбідність цих станів добре вивчена, основні механізми їх взаємного впливу залишаються недостатньо дослідженими. На даний час висунуто кілька гіпотез щодо спільних факторів ризику, таких як психологічний вплив управління хронічним захворюванням, потенційно спільна генетична схильність або патофізіологічні порушення. Останні включають дисфункцію регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренальної осі (ГГАО), активацію процесів хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), зміни стану вегетативної нервової системи (ВНС), дисфункцію симпатoadренальної системи та інші метаболічні порушення [8].

Хоча на сьогодні відсутні переконливі докази впливу типу діабету на розвиток депресії, встановлено, що пацієнти з великим депресивним розладом (ВДР) демонструють удвічі підвищений ризик ЦД 2-го типу порівняно із загальною популяцією [9]. Згідно з даними систематичних оглядів поширеність депресії серед осіб із ЦД 2-го типу є більш ніж удвічі вищою [10]. Депресія та діабет мають низку спільних факторів ризику, зокрема соціально-демографічних, пов'язаних зі способом життя. До того ж низка чинників ризику, характерних

для ЦД 2-го типу, таких як старіння, тютюнокуріння, незбалансоване харчування, недостатня фізична активність, коморбідні захворювання, неадекватний глікемічний контроль та ожиріння, також може сприяти розвитку депресії [11, 12]. Дані про глобальні тенденції вказують на поступове збільшення поширеності як діабету, так і депресії внаслідок змін способу життя та впливу соціально-економічних чинників [13]. Особливо варто зазначити підвищений ризик госпіталізації, розвитку серцево-судинних захворювань та смертності у разі їх коморбідності [14]. **Мета** огляду: провести аналіз сучасного стану проблеми особливостей взаємозв'язків між інсулінорезистентністю, депресією та цукровим діабетом 2-го типу, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

1. Двонаправленість взаємодії між депресією та цукровим діабетом

Двонаправлений зв'язок між депресією та ЦД 2-го типу являє собою складний феномен, у якому кожне захворювання сприяє виникненню та прогресуванню іншого [15]. Доведено, що наявність діабету суттєво підвищує ризик розвитку депресивних станів через низку факторів: складні процедури самоконтролю, страх перед довготривалими ускладненнями та фізіологічний стрес, зумовлений персистуючою дисглікемією [16]. З іншого боку, депресія може негативно впливати на необхідну поведінку самоконтролю, яка є ключовою для ефективного менеджменту діабету. Це включає недотримання режиму медикаментозної терапії, зниження якості вибору продуктів харчування та відмову від регулярної фізичної активності [17]. Така взаємодія значно ускладнює процес лікування обох захворювань, посилюючи їх негативний вплив на загальний стан здоров'я пацієнтів [10]. Отже, розуміння цього двонаправленого зв'язку є критично важливим для розробки інтегрованих терапевтичних стратегій, які не лише охоплюють фізіологічні аспекти кожної патології, а й враховують психологічні фактори, що відіграють ключову роль у перебігу даних захворювань [13]. Такий цілісний підхід до лікування забезпечить більшу ефективність і сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

2. Вплив коморбідності депресії та ЦД 2-го типу

Коморбідний ЦД 2-го типу і депресія чинять адитивний вплив на здоров'я, збільшуючи негативні наслідки порівняно з кожним із цих захворювань окремо [18]. Пацієнти з ЦД 2-го типу часто стикаються з психологічним дистресом, який може трансформуватись у емоційний дистрес, навіть якщо він не досягає рівня психіатричного діагнозу. Контроль емоційного дистресу може сприяти підтриманню адекватного глікемічного стану, що є важливим для управління ЦД 2-го типу [19, 20]. Проте емоційний дистрес, пов'язаний із діабетом, нерідко призводить до недотримання терапевтичних рекомендацій і недостатньої активності у самопомозі, що суттєво ускладнює лікування [21, 22]. Результати метааналізу, проведеного серед понад 17 000 дорослих із

ЦД 1-го і ЦД 2-го типів, продемонстрували зв'язок між депресією і недостатньою прихильністю до лікування [21]. Пацієнти з депресією мають майже вдвічі більше шансів пропустити прийом протидіабетичних препаратів, що негативно позначається на ефективності контролю захворювання. Крім того, вони часто виявляються ненадійними в питаннях самоконтролю. У рамках іншого дослідження проаналізована прихильність хворих із середнім рівнем HbA1c 8,3 % до медикаментозної терапії за самозвітом і даними системи моніторингу прийому препаратів. Результати показали, що пацієнти з тяжкою депресією та ЦД 2-го типу значно перевищували кількість пропущених доз ліків [23].

3. Фактори способу життя, які впливають на розвиток діабету та депресії

3.1. Поведінкові аспекти

Розвиток депресії може бути зумовлений поведінковими чинниками, серед яких виділяють незбалансовані харчові звички, недостатню фізичну активність і порушення режиму сну [24]. Ці фактори спричиняють метаболічні дисфункції, зокрема порушення обміну глюкози, та впливають на спосіб життя, що збільшує ризик ЦД 2-го типу [21].

3.1.1. Дієта

Особи з депресією та ЦД 2-го типу часто демонструють схильність до нездорових харчових моделей, що включають надмірне споживання рафінованих цукрів і насичених жирів на противагу корисним продуктам, таким як овочі та фрукти. Такий тип харчування негативно позначається на контролі діабету [21]. У сучасних наукових підходах акцент зроблений на якісних аспектах раціону — замість обмеження загального вмісту макронутрієнтів (вуглеводів, білків, жирів) пріоритет надається формуванню здорових моделей харчування, таких як середземноморська дієта чи веганські стратегії [25, 26].

3.1.2. Ожиріння

Між ожирінням, депресією і ЦД 2-го типу простежується тісний взаємозв'язок. Згідно з даними досліджень ризик депресії серед осіб з ожирінням є вищим на 55 %, тоді як депресія збільшує ймовірність розвитку ожиріння на 58 % [12]. Один із проведених метааналізів підтвердив двосторонній характер цієї залежності: ожиріння сприяє появі депресивних розладів, а депресія підвищує ризик виникнення ожиріння [27].

3.1.3. Фізична активність

Фізична бездіяльність є поширеним явищем серед людей, які страждають на депресію, що значно підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу [28, 29]. Депресія часто супроводжується зниженням мотивації та рівня енергії, що призводить до зменшення фізичної активності та регулярних тренувань [13]. Відсутність рухової активності сприяє набору ваги, підвищенню рівня ожиріння та розвитку ІР [30]. Відомо, що фізичні вправи збільшують чутливість до інсуліну, сприяють засвоєнню глюкози м'язами та знижують рівень маркерів запалення [31]. Таким чином, недостатня фізична активність у

людей із депресією поглиблює метаболічні порушення і створює сприятливі умови для виникнення діабету. Окрім того, хронічний характер депресії може призводити до тривалої фізичної бездіяльності, яка з часом ще більше погіршує метаболічний стан організму [13].

3.1.4. Соціально-економічний статус

Соціальна нестабільність, зокрема низька соціальна згуртованість і соціальний капітал, зростання насильства, війна, зниження якості життя і фізичної активності, відіграє значну роль у коморбідному перебігу діабету і депресії [21].

3.1.5. Зловживання психоактивними речовинами (ПАР)

Зловживання ПАР, що включає споживання алкоголю та тютюну, значно поширене серед осіб із депресією і сприяє розвитку ЦД 2-го типу та пов'язаних з ним ускладнень [32]. Надмірне вживання алкоголю може негативно впливати на інсулінозалежне поглинання глюкози, а також спричиняти пошкодження β -клітин острівцевого апарату підшлункової залози [33]. Водночас помірне споживання алкоголю демонструє зворотний ефект, знижує ризик ЦД 2-го типу, інсульту, серцевої недостатності та загальної смертності [34]. Куріння також суттєво впливає на метаболічне здоров'я через стимуляцію запальних процесів, оксидативного стресу (ОС) та ендотеліальної дисфункції, що разом сприяють розвитку ІР і ЦД 2-го типу [35]. Варто зазначити, що зловживання ПАР при депресії формує комплексний ризик метаболічних порушень [13]. Крім того, взаємозв'язок між депресією та зловживанням ПАР може поглиблювати симптоматику депресивних розладів і ускладнювати їх перебіг, формуючи порочне коло [36].

3.2. Порушення сну

Порушення сну є поширеною проблемою серед людей з депресією, що значно збільшує ризик розвитку ЦД 2-го типу через негативний вплив на метаболізм глюкози, апетит та масу тіла [37]. Недостатній сон погіршує секрецію інсуліну і толерантність до глюкози, що сприяє підвищенню ймовірності розвитку ЦД 2-го типу [38, 39]. З іншого боку, надмірна тривалість сну, характерна для атипової депресії, може порушувати циркадні ритми, що мають велике значення для метаболічного здоров'я. Це також знижує рівень фізичної активності й погіршує чутливість до інсуліну, ускладнюючи контроль рівня глюкози в крові [40]. Результати лонгітюдних досліджень свідчать, що незадовільний глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2-го типу може додатково знижувати якість сну, створюючи замкнений цикл негативного впливу на загальне здоров'я [41].

4. Спільні генетичні фактори ризику

Окрім спільних екологічних чинників, таких як незбалансоване харчування, низька фізична активність та порушення сну, які самі можуть бути симптомами психопатології, виявлені спільні генетичні компоненти між ВДР та ЦД 2-го типу [42]. Обидва стани мають спадковий характер і є полігенними, з показниками

спадковості в діапазоні 39–72 % за даними близнюкового методу дослідження [43]. Крім того, дослідження данської популяції продемонструвало чітку залежність типу «доза — відповідь», де підвищений рівень С-реактивного білка при ЦД 2-го типу пов'язувався з вищим ризиком розвитку хронічного коронарного синдрому у представників обох статей [44]. Результати низки досліджень підтверджують як значні перспективи, так і труднощі у використанні генетичних маркерів для встановлення зв'язків між ІР та ЦД 2-го типу [13]. Спостережувані розбіжності між дослідженнями можна пояснити варіаціями у вибірках, етнічному складі та віковій диференціації учасників.

5. Інсулінорезистентність клітин головного мозку

У центральній нервовій системі (ЦНС) інсулін може синтезуватися безпосередньо шляхом *de novo* [45]. У межах ЦНС рецептори інсуліну (insulin receptor, IR) переважно експресуються в гіпоталамусі, гіпокампі та корі — структурах, що беруть участь у регуляції низки ефектів інсуліну, серед яких є контроль харчової поведінки, підтримка маси тіла, розвиток нейронів і когнітивних функцій [45]. Інсулін виконує критично важливу роль у формуванні та підтримці нейрональних мереж, забезпеченні структурної цілісності синапсів, виживанні нейронів і розвитку дендритного дерева [46]. Порушення сигнальних шляхів інсуліну в мозку вважається одним із ключових механізмів патогенезу ІР, зокрема при ожирінні, ЦД 2-го типу, когнітивних розладах і емоційних порушеннях [47, 48].

Взаємодія інсуліну з рецепторами стимулює активацію ключових молекулярних механізмів, таких як субстрат інсулінового рецептора, позаклітинна сигнально-регульована кіназа (extracellular regulated kinase, ERK) та мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Ці механізми відіграють важливу роль у патогенезі депресії [49]. Сигнальні шляхи інсуліну впливають на функціонування дофамінергічної системи мозку, що є критичним для регуляції настрою [50, 51]. Ожиріння та ЦД 2-го типу спричиняють ІР нейронів ЦНС, яка пригнічує активність дофамінергічної системи та провокує депресивну поведінку у людей і експериментальних тварин [49]. Порушення функціонування сигнальних шляхів інсуліну та резистентність клітин мозку до інсуліну знижують нейрогенез у гіпокампі, що асоціюється з розвитком депресії при ЦД 2-го типу [52]. Крім того, дисфункція сигналізації інсуліну в мозку призводить до порушень моноамінергічної системи, зокрема до аберантної експресії моноаміноксидази (MAO) в мезолімбічному шляху. Це супроводжується зниженням рівня дофаміну (ДА), що є ключовим нейромедіатором у регуляції емоційного стану [53]. Дослідження показують, що введення інсуліну діабетичним мишам сприяє підвищенню рівня серотоніну (5-hydroxytryptamine, 5-HT) у структурах мозку шляхом інгібування MAO-A і MAO-B. Водночас видалення IR у гіпоталамусі провокує депресивну поведінку у мишей [54]. Дієти з високим вмістом жирів (high-fat diet,

HFD) провокують порушення транспортування ДА та сприяють прогресуванню депресивних симптомів через індукцію ІР в клітинах головного мозку [55]. Використання антидіабетичних препаратів, таких як піоглітазон або агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, активно поліпшує функціонування сигнальних шляхів інсуліну в ЦНС і сприяє зменшенню депресивних симптомів [56]. Ці результати підтверджують тісний зв'язок між порушенням сигналізації інсуліну в мозку та розвитком депресії, а також роль фармакологічного втручання в корекції таких станів.

ІР є центральною патофізіологічною ознакою ЦД 2-го типу, що відіграє ключову роль не лише у формуванні гіперглікемії, а й у прогресуванні ОС, ХЗНІ та дисліпідемії (ДЛП) [57, 58]. Крім того, ІР при ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком виникнення нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера [58]. Нейрональна ІР, спричинена ЦД 2-го типу, розвивається шляхом активації сигнального шляху, опосередкованого фактором некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та c-jun N-кінцевою кіназою (c-jun N-terminal kinase, JNK), що призводить до дисфункції механізмів інсулінової сигналізації [59]. Подібно до цього шлях ФНП- α /JNK активується також при нейрозапаленні, яке ініціюють нейродегенеративні процеси [60, 61]. Периферична ІР здатна ініціювати розвиток ІР головного мозку, однак такий стан може виникати автономно за умов різних нейродегенеративних патологій або депресії [62]. Хронічний стрес, що супроводжує депресивні розлади, а також пов'язане із ним нейрозапалення та дисбаланс у функції ГГАО значно впливають на експресію IR і функціонування сигнальних шляхів інсуліну [62, 63].

ІР головного мозку спричиняє прогресування синаптичної дисфункції та когнітивних порушень, що врешті-решт призводить до розвитку депресії [64]. Важливо зазначити, що інсулін відіграє позитивну роль у поліпшенні синаптичної пластичності та тривалому зниженні активності глутаматергічної нейротрансмісії, водночас підсилюючи функціональність холінергічних нейронів смугастого тіла [65]. При ІР мозку дефекти синаптичної пластичності обмежують процес тривалого потенціювання, що сприяє виникненню депресивних станів і супутніх поведінкових розладів у діабетичних мишей [65]. Окрім цього, інсулін стимулює нейрогенез у гіпокампі, активуючи кіназу глікогенсинтетази 3-бета (glycogen synthase kinase 3, GSK3 β) і Akt, що забезпечує захист від проявів депресії в мишей, що знаходились на HFD [66]. Сигнальний шлях GSK3 β /Akt також порушується при депресії та ЦД 2-го типу, зважаючи на недостатню активацію факторів, таких як лептин та інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor 1, IGF-1), які зазвичай підтримують його функціонування [67]. Таким чином, дисфункція нейрогенезу в зоні гіпокампа при ЦД 2-го типу сприяє розвитку депресивних станів та їхньому прогресуванню. ІР, що розвивається на тлі ЦД 2-го типу та депресії, може бути ключовим механістичним зв'язком між цими патологічними станами [52].

Інсулінзалежна сигналізація і нейротрансмісія — важливі аспекти функціонування ЦНС. Інсулін, що надходить з периферії, здатен подолати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), а також синтезуватись локально в мозку, взаємодіючи з ІР на нейронах і гліальних клітинах [6]. Інсулінзалежна сигналізація в мозку відіграє критичну роль у підтриманні життєздатності клітин, регуляції нейрозапалення, забезпеченні синаптичної пластичності та здійсненні процесів нейротрансмісії [6]. Порушення цього сигнального механізму в головному мозку здатні спричинити негативні зміни в дофамінергічній мезолімбічній системі винагород і впливати на гедоністичне сприйняття [53, 68]. Ці зміни можуть зумовлювати формування ангедонії та когнітивних дисфункцій навіть за відсутності психіатричних супутніх захворювань. Варто зазначити, що когнітивні порушення, як і симптоми ангедонії, є характерними для депресивних станів і виявляють стійкість до наявних методів психотропного лікування [15, 53].

IGF-1 разом з інсуліном здійснює важливий вплив на функціонування мозку і забезпечує широкий спектр фізіологічних процесів [69]. Попри структурну подібність і спроможність активувати спільні внутрішньоклітинні сигнальні каскади, зокрема шляхи PI3K/Akt і MAPK, спостерігається їх диференційований розподіл у тканинах мозку. Ця відмінність у локалізації може зумовлювати специфіку функціональних ролей IGF-1 та інсуліну у контексті нейрональної активності та регуляції емоційного стану [69].

Інсулінові рецептори розташовані в різних ділянках мозку, з найбільшою концентрацією в нюховій цибулині, корі головного мозку, гіпокампі, гіпоталамусі та мозочку — ділянках, тісно пов'язаних із процесами навчання, пам'яті та емоційної регуляції [70]. Водночас рецептори IGF-1 широко експресуються в мозку, однак характеризуються більшою щільністю в корі головного мозку, гіпокампі, таламусі із помірною експресією в нюховій цибулині, гіпоталамусі та мозочку [69]. Така чітка картина розподілу дозволяє припустити, що інсулін і IGF-1 можуть впливати на різні нейронні ланцюги та процеси, що стосуються депресії [13]. Наприклад, порушення сигналізації ІР у гіпокампі та префронтальній корі може негативно вплинути на синаптичну пластичність і дисбаланс нейромедіаторів. Такі зміни здатні призводити до когнітивних порушень та емоційних розладів, характерних для депресивних станів [13]. Аналогічно дисфункція сигналізації IGF-1 здатна впливати на нейрогенез і виживання нейронів, що також є критичними для регуляції настрою та когнітивної діяльності [71]. Зокрема, IGF-1 стимулює нейрогенез у гіпокампі, а знижений його рівень асоційований із депресивною поведінкою у модельних дослідженнях на тваринах [71]. Додатково слід зазначити, що IGF-1 взаємодіє із серотоніновими рецепторами, як-от рецептор 5-HT₃, що сприяє нейрогенезу та проявляє антидепресивні властивості через механізми, не пов'язані з класичними шляхами зворотного захоплення серотоніну [13]. Таким чином, враховуючи часткове взаємоперекриття функцій інсуліну і IGF-1 у мозкових структу-

рах поряд із їх специфічними ролями, дисфункція цих сигнальних каскадів при ІР може становити важливий компонент нейробиологічних механізмів розвитку депресії у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

6. Дисфункція ГГАО

Центральне регулювання реакції на стрес забезпечує гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова вісь, функціональні зміни якої пов'язані з такими станами/захворюваннями, як депресія і тривога [72]. Дисрегуляція ГГАО сприяє накопиченню вісцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу і дегідроепіандростерону) [8].

7. ХЗНІ

Останніми роками з'являється все більше досліджень, які висвітлюють складний взаємозв'язок між ХЗНІ, стресом і депресією. Центральне місце в цьому взаємозв'язку займає концепція ХЗНІ, яке є ключовим фактором у розвитку та загостренні психіатричних станів [73]. Вища активність окиснювального метаболізму і знижена ендогенна антиоксидантна здатність роблять ЦНС чутливою до ОС [74]. Прозапальні цитокіни посилюють індуковане окислативно-нітрозативним стресом старіння мозку у пацієнтів з депресією через зниження нейрогенезу та посилення нейродегенерації [75]. Окислативно-нітрозативний стрес порушує внутрішньоклітинні сигнальні системи, зокрема ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії, роз'єднуювальні білки та Akt [76, 77].

8. ОС і мітохондріальна дисфункція

ОС і мітохондріальна дисфункція є загальними клітинними порушеннями, характерними як для ЦД 2-го типу, так і для депресії [75]. ОС, викликаний гіперглікемією, а також дисфункція мітохондрій і стрес ендоплазматичного ретикулуму значно посилюють утворення активних форм кисню (АФК) [52]. ОС при ЦД 2-го типу відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та порушенні функціонування мікросудин головного мозку, що сприяє виникненню нейродегенеративних захворювань і депресії [78]. Мозок особливо вразливий до впливу ОС через його високу метаболічну активність, інтенсивне генерування АФК та низьку антиоксидантну здатність [79]. Хронічний стрес, що супроводжує депресію, також сприяє ОС та мітохондріальній дисфункції [80, 81]. Вплив депресії на ОС є одним із ключових факторів у розвитку структурних і функціональних змін у мозку, таких як зменшення розмірів гіпокампа та лобової кори, а також порушення механізмів синаптичної пластичності [80].

Структурні та функціональні зміни мозку при депресії дедалі частіше розглядаються в контексті гіпотези ОС, який супроводжує депресивні розлади [80]. ОС при афективних розладах, таких як депресія, може не лише впливати на ЦНС, а й поширюватися на периферію і зумовлювати пошкодження віддалених органів [82]. У пацієнтів із депресією відбувається активація проокси-

дантів та оксидантів, що викликає порушення проникності ГЕБ і провокує системні оксидативні ускладнення [50]. Схожі процеси спостерігаються при ЦД 2-го типу, за якого ОС є ключовим фактором, що призводить до пошкодження ГЕБ та розвитку депресивних нейропатологій [50]. Підвищений рівень ОС у мозку спричиняє виснаження 5-НТ, який має антиоксидантну дію. Це сприяє прогресуванню депресії та посиленню її симптомів через стимуляцію оксидативних механізмів [75]. Таким чином, дефіцит 5-НТ не тільки поглиблює депресивні прояви, але й підсилює негативний вплив ОС. У результаті виникає порочне коло: депресія запускає розвиток метаболічних порушень, таких як ЦД 2-го типу, і водночас такі порушення сприяють погіршенню депресивного стану [75].

9. Мікробіота і вісь кишечника — мозок

Мікробіота і вісь кишечника — мозок відіграють важливу роль у взаємозв'язку між ІР, регуляцією настрою та станом метаболічного здоров'я. Порушення гомеостазу кишкової мікробіоти підвищує ризик виникнення метаболічних розладів [83]. Метаболіти мікробіоти, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти, похідні триптофану та імуномодуючі сполуки, ймовірно, є ключовими учасниками цього процесу [84]. Діяльність молекул, що переважно функціонують у ЦНС, зазнає змін під впливом факторів, пов'язаних із мікробіотою, ожирінням і діабетом. Це може сприяти виникненню психічних розладів через порушення діяльності нейропептиду Y, нейротрофічного фактора головного мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) і γ -аміномасляної кислоти. Дисбаланс кишкової мікробіоти (дисбактеріоз) здатен впливати на взаємодію між імунною, метаболічною та нервовою системами, що сприяє розвитку ІР та метаболічного синдрому [84]. У пацієнтів із депресією дисбактеріоз може посилювати порушення метаболізму та ІР і свідчити про тісний зв'язок між станом кишечника, діабетом і психічним здоров'ям [85].

10. BDNF

BDNF належить до родини білків, відомих як нейротрофіни, які відіграють ключову роль у забезпеченні функціонування нейронів, їхньої цілісності та виживання [86]. Цей фактор синтезується як у ЦНС, так і в периферичних тканинах, причому найбільш значні рівні продукування BDNF спостерігаються в гіпоталамусі, гіпокампі та лімбічній системі. Основний механізм дії BDNF реалізується через активацію рецептора кінази В тропоміозину (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) та рецептора нейротрофіну p75 (p75 neurotrophin receptor, p75NTR) [87]. На периферичному рівні BDNF сприяє поліпшенню регуляції рівня глюкози та підвищенню чутливості до інсуліну, що пояснює часто вживаний термін «метабокін» у контексті впливу на метаболізм ліпідів і глюкози в крові. Завдяки своїй подвійній дії цей фактор відіграє захисну роль як у ЦНС, так і в запобіганні метаболічним порушенням [52, 88].

Дослідження на моделях мишей із ІР продемонстрували зниження рівнів BDNF [89]. Крім того, численні

клінічні дослідження вказують на зменшення концентрації BDNF у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу [90]. Проте окремі дослідження виявляють позитивну кореляцію між рівнями BDNF та ступенем ІР [91]. Водночас інші результати вказують на відсутність значущих відмінностей у рівнях BDNF у сироватці крові пацієнтів із ЦД 2-го типу [52]. Це свідчить про неоднозначність висновків щодо взаємозв'язку між рівнем BDNF та метаболічними порушеннями.

Продемонстровано, що депресія супроводжується змінами рівня BDNF в сироватці крові [92]. Хронічний стрес, пов'язаний із цим станом, знижує експресію BDNF, а дисфункція ГГАО, індукована депресією, порушує взаємодію BDNF із рецептором TrkB. Змінена функція BDNF та структурні порушення при депресії пригнічують нейрогенез — ключовий процес, який запобігає прогресуванню захворювання [93]. Доклінічні та клінічні дослідження підтверджують, що BDNF відіграє важливу роль у реалізації антидепресивного впливу, зокрема, дефіцит BDNF у випадку депресії посилює дефіцит моноамінів і сприяє появі стресових порушень у роботі транспортерів 5-НТ [52]. Таким чином, зниження рівня BDNF, характерне як для депресії, так і для ЦД 2-го типу, може бути спільною патофізіологічною ланкою.

BDNF також сприяє поліпшенню нейрогенезу, частково нейтралізує негативний вплив глюкокортикоїдів при депресії. Показано, що BDNF позитивно впливає на депресивну поведінку завдяки стимуляції нейрогенезу [93]. Проте психологічний стрес та активація глюкокортикоїдної системи пригнічують цей процес, а зниження експресії BDNF і нейрогенезу корелює із тяжкістю депресивних симптомів. Продемонстровано, що у щурів із ЦД 2-го типу помітно знижується нейрогенез через розвиток ІР мозку [94]. Антагоніст інкретину, такий як ліраглутид, демонструє деякий потенціал у поліпшенні нейрогенезу, запобігає розвитку нейродегенеративних розладів та депресії [52]. Тому пригнічення нейрогенезу, що спостерігається при ЦД 2-го типу та депресії, може бути прямим наслідком зменшення ефектів і, відповідно, рівня BDNF.

Доклінічні дослідження показали, що введення BDNF діабетичним мишам пов'язане з поліпшенням метаболізму глюкози [95] та ліпідів, а також зі зменшенням споживання їжі [3]. Крім того, витрати надлишкової енергії збільшилися у мишей db/db після введення BDNF [95]. Висунуто припущення, що BDNF впливає на патофізіологію ЦД 2-го типу шляхом модуляції секреції та дії інсуліну, греліну, нейромедіаторів, пептидів, лептину та прозапальних цитокінів, пов'язаних з енергетичним гомеостазом [96]. Результати кількох досліджень «випадок — контроль» продемонстрували вищий рівень BDNF у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами [97]. Перехресне дослідження, проведене серед жінок із вперше діагностованим ЦД 2-го типу, показало підвищений рівень BDNF порівняно з жінками з фізіологічною толерантністю до глюкози [91]. На противагу цим повідомленням, кілька клінічних досліджень продемонстрували нижчий

рівень BDNF у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з контролем [90]. Отже, клінічні звіти свідчать про роль BDNF при ЦД 2-го типу, однак отримані результати є суперечливими.

На функціональний стан ЦНС у пацієнтів із ЦД та депресивними розладами може впливати широкий спектр порушень, зокрема надмірна активація ГГАО, зниження рівня моноамінових нейротрансмітерів та дисфункціональність BDNF [98]. Запропоновано кілька механізмів, за допомогою яких BDNF впливає на депресію при ЦД 2-го типу. Оскільки форми BDNF мають протилежні ефекти на виживання клітин, була запропонована модель 'yin and yang' дії нейротрофіну. Активация рецептора нейротрофінів p75 гіпокампа (p75 Neurotrophin Receptor, p75(NTR)) за участю JNK-регулятора апоптозу BAX (apoptosis regulator BAX) призводить до апоптозу нейронів, тоді як шлях TrkB-ERK-cAMP-білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент (cAMP response element-binding protein, CREB), опосередковує виживання клітин і відіграє важливу роль в антидепресивних ефектах [99]. Крім того, в дослідженнях на тваринах було виявлено, що TrkB, p-ERK і p-CREB пригнічуються в діабетичному гіпокампі [99]. Дослідженнями на діабетичних щурах встановлено вищу експресію регулятора апоптозу Bcl2 (apoptosis regulator, Bcl2) у тварин, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Ці результати підкреслили, що активований BDNF-опосередкований шлях виживання сприяє пластичності гіпокампа і, таким чином, пом'якшує депресивну поведінку. Припускають, що індуковане діабетом нейрозапалення знижує рівень BDNF, що сприяє пошкодженню нейронів і, як наслідок, розвитку депресивної поведінки [4].

11. Зміна синаптичної пластичності, депресія і цукровий діабет

Одним із наслідків ІР є зміни у функціонуванні нейронів, які виникають через порушення енергетичного метаболізму або втрату регуляторного впливу інсуліну на функцію нейронів. HFD та експериментальний діабет разом із ІР спричиняють атрофію нейронів у кортикальних і лімбічних структурах, що асоціюється зі зниженням синаптичної пластичності [64]. Крім того, BDNF відіграє ключову роль у регуляції енергетичного метаболізму та клітинного дихання, а також забезпечує контроль над харчовою поведінкою та підтримкою маси тіла [100].

Сигнальні шляхи, залучені до процесів метаболізму, енергетичного обміну і систем стресу-депресії (зокрема, фактори росту), формують складну мережу взаємодій. Використання HFD призводить до розвитку ІР у кортикальних і лімбічних структурах головного мозку, що проявляється зниженням активності Akt, кінази рибосомного білка S6 (ribosomal protein S6 kinase, S6K), GSK3β і мішені рапаміцину у ссавців (mechanistic target of rapamycin, mTOR) комплексу 1 (rapamycin complex 1, mTORC1), при цьому активність АМФ-активованої протеїнкінази (AMP-activated protein kinase, AMPK)

зростає [100]. Ці сигнальні шляхи також беруть участь у функціонуванні факторів росту, їхня робота може змінюватись внаслідок порушень дієтичного режиму та стресу, що сприяє зниженню рівня BDNF. У свою чергу, AMPK регулюють енергетичний обмін, а також є тригером сигналізації mTORC1 та синтезу синаптичних білків. Результати низки досліджень свідчать, що ІР і дисфункція зазначених сигнальних шляхів можуть сприяти розвитку психічних порушень [64, 101].

12. Автофагія

Автофагія є ключовим клітинним механізмом, необхідним для утилізації цитоплазматичних компонентів та пошкоджених органел, який активується у відповідь на клітинний стрес, ОС і ХЗНІ при ЦД 2-го типу [102]. Реактивні форми азоту та АФК сприяють стимуляції автофагії, що впливає на регуляцію функції β-клітин підшлункової залози [103]. Однак порушення автофагії, спричинені ожирінням і старінням, можуть призводити до виснаження цих клітин і розвитку ЦД 2-го типу [104]. На тлі цього активатори автофагії можуть виявитися корисними для лікування ЦД 2-го типу, оскільки вони зменшують накопичення амілоїду в острівцях Лангерганса та перевантаження β-клітин ліпідами [104]. Автофагія також порушується при депресії. Згідно з дослідженням «випадок — контроль», у якому взяли участь 77 пацієнтів із депресією та 24 здорових особи, встановлено знижений рівень біомаркерів автофагії (microtubule-associated protein 1 light chain 3B, MAP1LC3B) та білка паркіну (Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PRKN) в мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів із депресією [105]. При депресивних розладах спостерігається суттєва взаємодія між автофагією та нейрозапаленням: автофагія регулює надмірну активацію та експресію прозапальних сигнальних шляхів, зокрема NOD-like receptor pyrin 3 (NLRP3)-інфламасоми [105]. Порушення процесів автофагії за цих умов сприяє експресії NLRP3-інфламасоми, що посилює нейрозапалення [106]. Збільшена активація NLRP3-інфламасоми та інтерлейкіну-1β корелює із тяжкістю депресивних симптомів [85]. При ЦД 2-го типу гіперглікемія також стимулює активацію NLRP3-інфламасоми, що спричиняє дисфункцію ендотелію та посилює нейрозапалення [107]. Таким чином, порушення процесів автофагії та активація NLRP3-інфламасоми за цих умов сприяють нейрозапаленню і можуть бути пов'язані з нейропатологією депресії. Водночас дефектна автофагія й активація прозапальних сигнальних шляхів при депресії можуть сприяти розвитку ЦД 2-го типу [52]. Загалом ці два стани мають спільні патогенетичні механізми, включаючи периферичну ІР, ІР клітин головного мозку, ОС, мітохондріальну дисфункцію, дисфункцію автофагії та активацію прозапальних сигнальних шляхів.

Висновки

Депресія — це складний розлад настрою, що значно підвищує ризик розвитку ІР та ЦД 2-го типу. Водночас ЦД 2-го типу може сприяти поглибленню депресивних

станів [108]. У цьому процесі ключовими патофізіологічними факторами виступають гіперглікемія та ДЛП, які поглиблюють запальні реакції і спричиняють зниження рівня 5-НТ у мозку, що може зумовлювати розвиток депресії. Крім того, порушення сигналізації інсуліну при ЦД 2-го типу провокує активацію лептину, що негативно впливає на функціональність серотонінових шляхів у ЦНС. Отже, депресія, асоційована з ЦД 2-го типу, ймовірно, пов'язана з дисрегуляцією нейромедіаторної системи головного мозку. Слід також зазначити, що депресивні стани тісно корелюють із появою гіперглікемії та незадовільною ефективністю контролю рівня глікемії [22]. Психологічний стрес у сукупності з депресією сприяє розвитку ЦД 2-го типу через порушення функцій ВНС, вегетативну дисфункцію та ХЗНІ, що призводить до ІР. Враховуючи ці механізми, мозкова ІР, властива обом патологічним станам — ЦД 2-го типу і депресії, може бути ключовим патогенетичним механізмом їх взаємозв'язку. Синергетична взаємодія між цими станами зумовлена спільними чинниками, зокрема ІР клітин головного мозку, ОС, мітохондріальною дисфункцією, порушеннями автофагії та активацією прозапальних сигнальних шляхів [13].

Водночас у контексті новітніх досліджень варто звернути увагу на роботу I. Steens et al. (2025), проведenu в рамках Маастрихтського дослідження (The Maastricht Study), що включало аналіз результатів обстежень 6091 учасника. У результаті дослідження було встановлено, що взаємозв'язок між ЦД 2-го типу та підвищеним ризиком розвитку депресивних симптомів частково пояснюється підвищеним рівнем біомаркерів мікросудинної дисфункції, нейродегенерації, кінцевих продуктів глікування та артеріальної жорсткості. Проте значний вплив процесів ХЗНІ виявлений не був [109].

З огляду на складність описаних патогенетичних механізмів подальше їх вивчення потребує використання експериментальних або механістичних підходів, які забезпечуватимуть більш точне відображення динамічних біологічних процесів порівняно з даними спостережень.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

Внесок авторів. Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Чемерис О.М. — концепція, написання тексту, редагування; Паньків В.І. — аналіз літератури, редагування; Сергієнко В.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Beverly EA, Gonzalez JS. *The interconnected complexity of diabetes and depression. Diabetes Spectr.* 2025 Feb 14;38(1):23-31. doi: 10.2337/dsi24-0014.
3. Xu H, Chen Q. *The bidirectional influence between type 2 diabetes mellitus and the state of depression and anxiety. J Affect Disord.* 2025 Oct 1;386:119467. doi: 10.1016/j.jad.2025.119467.
4. Parveen R, Kapur P, Kohli S, Agarwal NB. *Attenuated brain derived neurotrophic factor and depression in type 2 diabetes mellitus patients: A case-control study. Clin Epidemiol Glob Health.* 2022;15:101016. doi: 10.1016/j.cegh.2022.101016.
5. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. *Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. Physiol Rep.* 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phys2.14607.
6. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. *Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol.* 2018 Mar;14(3):168-181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
7. van Gils V, Rizzo M, Côté J, Viechtbauer W, Fanelli G, Salas-Salvado J, et al. *The association of glucose metabolism measures and diabetes status with Alzheimer's disease biomarkers of amyloid and tau: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev.* 2024 Apr;159:105604. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105604.
8. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. Endokrynologia.* 2023 Dec;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
9. Wimberley T, Horsdal HT, Brikell I, Laursen TM, Astrup A, Fanelli G, et al. *Temporally ordered associations between type 2 diabetes and brain disorders — A Danish register-based cohort study. BMC Psychiatry.* 2022 Aug 26;22(1):573. doi: 10.1186/s12888-022-04163-z.
10. Possidente C, Fanelli G, Serretti A, Fabbri C. *Clinical insights into the cross-link between mood disorders and type 2 diabetes: A review of longitudinal studies and Mendelian randomisation analyses. Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Sep;152:105298. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105298.
11. Meshkat S, Liu Y, Jung H, Tassone VK, Pang H, Janssen-Aguilar R, et al. *Temporal associations of BMI and glucose parameters with depressive symptoms among US adults. Psychiatry Res.* 2024 Feb;332:115709. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115709.
12. Nong Y, Wu G, Lu J, Wei X, Yu D. *The mediating role of obesity in the development of depression in individuals with diabetes: A population-based study from NHANES 2005-2014. J Affect Disord.* 2024 Apr 15;351:977-982. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.036.
13. Fanelli G, Raschi E, Hafez G, Matura S, Schiweck C, Poluzzi E, et al. *The interface of depression and diabetes: treatment considerations. Transl Psychiatry.* 2025 Jan 24;15(1):22. doi: 10.1038/s41398-025-03234-5.
14. Messina R, Iommi M, Rucci P, Reno C, Fantini MP, Lunghi C, et al. *Is it time to consider depression as a major complication of type 2 diabetes? Evidence from a large population-based cohort study. Acta Diabetol.* 2022 Jan;59(1):95-104. doi: 10.1007/s00592-021-01791-x.

15. Fanelli G, Serretti A. Depression, antidepressants, and insulin resistance: which link? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jul;60:4-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.04.011.
16. Mangoulia P, Milionis C, Vlachou E, Ilias I. The interrelationship between diabetes mellitus and emotional well-being: current concepts and future prospects. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jul 22;12(14):1457. doi: 10.3390/healthcare12141457.
17. Gonzalez Heredia T, González-Ramírez LP, Hernández-Corona DM, Maciel-Hernández EA. Anxious depression in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with medication adherence and glycemic control. *Glob Public Health*. 2021 Mar;16(3):460-468. doi: 10.1080/17441692.2020.1810735.
18. Prigge R, Wild SH, Jackson CA. Depression, diabetes, comorbid depression and diabetes and risk of all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Diabetologia*. 2022 Sep;65(9):1450-1460. doi: 10.1007/s00125-022-05723-4.
19. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Vasiuk VL, Nykytiuk LA, Yuzvenko VS, Mikulets LV. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *Mіжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(5):394-399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
20. Sendekie AK, Limenh LW, Bizuneh GK, Kasahun AE, Wondm SA, Tamene FB, et al. Psychological distress and its impact on glycemic control in patients with diabetes, Northwest Ethiopia. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Mar 26;12:1488023. doi: 10.3389/fmed.2025.1488023.
21. Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R. The nexus between diabetes and depression: A narrative review. *Cureus*. 2022 Jun 2;14(6):e25611. doi: 10.7759/cureus.25611.
22. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
23. Li S, Yang D, Zhou X, Chen L, Liu L, Lin R, et al. Neurological and metabolic related pathophysiologies and treatment of comorbid diabetes with depression. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Apr;30(4):e14497. doi: 10.1111/cns.14497.
24. Carreira-Míguez M, Navarro-Jiménez E, Clemente-Suárez VJ. Behavioral patterns of depression patients and control population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 2;19(15):9506. doi: 10.3390/ijerph19159506.
25. Sandri E, Sguanci M, Cantín Larumbe E, Cerdá Olmedo G, Werner LU, et al. Plant-based diets versus the Mediterranean dietary pattern and their socio-demographic determinants in the Spanish population: influence on health and lifestyle habits. *Nutrients*. 2024 Apr 25;16(9):1278. doi: 10.3390/nu16091278.
26. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodríguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2023. 939-966 pp. doi: 10.1007/978-3-03125519-9_57.
27. Oracz AJ, Zwierz M, Naumowicz M, Suprunowicz M, Waszkiewicz N. Relationship between obesity and depression considering the inflammatory theory. *Int J Mol Sci*. 2025 May 22;26(11):4966. doi: 10.3390/ijms26114966.
28. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, Azzopachi J, Berne C, Bilous RW, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus/Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). *Diabetes und Stoffwechsel*. 2000 Mar 20;9(2):104-136.
29. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Jul 10;11:333-343. doi: 10.2147/DMSO.S106797.
30. García-Pérez-de-Sevilla G, Sánchez-Pinto B. Physical inactivity and chronic disease. *Nutr Today*. 2022;57:252. doi: 10.1097/NT.0000000000000556.
31. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbaato E, Morisco C. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Apr;14(2):256-270. doi: 10.1007/s12265-020-10057-w.
32. Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990-2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 Apr 1;266:288-304. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.141.
33. Hsieh PH, Huang JY, Nfor ON, Lung CC, Ho CC, Liaw YP. Association of type 2 diabetes with liver cirrhosis: a nationwide cohort study. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(46):81321-81328. doi: 10.18632/oncotarget.18466.
34. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 May-Jun;61(1):68-75. doi: 10.1016/j.pcad.2018.02.001.
35. Khudhur ZO, Smail SW, Awla HK, Ahmed GB, Khdhir YO, Amin K, et al. The effects of heavy smoking on oxidative stress, inflammatory biomarkers, vascular dysfunction, and hematological indices. *Sci Rep*. 2025 May 25;15(1):18251. doi: 10.1038/s41598-025-03075-8.
36. Platona RI, Căiță GA, Voiță-Mekeres F, Peia AO, Enătescu RV. The impact of psychiatric comorbidities associated with depression: A literature review. *Med Pharm Rep*. 2024 Apr;97(2):143-148. doi: 10.15386/mpr-2700.
37. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Peumal SR. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. *Healthcare (Basel)*. 2019 Mar 5;7(1):37. doi: 10.3390/healthcare7010037.
38. Saner NJ, Bishop DJ, Bartlett JD. Is exercise a viable therapeutic intervention to mitigate mitochondrial dysfunction and insulin resistance induced by sleep loss? *Sleep Med Rev*. 2018 Feb;37:60-68. doi: 10.1016/j.smrv.2017.01.001.
39. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinologii*. 2024 Mar 14;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
40. Brailean A, Curtis J, Davis K, Dregan A, Hotopf M. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. *Psychol Med*. 2020 May;50(7):1129-1138. doi: 10.1017/S0033291719001004.
41. Hur MH, Lee MK, Seong K, Hong JH. Deterioration of sleep quality according to glycemic status. *Diabetes Metab J*. 2020 Oct;44(5):679-686. doi: 10.4093/dmj.2019.0125.
42. Fanelli G, Mota NR, Salas-Salvadó J, Bulló M, Fernandez-Aranda F, Camacho-Barcia L, et al. The link between cognition and somatic conditions related to insulin resistance in the UK Biobank study cohort: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Dec;143:104927. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104927.
43. Kamran M, Bibi F, Ur Rehman A, Morris DW. Major depressive disorder: existing hypotheses about pathophysiological mechanisms and new genetic findings. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 6;13(4):646. doi: 10.3390/genes13040646.

44. Wimberley T, Brikell I, Astrup A, Larsen JT, Petersen LV, Albiñana C, et al. Shared familial risk for type 2 diabetes mellitus and psychiatric disorders: A nationwide multigenerational genetics study. *Psychol Med*. 2024 Aug;54(11):2976-2985. doi: 10.1017/S0033291724001053.
45. Liu Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. The role of insulin signaling in hippocampal-related diseases: A focus on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 20;23(22):14417. doi: 10.3390/ijms232214417.
46. Nourbakhsh K, Yadav S. Kinase signaling in dendritic development and disease. *Front Cell Neurosci*. 2021 Feb 10;15:624648. doi: 10.3389/fncel.2021.624648.
47. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022;6:11. doi: 10.20517/2574.1209.2021.83.
48. Yarbeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Brain insulin signaling and cognition: possible links. *EXCLI J*. 2023 Feb 13;22:237-249. doi: 10.17179/excli2023-5841.
49. Kleinridders A, Pothos EN. Impact of brain insulin signaling on dopamine function, food intake, reward, and emotional behavior. *Curr Nutr Rep*. 2019 Jun;8(2):83-91. doi: 10.1007/s13668-019-0276-z.
50. Alrouji M, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, Jabir MS, et al. NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis and risk of Parkinson's disease in type 2 diabetes mellitus: A narrative review and new perspective. *J Cell Mol Med*. 2023 Jul;27(13):1775-1789. doi: 10.1111/jcmm.17784.
51. Alagiakrishnan K, Halverson T. Role of peripheral and central insulin resistance in neuropsychiatric disorders. *J Clin Med*. 2024 Nov 3;13(21):6607. doi: 10.3390/jcm13216607.
52. Khawagi WY, Al-Kuraishy HM, Hussein NR, Al-Gareeb AI, Atef E, Elhussieny O, et al. Depression and type 2 diabetes: A causal relationship and mechanistic pathway. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26(8):3031-3044. doi: 10.1111/dom.15630.
53. Gruber J, Hanssen R, Qubad M, Bouzouina A, Schack V, Sochor H, et al. Impact of insulin and insulin resistance on brain dopamine signalling and reward processing — An underexplored mechanism in the pathophysiology of depression? *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Jun;149:105179. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105179.
54. Zou XH, Sun LH, Yang W, Li BJ, Cui RJ. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression. *Cell Prolif*. 2020 May;53(5):e12806. doi: 10.1111/cpr.12806.
55. Song M, Bai Y, Song F. High-fat diet and neuroinflammation: The role of mitochondria. *Pharmacol Res*. 2025 Feb;212:107615. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107615.
56. Woo YS, Lim HK, Wang SM, Bahk WM. Clinical evidence of antidepressant effects of insulin and anti-hyperglycemic agents and implications for the pathophysiology of depression — A literature review. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 22;21(18):6969. doi: 10.3390/ijms21186969.
57. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2022;18(5):63-75. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
58. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alsayegh AA, Hakami ZH, Khamjan NA, Saad HM, et al. A potential link between visceral obesity and risk of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2023 Mar;48(3):745-766. doi: 10.1007/s11064-022-03817-4.
59. Lemche E, Killick R, Mitchell J, Caton PW, Choudhary P, Howard JK. Molecular mechanisms linking type 2 diabetes mellitus and late-onset Alzheimer's disease: A systematic review and qualitative meta-analysis. *Neurobiol Dis*. 2024 Jun 15;196:106485. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106485.
60. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.
61. Huang S, Lu Y, Fang W, Huang Y, Li Q, Xu Z. Neurodegenerative diseases and neuroinflammation-induced apoptosis. *Open Life Sci*. 2025 Feb 25;20(1):20221051. doi: 10.1515/biol-2022-1051.
62. Hamer JA, Testani D, Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. *Exp Neurol*. 2019 May;315:1-8. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.01.016.
63. Leonard BE, Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2020 Feb;32(1):1-9. doi: 10.1017/neu.2019.17.
64. Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 10;26(2):542. doi: 10.3390/ijms26020542.
65. Stouffer MA, Woods CA, Patel JC, Lee CR, Witkovsky P, Bao L, et al. Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nat Commun*. 2015 Oct 27;6:8543. doi: 10.1038/ncomms9543.
66. He Y, Sun M, Qu M, Lu Y, Yang H, Wang R, et al. Brain insulin signaling pathway regulation of hippocampal neuroplasticity in neurocognitive disorders: mechanisms and therapeutic implications. *J Integr Neurosci*. 2025 Aug 25;24(8):39446. doi: 10.31083/JIN39446.
67. Bala R, Handley D, Gillett A, Green H, Bowden J, Wood A, et al. Evidence of bidirectional relationship between type 2 diabetes and depression: A Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry*. 2025 Jul 1. doi: 10.1038/s41380-025-03083-0.
68. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022 Oct 20;56(4):284-294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
69. Khan MZ, Zugaza JL, Torres Aleman I. The signaling landscape of insulin-like growth factor 1. *J Biol Chem*. 2025 Jan;301(1):108047. doi: 10.1016/j.jbc.2024.108047.
70. Dakic T, Jevdjovic T, Lakic I, Ruzicic A, Jasnic N, Djurasevic S, et al. The expression of insulin in the central nervous system: what have we learned so far? *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 1;24(7):6586. doi: 10.3390/ijms24076586.
71. Zegarra-Valdivia J, Arana-Nomera H, Perez-Fernandez L, Del Rocio Casimiro M, Gallegos-Manayay V, Del Rosario Oliva-Piscaya M, et al. Insulin-like growth factor 1 impact on Alzheimer's disease: role in inflammation, stress, and cognition. *Curr Issues Mol Biol*. 2025 Mar 27;47(4):233. doi: 10.3390/cimb47040233.
72. Maguire DG, Ruddock MW, Milanak ME, Moore T, Cobice D, Armour C. Sleep, a governor of morbidity in PTSD: A systematic review of biological markers in PTSD-related sleep disturbances. *Nat Sci Sleep*. 2020 Jul 31;12:545-62. doi: 10.2147/NSS.S260734.
73. Mehdi S, Wani SUD, Krishna KL, Kinattungal N, Roohi TF. A review on linking stress, depression, and insulin resistance via

- low-grade chronic inflammation. *Biochem Biophys Rep.* 2023 Nov 1;36:101571. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101571.
74. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R, Berk M, Khandaker GM, De Picker L, et al. Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Dec 18;48:101166. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101166.
75. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel).* 2023 Feb 13;12(2):470. doi: 10.3390/antiox12020470.
76. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
77. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B1/benfortiamine. *International Neurological Journal (Ukraine).* 2025;21(1):96-107. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.
78. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Aug 12;45(8):6651-6666. doi: 10.3390/cimb45080420.
79. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: mechanisms and implications. *Acta Pharm Sin B.* 2025 Jan;15(1):15-34. doi: 10.1016/j.apsb.2024.10.004.
80. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today.* 2020 Jul;25(7):1270-1276. doi: 10.1016/j.drudis.2020.05.001.
81. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul.* 2021 Dec 7;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
82. Byrne JF, Healy C, Mongan D, Susai SR, Zammit S, Föcking M, et al. Transdiagnostic inflammatory subgroups among psychiatric disorders and their relevance to role functioning: a nested case-control study of the ALSPAC cohort. *Transl Psychiatry.* 2022 Sep 9;12(1):377. doi: 10.1038/s41398-022-02142-2.
83. Borgiani G, Possidente C, Fabbri C, Oliva V, Bloemendaal M, Arias Vasquez A, et al. The bidirectional interaction between antidepressants and the gut microbiota: Are there implications for treatment response? *Int Clin Psychopharmacol.* 2025 Jan 1;40(1):3-26. doi: 10.1097/YIC.0000000000000533.
84. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
85. Fanelli G, Franke B, De Witte W, Ruisch IH, Haavik J, van Gils V, et al. Insulinopathies of the brain? Genetic overlap between somatic insulin-related and neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2022 Feb 14;12(1):59. doi: 10.1038/s41398-022-01817-0.
86. Li Y, Li F, Qin D, Chen H, Wang J, Wang J, et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci.* 2022 Sep 8;14:986443. doi: 10.3389/fnagi.2022.986443.
87. Alqahtani SM, Al-Kuraishy HM, Al Gareeb AI, Albuhadily AK, Alexiou A, Papadakis M, et al. Unlocking Alzheimer's disease: the role of BDNF signaling in neuropathology and treatment. *Neuromolecular Med.* 2025 May 17;27(1):36. doi: 10.1007/s12017-025-08857-x.
88. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mіжнародний ендокринологічний журнал.* 2022;18(1):57-69. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
89. Fukuchi M, Saito R, Maki S, Hagiwara N, Nakajima E, Mitazaki S, et al. Visualization of activity-regulated BDNF expression in the living mouse brain using non-invasive near-infrared bioluminescence imaging. *Mol Brain.* 2020;13:122. doi: 10.1186/s13041-020-00665-7.
90. He WL, Chang FX, Wang T, Sun BX, Chen RR, Zhao LP. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in type 2 diabetes mellitus patients and its association with cognitive impairment: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Apr 22;19(4):e0297785. doi: 10.1371/journal.pone.0297785.
91. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 28;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
92. Huded CB, Yedve S, Bagewadi HG, Satyanarayan N, Melkundi RS, Gogi PV, et al. Estimation of the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Interleukin-1 β and their correlation with clinical severity in depression patients: A case-control study. *Cureus.* 2025 Aug 2;17(8):e89261. doi: 10.7759/cureus.89261.
93. Numakawa T, Kajihara R. An Interaction between brain-derived neurotrophic factor and stress-related glucocorticoids in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 27;25(3):1596. doi: 10.3390/ijms25031596.
94. Garcia-Serrano AM, Duarte JMN. Brain metabolism alterations in type 2 diabetes: what did we learn from diet-induced diabetes models? *Front Neurosci.* 2020 Mar 20;14:229. doi: 10.3389/fnins.2020.00229.
95. Tanase DM, Valasciuc E, Gosav EM, Floria M, Buliga-Finis ON, Ouatu A, et al. Enhancing retinal resilience: The neuroprotective promise of BDNF in diabetic retinopathy. *Life.* 2025;15(2):263. doi: 10.3390/life15020263.
96. Harvey T, Rios M. The Role of BDNF and TrkB in the central control of energy and glucose balance: An update. *Biomolecules.* 2024 Mar 31;14(4):424. doi: 10.3390/biom14040424.
97. Davarpanah M, Shokri-Mashhadi N, Ziaei R, Saneei P. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. *Sci Rep.* 2021 Jul 2;11(1):13773. doi: 10.1038/s41598-021-93271-z.
98. Lu Y, An T, Tian H, Gao X, Wang F, Wang S, et al. Depression with comorbid diabetes: what evidence exists for treatments using traditional Chinese medicine and natural products? *Front Pharmacol.* 2021 Jan 25;11:596362. doi: 10.3389/fphar.2020.596362.
99. Lei M, Liu Q, Nie J, Huang R, Mei Y, Pan D, et al. Impact and mechanisms of action of BDNF on neurological disorders, cancer, and cardiovascular diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Dec;30(12):e70138. doi: 10.1111/cns.70138.
100. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016 Mar;22(3):238-49. doi: 10.1038/nm.4050.
101. Hees JT, Harbauer AB. Metabolic regulation of mitochondrial protein biogenesis from a neuronal perspective. *Biomolecules.* 2022 Oct 29;12(11):1595. doi: 10.3390/biom12111595.
102. Al-Kuraishy HM, Jabir MS, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE, Klionsky DJ. The beneficial role of autophagy in multiple sclerosis: Yes or No? *Autophagy.* 2024 Feb;20(2):259-274. doi: 10.1080/15548627.2023.2259281.

103. Ali NH, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alnaaim SA, Alexiou A, Papadakis M, et al. Autophagy and autophagy signaling in Epilepsy: possible role of autophagy activator. *Mol Med.* 2023 Oct 25;29(1):142. doi: 10.1186/s10020-023-00742-2.
104. Obradovic M, Zafirovic S, Gluvic Z, Radovanovic J, Ise-novic ER. Autophagy and diabetes. *Explor Med.* 2023;4:576-588. doi: 10.37349/emed.2023.00162.
105. Tang M, Liu T, Jiang P, Dang R. The interaction between autophagy and neuroinflammation in major depressive disorder: From pathophysiology to therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2021 Jun;168:105586. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105586.
106. Alrouji M, Al-Kuraishy HM, Al-Buhadily AK, Al-Ga-reeb AI, Elekhrawy E, Batiha GE. DPP-4 inhibitors and type 2 diabetes mellitus in Parkinson's disease: A mutual relationship. *Pharmacol Rep.* 2023 Aug;75(4):923-936. doi: 10.1007/s43440-023-00500-5.
107. Gora IM, Ciechanowska A, Ladyzynski P. NLRP3 inflam-masome at the interface of inflammation, endothelial dysfunction, and type 2 diabetes. *Cells.* 2021 Feb 3;10(2):314. doi: 10.3390/cells10020314.
108. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major de-pressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Feb 9;9(1):30. doi: 10.1038/s41392-024-01738-y.
109. Steens ILM, Schram MT, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Koster A, Bosma H, et al. Type 2 diabetes and depression via microvas-cular dysfunction, neurodegeneration, inflammation, advanced glyca-tion end products (AGEs), arterial stiffness. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Sep;27(9):4847-4858. doi: 10.1111/dom.16527.

Отримано/Received 05.08.2025

Рецензовано/Revised 12.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 02.10.2025

Information about authors

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>
 Orest Chemerys, MD, PhD, DSc, Professor, Rector, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-8550-6980>
 Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department for the Prevention and Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>
 Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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 article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment" of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Authors' contribution. A.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; O.M. Chemerys — concept, writing the text, editing; V.I. Pankiv — literature analysis, editing; V.A. Serhiy-enko — literature analysis, text writing, editing.

A.A. Serhiyenko¹, O.M. Chemerys¹, V.I. Pankiv², V.A. Serhiyenko¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Insulin resistance, depression, and type 2 diabetes

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and depression are significant global health problems. In particular, approximately 26–30 % of people with diabetes suffer from depression of varying severity, and T2DM doubles the risk of developing depression. The latter can be caused by behavioral factors, including unbalanced eating habits, obesity, physical inactivity, social instability, substance abuse, and sleep disturbances. Insulin resistance (IR), one of the leading signs of T2DM, has different forms specific to certain tissues. In particular, peripheral IR is manifested by reduced glucose uptake by skeletal muscles and adipose tissue due to defects in insulin receptor function and signaling pathways. IR of brain cells is associated with changes in insulin signaling in neurons and glial cells, with neurodegenerative processes, which links it to both cognitive decline and mood disorders. There are several hypotheses regarding common risk factors, such as the psychological impact of managing a chronic disease, potentially shared genetic predisposition, or pathophysiological disorders. The latter include dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, activation of chronic low-grade inflammation, changes in the autonomic nervous system, dysfunction of the sympathoadrenal system, dysregulation of insulin signaling and neurotransmission, activation of oxidative

stress processes and mitochondrial dysfunction, disturbance of intestinal microbiota homeostasis and dysfunction of the gut-brain axis, dysfunction of brain-derived neurotrophic factor, changes in synaptic plasticity of neurons, and disruption of autophagy. At the same time, it is reported that the relationship between T2DM and an increased risk of developing depressive symptoms is partly explained by increased levels of biomarkers of microvascular dysfunction, neurodegeneration, advanced glycation end products, and arterial stiffness. However, a significant impact of chronic low-grade inflammation processes has not been identified. The review aimed to examine the current state of research on the relationship between IR, depression, and T2DM, and to identify new trends and directions for future research. The search was conducted in Scopus, ScienceDirect (from Elsevier), and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were "insulin resistance", "depression", "type 2 diabetes", and "brain-derived neurotrophic factor". A manual search for the bibliography of publications was used to identify research results that could not be found during the online search.

Keywords: insulin resistance; depression; type 2 diabetes mellitus; brain-derived neurotrophic factor; literature review

УДК 616.857-008.6-036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1211>

Боженко М.І.

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

Роль триптанів у сучасних підходах до abortивного лікування мігрені

Резюме. Ще кілька десятиліть тому можливості фармакологічного лікування мігрені були вкрай обмеженими, що знижувало ефективність контролю симптомів у більшості пацієнтів. Проте останні роки ознаменувалися суттєвим прогресом у розумінні патофізіології мігрені та розвитку нових терапевтичних підходів. Враховуючи появу нових препаратів, багаторічне накопичення досвіду використання інших препаратів, важливо зрозуміти, яке місце займають триптани в сучасному abortивному лікуванні мігрені.

Мета статті: проаналізувати роль триптанів у сучасному abortивному лікуванні мігрені. Ця стаття підготовлена у форматі нарративного огляду. Пошук літератури проводився у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science. До аналізу були включені статті, опубліковані в період з 2015 до 2025 року. Перевага надавалася клінічним настановам, систематичним оглядам, метааналізам, рандомізованим контрольованим дослідженням та великим обсерваційним роботам. **Огляд літератури та обговорення.** Одним з ключових кроків у лікуванні мігрені, який є необхідним для кожного пацієнта — підбір якісного abortивного лікування. Виділяють 2 основних підходи до abortивного лікування мігрені — стратифікований підхід та поетапний підхід. В умовах спеціалізованої допомоги доцільніше застосовувати стратифікований підхід, при якому вибір терапії залежить від тяжкості нападу та індивідуальних потреб і особливостей пацієнта. На сьогодні порівняння між препаратами для abortивного лікування мігрені значною мірою базується на систематичних оглядах та мережесих метааналізах. Під час аналізу таких робіт бачимо, що є багато активних препаратів, які демонструють свою ефективність порівняно з плацебо для досягнення знеболювання через 2 години. Найефективнішими серед них є триптани. При цьому найвищу ефективність серед триптанів продемонстрував елетриптан. Нові препарати, як-от ласмідитан, рімегепант і уброгепант, демонструють нижчу ефективність порівняно з триптанами. Але при цьому у пацієнтів, які недостатньо реагують на триптани, вони можуть бути ефективними. Проте слід враховувати також побічні ефекти і профіль безпеки препаратів. Тут гепанти і НПЗП мають перевагу над триптанами і дитанами. Для досягнення оптимального ефекту від прийому триптанів і мінімізації побічних ефектів важливо дотримуватися правил їх прийому. Також потрібно враховувати ціну препаратів та її співвідношення з ефективністю. Є суттєва різниця в ціні між новими препаратами та триптанами в європейських країнах та в США. **Висновки.** Останніми роками з'явилися нові препарати для abortивного лікування мігрені, що розширює можливості більш персоналізованого підходу до лікування. Триптани залишаються найефективнішими ліками для зняття та полегшення нападів мігрені. Водночас гепанти стають новою можливістю для пацієнтів, які не реагують на триптани або погано толерують їх побічні ефекти. При персоналізованому підході до вибору abortивної терапії також слід враховувати значно нижчу ціну триптанів порівняно з новими препаратами.

Ключові слова: мігрень; лікування; триптани; біль

Вступ

Мігрень — це хронічне неврологічне захворювання, що характеризується нападами інтенсивного, часто пульсуючого та одностороннього головного болю, що посилюється внаслідок фізичної активності і супроводжується фотофобією, фонофобією, нудотою, блюванням [1]. Вона належить до первинних головних болів, тобто є повноцінним захворюванням, а не симптомом іншої патології. Напади мігрені виникають внаслідок поєднання генетичної схильності та внутрішніх і/або зовнішніх тригерів [2].

Мігрень посідає третє місце серед найпоширеніших захворювань у світі, охоплюючи 14,7 % населення (зустрічається приблизно в 1 з 7 осіб). Вона є провідною причиною інвалідизації серед людей віком до 50 років, особливо серед жінок. Зазвичай напади головного болю вперше виникають у молодому віці (18–50 років). Це призводить до значних фінансових витрат унаслідок ураження працездатного населення [3]. Мігрень призводить до глобального економічного тягаря через втрату продуктивності, відсутність на роботі та зниження якості життя [4].

Діагноз мігрені ґрунтується на точному і ретельному зборі анамнезу, виключенні вторинного характеру головного болю та знанні діагностичних критеріїв. Міжнародна класифікація головного болю третього видання (ICHD-3) виділяє два основні типи мігрені: з аурую та без неї, кожен з яких має свої діагностичні критерії, на основі яких відбувається встановлення діагнозу [5].

Ще кілька десятиліть тому можливості фармакологічного лікування мігрені були вкрай обмеженими, що знижувало ефективність контролю симптомів у більшості пацієнтів. Проте останні роки ознаменувалися суттєвим прогресом у розумінні патофізіології мігрені та пошуку нових терапевтичних підходів. Зокрема, значна увага приділяється вивченню ролі нейропептидів і медіаторів, серед яких пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), оксид азоту та пептид, що активує аденілатциклазу (PACAP), розглядаються як ключові мішені для інноваційних методів лікування. Це розширило можливості лікування мігрені, і на сьогодні вже існує достатньо широкий арсенал препаратів для лікування, який постійно поповнюється.

Враховуючи появу нових препаратів, багаторічне накопичення досвіду використання інших препаратів, важливо зрозуміти, яке місце займають триптани в сучасному abortивному лікуванні мігрені.

Мета: проаналізувати роль триптанів у сучасних підходах до abortивного лікування мігрені.

Матеріали та методи

Ця стаття підготовлена у форматі нарративного огляду. Пошук літератури проводився у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science для виявлення публікацій, що стосуються abortивного лікування мігрені та ролі триптанів у ньому. До аналізу були включені статті, опубліковані в період з 2015 до 2025 року. Перевага надавалася клінічним настановам, систе-

матичним оглядам, метааналізам, рандомізованим контрольованим дослідженням та великим обсерваційним роботам. Додаткові джерела відбиралися шляхом аналізу списків літератури у релевантних статтях. Формальної оцінки якості досліджень не проводилося, що відповідає дизайну нарративного огляду. До огляду не включалися публікації без рецензування та статті, недоступні англійською мовою.

Огляд літератури та обговорення

Виділяють два основних види терапії, що застосовуються для лікування мігрені: abortивна та профілактична терапія. Abortивна терапія використовується для лікування нападів мігрені, коли вони відбуваються, щоб полегшити біль і пов'язані з ним симптоми мігрені. Профілактична терапія використовується для зменшення кількості нападів. При виборі як abortивної, так і превентивної терапії мігрені слід застосовувати персоналізований підхід до пацієнта із урахуванням анамнезу життя, мігрені, психоемоційних, соціальних характеристик, а також побажань пацієнта [6].

Одним з ключових кроків у лікуванні мігрені, який є необхідним для кожного пацієнта з мігренню, є підбір якісного abortивного лікування, яке б дозволило пацієнту зупинити і полегшувати мігренозні напади, тим самим даючи можливість продовжувати вести активне життя, а не страждати від нападу і очікувати його завершення. Виділяють 2 основних підходи до abortивного лікування мігрені — стратифікований підхід та поетапний підхід. Стратифікований підхід передбачає індивідуалізацію лікування залежно від тяжкості симптомів, частоти нападів та терапевтичної відповіді. Поетапний підхід означає поступове підвищення інтенсивності лікування у відповідь на неефективність попередніх кроків відповідно до відповіді на лікування, безпеки та вартості [7].

Для abortивного лікування використовують прості анагетики (наприклад, парацетамол), комбіновані анагетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), як-от ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак або напроксен, і специфічні препарати від мігрені, як-от триптани. Ерготаміни також вважаються специфічними ліками від мігрені, але вони все рідше використовуються через побічні ефекти, ризик надмірного використання та наявність ефективніших альтернатив. Так, наприклад, використання ерготамінів для лікування мігрені не схвалено в Німеччині з 2014 року [8]. Також останніми роками у світі з'явилися ще 2 групи препаратів, які використовуються для abortивного лікування мігрені, — гепанти і дитани. Механізм дії препаратів, що використовуються для abortивного лікування мігрені, подано у табл. 1.

Поетапний підхід до abortивного лікування мігрені передбачає класифікацію препаратів як терапії першої, другої, третьої лінії, зокрема на основі їх вартості та доступності. Цей підхід практично не враховує індивідуальні характеристики та потреби пацієнта, при цьому є добре стандартизованим, що робить його хорошою опцією для лікарів первинної ланки.

Таблиця 1. Механізм дії препаратів, що використовуються для абортивного лікування мігрені [9]

Клас/комбінація	Механізм дії
Триптани	Агоністи 5-HT _{1B/1D} -рецепторів → вазоконстрикція, пригнічення вивільнення вазоактивних нейропептидів
Ерготаміни	Неспецифічна активація серотонінових, дофамінових і адренергічних рецепторів
Гепанти (CGRP-антагоністи)	Блокада CGRP-рецепторів → зменшення вазодилатації та нейрозапалення
Дитани (ласмідитан)	Агоніст 5-HT _{1F} -рецепторів → антиноцицептивна дія без вазоконстрикції
НПЗП (напр., ібупрофен, напроксен)	Інгібування ЦОГ → зменшення запалення та болю
Протиблювотні засоби	Антагоністи D ₂ - або 5-HT ₃ -рецепторів → контроль нудоти, поліпшення абсорбції

При поетапному підході до препаратів першої лінії відносять НПЗП, прості аналгетики та за потреби додатково протиблювотні препарати. Триптани вважаються препаратами другої лінії, які слід застосовувати в разі недостатньої ефективності НПЗП. До препаратів третьої лінії відносять дитани і гепанти [10].

Перша проблема, з якою стикаються пацієнти у всьому світі при поетапному підході до абортивного лікування мігрені, — тривалий прийом НПЗП та простих аналгетиків без досягнення бажаного ефекту внаслідок тривалого очікування наступної консультації лікаря. При цьому значна частина цих пацієнтів уже має досвід використання НПЗП чи простих аналгетиків, які не надавали бажаного полегшення в минулому, ще перед першим візитом до спеціаліста. Недостатня ефективність ліків часто пов'язана зі збільшенням частоти їх прийому. У професійній літературі все частіше згадується термін «головний біль від недостатнього використання ліків» (medication underuse headache (MUN)). MUN — це не новий підтип головного болю, а попереджувальний знак, який відображає те, що неправильне і недостатнє використання ліків для лікування мігрені може призвести до її хронізації та головного болю через надмірне використання ліків [11].

В умовах спеціалізованої допомоги доцільніше застосовувати стратифікований підхід, при якому вибір терапії залежить від тяжкості нападу й індивідуальних потреб і особливостей пацієнта. Це дозволяє ефективніше зменшувати симптоми та рівень втрати працездатності. При стратифікованому підході лікування гострого нападу має бути індивідуальним, з урахуванням ефективності, шляху введення препарату, вартості, наявних протипоказань і побічних ефектів [12].

На сьогодні існує дуже мало досліджень, де очно порівнюється ефективність препаратів для абортивного лікування мігрені, особливо найновіших з них, тому здебільшого порівняння між ними базується на систематичних оглядах та мережевих метааналізах. В одному з таких порівняли ефективність і безпеку нових препаратів для абортивного лікування мігрені. Цей систематичний огляд та мережевий метааналіз об'єднав сім фаз 3 досліджень (SAMURAI, SPARTAN, CENTURION, Study 302, Study 303, ACHIEVE I та II) за участю 12 859 пацієнтів. У ньому порівняли таблетовані форми трьох

препаратів, які з'явилися нещодавно: ласмідитан, рімегепант і уброгепант. Усі три препарати виявились статистично ефективними порівняно з плацебо для абортивного лікування мігрені.

Ласмідитан 200 мг забезпечував найвищий показник свободи від болю через 2 години після прийому, при цьому ласмідитан (100 і 200 мг), рімегепант і вищі дози уброгепанту (50 і 100 мг) давали однаковий результат за показником свободи від найбільш неприємного симптому за 2 години (наприклад, фотофобія, фонофобія або нудота). При прийомі ласмідитану спостерігались найвищі шанси виникнення побічних ефектів, зокрема запаморочення, нудоти та сонливості, порівняно з іншими препаратами в аналізі. Рімегепант демонстрував лише трохи нижчу, але подібну за рівнем ефективність, а уброгепант мав найкращий профіль переносимості серед трьох препаратів [13].

Також не слід забувати про завегепант — назальний спрей, схвалений FDA у 2023 р. Клінічні дослідження продемонстрували, що завегепант (10 мг) є ефективним та безпечним засобом для гострого лікування мігрені, що забезпечує швидке полегшення болю та супутніх симптомів. Це альтернатива пероральним формам, особливо корисна для пацієнтів із блюванням під час нападів [14].

У 2024 році було опубліковано систематичний огляд і мережевий метааналіз, у якому порівняли ефективність 17 препаратів для абортивного лікування нападів мігрені у дорослих. Наведемо основні висновки цього систематичного огляду:

- усі активні препарати були ефективнішими за плацебо для досягнення знеболювання через 2 години;
- найефективнішими виявились триптани;
- нові препарати, як-от ласмідитан, рімегепант і уброгепант, показали нижчу ефективність порівняно з триптанами;
- триптани залишаються найефективнішими засобами для гострого лікування мігрені, і автори рекомендують включити їх до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ для поліпшення доступності.

На основі метааналізу, проведеного Карлсоном та ін., ми сформуваємо таблицю порівняння основних показників ефективності популярних препаратів для абортивного лікування мігрені, доступних в Україні в таблетованій формі (табл. 2) [15].

Дуже цінними для доповнення результатів традиційних клінічних досліджень є реальні дані пацієнтів. Так, у дослідженні, де порівняли 25 препаратів для abortивного лікування мігрені на основі 10 мільйонів записів користувачів у додатку для моніторингу мігрені, отримали подібні результати до вищеописаних метааналізів, які демонструють, що триптани на сьогодні є найефективнішими препаратами для зняття мігренозних нападів, що виграють і в препаратів ерготаміну, і в протиблювотних, і в НПЗП. При цьому найвищу ефективність серед триптанів продемонстрував елетриптан, а найменш ефективним серед всіх препаратів виявився парацетамол [16].

Проте слід враховувати також побічні ефекти і профіль безпеки препаратів. Тут гепанти і НПЗП мають перевагу над триптанами і дитанами. На основі наявних на сьогодні даних гепанти близькі до плацебо за частотою побічних ефектів, при цьому нудота є найчастішим з них. Триптани пов'язані з більшою частотою неврологічних/сенсорних побічних ефектів, таких як парестезії чи відчуття тиску. Дитани часто пов'язані з достатньо вираженим седативним ефектом і такими симптомами, як запаморочення та сонливість [16–18].

На момент написання статті в Україні все ще не зареєстровані гепанти і дитани. Це зменшує варіативність вибору abortивного лікування мігрені і залишає триптани специфічними препаратами для лікування мігрені, доступними в Україні.

Триптани — це клас препаратів, який включає сім різних молекул, з яких в Україні на момент написання

статті доступні 4 (елетриптан, ризатриптан, суматриптан і золмітриптан) (табл. 3). Це антимигренозні препарати, що зв'язуються з серотоніновими рецепторами підтипів 5-HT_{1B} і 5-HT_{1D}. Зв'язування триптанів з судинними рецепторами 5-HT_{1B} призводить до звуження артерій, що розширюються під час нападу мігрені. Зв'язування з нейрогенними та центральними рецепторами 5-HT_{1D} перешкоджає вивільненню вазоактивних нейропептидів шляхом пригнічення активації трійчастого нерва та блокування передачі больових сигналів до центральної нервової системи [19].

Можна виділити три основні механізми дії триптанів при мігрені:

— судинний — вазоконстрикція болісно розширених внутрішньочерепних артерій шляхом прямого впливу на гладку мускулатуру судин;

— тригенімоваскулярний — пригнічення ноцицептивної нейротрансмісії у складі трійчастого нерва в ділянці стовбура головного мозку та верхнього відділу спинного мозку;

— центральний — пригнічення вивільнення вазоактивних нейропептидів трійчастим нервом, що іннервує внутрішньочерепні судини та тверду мозкову оболонку.

Триптани, окрім бажаного ефекту зняття і полегшення нападу мігрені, можуть викликати неспецифічні легкі неврологічні та сенсорні симптоми, як-от парестезії, відчуття тиску чи тепла, запаморочення, втома, що зустрічаються приблизно у 2–6 % пацієнтів. Цікавим фактом є те, що жінки повідомляли про побічні ефекти приблизно втричі частіше за чоло-

Таблиця 2. Основні показники ефективності популярних препаратів для abortивного лікування мігрені, доступних в Україні

Препарат	Свобода від болю через 2 години	Стійка свобода від болю через 24 години	Полегшення болю через 2 години
Суматриптан	Середня	Середня	Середня
Елетриптан	Найвища ефективність, вища за суматриптан	Висока	Найвища
Ризатриптан	Висока, трохи нижча за елетриптан	Висока	Висока
Золмітриптан	Висока, трохи нижча за ризатриптан	Середня	Висока
Ібупрофен	Нижча, ніж у триптанів, але більша за парацетамол	Висока	Середня
Парацетамол	Значно нижча, ніж у триптанів	Низька	Низька
Диклофенак	Подібна до ібупрофену або трохи нижча	Середня	Середня
Напроксен	Найнижча серед НПЗП, близька до ефекту плацебо	Середня	Середня

Таблиця 3. Доступні в Україні триптани

Триптан	Форма	Дозування, мг
Золмітриптан	Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині; таблетки, вкриті оболонкою; назальний спрей	2,5; 5
Елетриптан	Таблетки, вкриті оболонкою	20; 40; 80
Суматриптан	Таблетки, вкриті оболонкою	50; 100
Ризатриптан	Таблетки	10

віків. Через пов’язану з їх використанням вазоконстрикцію також існує рідкісний, але достатньо серйозний ризик серцево-судинних подій (коронарний спазм, інфаркт, аритмія), особливо у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями. Тому використання триптанів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі не рекомендується. Дані реальної клінічної практики демонструють, що пацієнти нерідко відчувають дискомфорт після прийому триптанів, однак багато з них готові це терпіти заради знеболювання [20, 21].

У нещодавно опублікованих Глобальних практичних рекомендаціях Міжнародного товариства головного болю щодо гострого фармакологічного лікування мігрені (2024) дано роз’яснення щодо того, як застосовувати триптани (табл. 4) [22].

Нещодавнє дослідження продемонструвало, що у пацієнтів, які недостатньо реагують на триптани, три нові препарати (ласмідитан, рімегепант, уброгепант) можуть бути ефективними. У цьому метааналізі оцінювали порівняльну ефективність трьох нових абортівних препаратів — ласмідитану, рімегепанту та уброгепанту — у пацієнтів, які не відповіли на триптани (triptan insufficient responders). Усі три агенти були значно ефективніші за плацебо у всіх трьох оцінюваних кінцевих точках: відсутність болю через 2 години, усунення найбільш неприємного симптому за 2 години, полегшення болю через 2 години [23].

Такі результати свідчать про те, що поєднання препаратів з різними механізмами дії, таких як триптани і гепанти, може бути перспективним через їх вплив на

різні патофізіологічні шляхи. Проте для реалізації такої комбінації в буденній клінічній практиці потрібні дослідження, які продемонструють перевагу в ефективності і безпеці такої комбінації.

Також потрібно враховувати ціну препаратів та її співвідношення з ефективністю використання для абортівного лікування мігрені. Хоча ціни різняться між країнами, а ціни гепантів та дитанів до появи їх на українському ринку невідомі, є суттєва різниця в ціні між новими препаратами та триптанами в європейських країнах та в США. Цей фактор обов’язково повинен враховуватися при персоніфікованому підході до лікування [24–26].

Висновки

Мігрень є дуже поширеним захворюванням, яке значно впливає на якість життя та працездатність людини. Абортивна терапія є основою лікування мігрені. Останніми роками з’явилися нові препарати для абортівного лікування мігрені, що розширює можливості більш персоніфікованого підходу до лікування. Триптани залишаються найефективнішими ліками для зняття та полегшення нападів мігрені. Для досягнення оптимального ефекту і мінімізації побічних реакцій важливо дотримуватися правил їх прийому. Водночас гепанти стають новою можливістю для пацієнтів, які не реагують на триптани або погано толерують їх побічні ефекти. При персоніфікованому підході до вибору абортівної терапії також слід враховувати значно нижчу ціну триптанів порівняно з новими препаратами.

Таблиця 4. Норми застосування триптанів відповідно до Глобальних практичних рекомендацій Міжнародного товариства головного болю щодо гострого фармакологічного лікування мігрені (2024)

Параметр	Рекомендації
Час прийому	Приймати якомога раніше після початку мігренозного болю, бажано на стадії легкого або помірного болю
Початкова доза	Використовувати стандартну дозу відповідно до конкретного препарату (перорально, назально або парентерально)
Повторний прийом	Можливий не менше ніж через 2 години, якщо симптоми зберігаються. Не перевищувати максимальну добову дозу
Частота прийому	Не більше 2 таблеток на добу, не більше 8 днів на місяць
Ескалація дози	Якщо початкова доза неефективна, дозволене підвищення дози при наступних нападах (у рамках рекомендованого дозування, зазначеного в інструкції)
Зміна препарату	Якщо триптан неефективний у ≥ 3 нападах, рекомендовано спробувати інший триптан
Комбінування з іншими засобами	Можливе поєднання з НПЗП або протиблювотними засобами для посилення ефекту, особливо при супутній нудоті
Форма введення	Вибір залежить від клінічної ситуації: найчастіше пероральна — завдяки зручності; назальна або ін’єкційна — при швидкому наростанні або блюванні
Мігрень з аурою	Триптани слід приймати після завершення аури, коли починається головний біль
Менструальна мігрень	Можливе профілактичне застосування триптанів з тривалим періодом напіввиведення у період очікуваної менструації
Неефективність лікування	Якщо ≥ 2 триптани неефективні, слід оцінити діагноз, супутні фактори (наприклад, медикаментозний абзус) та розглянути альтернативні класи (гепанти, ласмідитан)

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

Список літератури

1. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol*. 2017;264:2031-2039. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y>.
2. Yeh PK, An YC, Hung KS, et al. Influences of Genetic and Environmental Factors on Chronic Migraine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28:169-180. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01228-4>.
3. Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, et al. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J Headache Pain*. 2021;22:39. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01252-4>.
4. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485-1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
6. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7):1021-1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>.
7. Ihara K, Casillo F, Dahshan A, et al. Are we closer to achieving precision medicine for migraine treatment? A narrative review. *Cephalalgia*. 2024;44(9):3331024241281518. doi: 10.1177/03331024241281518.
8. Halker Singh RB, VanderPluym JH, Morrow AS, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine (AHRQ Effective Health Care Programme). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2020. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCMIGRAINE-SURVEILLANCE1>.
9. Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021;178(23):4588-4607. doi: 10.1111/bph.15657.
10. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:501-514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.
11. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Medication "underuse" headache. *Cephalalgia*. 2024;44(4):3331024241245658. doi: 10.1177/03331024241245658.
12. Wiley AT, Watson JC, Lehmann DN. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician*. 2025;111(4):317-327.
13. Puledda F, Younis S, Huessler EM, et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(3):3331024231151419. doi: 10.1177/03331024231151419.
14. Lipton RB, Croop R, Stock DA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):209-217. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8.
15. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;386:e080107. doi: 10.1136/bmj-2024-080107.
16. Chiang C-C, Fang X, Horvath Z, et al. Simultaneous comparisons of 25 acute migraine medications based on 10 million users' self-reported records. *Neurology*. 2023;101(24):e2560-e2570. doi: 10.1212/WNL.0000000000207964.
17. Deng X, Zhou L, Liang C, et al. Comparison of effectiveness and safety of lasmiditan and CGRP-antagonists for the acute treatment of migraine in adults: systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25(1):16. doi: 10.1186/s10194-024-01723-4.
18. Yang C, Liang C, Chang C, et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544.
19. Huang PC, Yang FC, Chang CM, Yang CP. Targeting the 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{1F} receptors for acute migraine treatment. *Prog Brain Res*. 2020;255:99-121. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.010.
20. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines: systematic review. *Cephalalgia*. 2015;35(2):118-131. doi: 10.1177/0333102414550416.
21. Liu WH, Hu HM, Li C, et al. Real-world study of adverse events associated with triptan use based on FDA FAERS. *J Headache Pain*. 2024;25(1):206. doi: 10.1186/s10194-024-01913-0. PMID: 39587512; PMCID: PMC11587596.
22. Puledda F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(8). doi: 10.1177/03331024241252666.
23. Laohapiboolrattana W, Jansam P, Anukoolwittaya P, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25:194. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01904-1>.
24. Khanal S, Underwood M, Naghdi S, et al. A systematic review of economic evaluations of pharmacological treatments for adults with chronic migraine. *J Headache Pain*. 2022;23:122. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01492-y>.
25. Ailani J, Gandhi P, Lalla A, et al. Cost per treatment responder analysis of atogepant compared to rimegepant for the preventive treatment of episodic migraine. *Headache*. 2024;64(10):1253-1263. doi: 10.1111/head.14824.
26. Johnston K, Powell LC, Popoff E, et al. Cost-effectiveness of rimegepant oral lyophilisate compared to best supportive care for the acute treatment of migraine in the UK. *J Med Econ*. 2024;27(1):627-643. doi: 10.1080/13696998.2024.2340932.

Отримано/Received 14.08.2025

Рецензовано/Revised 21.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.09.2025

Information about author

Myroslav Bozhenko, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.bozhenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2105-9808>

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.

M.I. Bozhenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of triptans in modern approaches to acute migraine management

Abstract. Several decades ago, pharmacological options for the treatment of migraine were extremely limited, reducing ability to effectively control symptoms in most patients. In recent years, significant advances have been made in understanding migraine pathophysiology and in the development of novel therapeutic approaches. Given the emergence of new drugs alongside long-standing clinical experience with established treatments, it is important to clarify the role of triptans in contemporary acute migraine management. **Aim** purpose of this article was to analyze the role of triptans in modern acute migraine therapy. **Methods.** This narrative review was conducted through systematic searches of PubMed, Scopus, and Web of Science. Articles published between 2015 and 2025 were included, with preference given to clinical guidelines, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and large observational studies. **Literature Review and Discussion.** Selecting an effective acute therapy is a critical step in migraine management for every patient. Two main strategies are recognized: the stratified approach and the escalating approach. In specialized care settings, a stratified approach — tailored to attack severity and individual patient characteristics — is generally preferred. Today, comparative efficacy among acute migraine therapies is largely based on systematic reviews and

network meta-analyses. Numerous active agents demonstrate significant benefit over placebo in achieving pain relief at two hours, with triptans consistently showing the highest efficacy. Among triptans, eletriptan has demonstrated superior effectiveness. Novel agents, including lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant, show comparatively lower efficacy but they may be valuable for patients who respond insufficiently to triptans. However, side effects and safety profile are also critical: gepants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs exhibit advantages over triptans and ditans. Optimal use of triptans requires adherence to administration guidelines to maximize efficacy and minimize side effects. Cost-effectiveness should also be considered, as substantial price differences exist between newer agents and triptans across Europe and the United States. **Conclusions.** Recently, the introduction of new acute migraine therapies expands opportunities for personalized treatment. Triptans remain the most effective agents for aborting and relieving migraine attacks, whereas gepants offer alternative option for patients with inadequate response or poor tolerability to triptans. When individualizing acute therapy, the markedly lower cost of triptans compared to novel agents should be factored into clinical decision-making.

Keywords: migraine; treatment; triptans; pain



ЕЛЕТ

Елетриптан

**ЕЛЕТ – СТАТИСТИЧНО ДОСТОВІРНА
ВИЩА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ПОРІВНЯННІ
З ІНШИМИ ТРИПТАНАМИ²**



- Препарат першої лінії для лікування гострої мігрені²
- Ефективний у пацієнтів, які раніше не відповідали на лікування¹
- Препарат вибору для пацієнтів з серцево-судинними факторами ризику без ІХС¹

СКЛАД: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить елетриптану 20 мг або 40 мг; по 2 таблетки у блистері; по 1 блистеру, або по 3 блистери, або по 6 блистерів в картонній коробці.

ПОКАЗАННЯ: гострий головний біль при нападах мігрені, з аурую або без неї.

Спосіб застосування та дози: лікарський засіб слід застосовувати якомога раніше після початку мігренозного головного болю, але він також ефективний і на більш пізній стадії під час нападу мігрені. Рекомендована початкова доза – 40 мг.

Виробник: Шанель Медікал Анлімітед Компані, Ірландія.

РП: UA/20523/01/01, UA/20523/01/02

1. Matilde Capi, Martina Curto, Luana Lionetto, Fernando de Andrés, Giovanna Gentile, Andrea Negro, Paolo Martelletti. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol. 9(5) 414–423.

2. Kristian Thorlund, Edward J Mills, Ping Wu, Elodie Ramos, Anjan Chatterjee, Eric Druyts and Peter J Goadsby. Comparative efficacy of triptans or the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. Cephalalgia 2014, Vol. 34(4) 258–267.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Є протипоказання і побічна дія. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед використанням (призначенням) лікарського засобу необхідно ознайомитися з повною версією інструкції для його медичного застосування. Інформація про лікарські засоби для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ЗБЕРЕЖІТЬ найдорожчі СПОГАДИ!



ДОНЕКС®

донепезил

МЕМОКС

мемантин

- ◆ Донепезил рекомендований для лікування легкої та помірної деменції¹
- ◆ Мемантин рекомендований для лікування помірної та тяжкої деменції²
- ◆ Зручне застосування — 1 раз на добу^{1,2}

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДОНЕКС®. Склад: 1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02. Фармакологічні властивості. Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібітором ацетилхолінестерази, яка є основним типом холінестерази у головному мозку. В умовах in vitro було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутирилхолінестерази, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи (ЦНС). Показання. Лікарський засіб Донекс®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції Альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості. Протипоказання. Підвищена чутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу. Побічні реакції. Застуда, нежить, анорексія, галюцинації, ажитация, агресивна поведінка, порушення сну, нічні жахи, збудження, синкопе, запаморочення, безсоння, діарея, нудота, блювання, дискомфорт у животі, висипання, свербіж, судороги м'язів, нетримання сечі, головний біль, підвищена втомлюваність, біль (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм СА. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 18-й км Маратонас Аве, Палліні Аттики, 15351, Греція. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзора ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Воцлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Донекс® Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01 UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС. Діюча речовина. Мемантин. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при деменції. Фармакологічні властивості. Мемантин являє собою потенціалізуючий, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. Показання. Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції. Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування Донекс® Р.П. МОЗ України № UA/19064/01/01 UA/19064/01/02; Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс. Р.П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664.

УДК 616.89-008.454

Бурчинський С.Г.

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

Стратегія послідовної фармакопрофілактики та фармакотерапії синдрому помірних когнітивних розладів та ранніх стадій деменції

Резюме. У статті розглянуті сучасні проблеми фармакотерапії різних форм і стадій когнітивних розладів. Обґрунтована їх медична і медико-соціальна значущість як одного з найважливіших патологічних наслідків дії хронічного стресу. Проаналізована концепція послідовної фармакопрофілактики і фармакотерапії когнітивних розладів — від вік- та стрес-залежних когнітивних порушень до виражених клінічних проявів різних форм деменцій. Обґрунтована особлива увага клініцистів до синдрому помірних когнітивних розладів (ПКР) як важливої фармакотерапевтичної мішені з точки зору гальмування подальшого розвитку деменцій. Особливу увагу приділено використанню засобів ноотропного і нейропротекторного типу дії при ранніх стадіях когнітивного дефіциту і холінергічній фармакотерапії, зокрема препаратам — селективним інгібіторам ацетилхолінестерази як ефективному шляху патогенетичного впливу на ослаблення когнітивних процесів при синдромі ПКР і початкових стадіях деменції. Окремо виділена необхідність застосування засобів глутаматергічного типу дії при більш тяжких формах когнітивного дефіциту, а також при приєднанні психоемоційних та поведінкових розладів у рамках деменцій. Детально розглянуті існуючі лікарські засоби зазначеного типу дії, особливості їх механізмів дії та клінічних ефектів. Особливе місце як інструменту фармакопрофілактичної стратегії при донозологічних вік- та стрес-залежних когнітивних порушеннях відведено комбінованому засобу з ноотропним та нейропротекторним механізмом дії — Брей-наксону Віта. При синдромі ПКР та початкових стадіях нейродегенеративних і судинних форм деменції особливу увагу приділено селективному інгібітору ацетилхолінестерази — донепезилу (Донекс), аналізу його механізмів дії і доказовій базі його клінічної ефективності. Як інструмент ефективної глутаматергічної фармакотерапії розглянуто препарат мемантин (Мемокс), його можливості і клінічні переваги.

Ключові слова: когнітивні розлади; деменції, ноотропи; нейропротектори; холінергічна та глутаматергічна фармакотерапія, донепезил; мемантин

Серед численних невіршених проблем сучасної медицини одна привертає особливу увагу — як через свою виняткову важливість та актуальність, особливо сьогодні, безпосередній зв'язок з діяльністю лікарів практично всіх спеціальностей (неврологів, психіатрів, терапевтів, кардіологів, ендокринологів, сімейних лікарів), так і внаслідок значних складнощів у класифікації, діагностиці та особливо проведенні обґрунтованої фармакотерапії. Ідеться про когнітивні порушення стрес- та вік-залежної природи, що є одними з найхарактерніших ознак як вікових змін у мозку, так і порушень

функції ЦНС внаслідок дії хронічного стресу, ішемії та/або нейродегенеративних процесів. Незважаючи на різну етіологічну природу зазначених порушень, усі їх поєднує певна подібність клінічних проявів та загальні принципи фармакопрофілактики і фармакотерапії.

Вплив на організм, і в першу чергу на головний мозок, фактора гострого та хронічного стресу є однією з провідних проблем медицини в цілому, а у вітчизняній медичній практиці в сучасних умовах повномасштабної війни набуває особливого значення як власне у медичному, так і в медико-соціальному плані. Особливе міс-

це відводиться впливу хронічного стресу в патогенезі так званих хвороб цивілізації — психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів [5, 16, 46]. Поєднує згадані форми патології первинність ураження ЦНС на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку — від молекулярного до системного, з подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу. Тому хвороби цивілізації також належать до категорії дизрегуляторної патології.

Тут необхідно відмітити, що зараз в Україні стрімко зросла роль хронічного стресу як основного фактора розвитку всіх форм хвороб цивілізації [5, 16]. Важливо розуміти, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс у цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболичні процеси на рівні окремих нейронів, а також включає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС і, зрозуміло, власне порушення мозкового кровообігу.

Особливе місце серед порушень функцій ЦНС стрес- та вік-залежної природи займає **синдром когнітивного дефіциту** (послаблення пам'яті, особливо оперативної, уваги, орієнтації, здатності до навчання у поєднанні з психастенічними проявами). Саме когнітивний дефіцит є найбільш типовим клінічним синдромом з боку ЦНС не тільки при всіх формах хвороб цивілізації, а й при значній кількості нозологічних форм у неврології в цілому. Саме когнітивні розлади є одними з найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС і водночас такими, що суттєво впливають на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів. І тому можливість комплексної корекції як власне стрес- та вік-залежної ішемії головного мозку, так і викликаних нею когнітивних порушень у результаті нейрометаболических і нейромедіаторних розладів є в сучасних умовах провідним завданням у практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Тут необхідно відразу зазначити, що патогенез усіх форм когнітивних порушень не є одномоментним процесом. Певний час всі зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів та 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, 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 або інші доклінічні когнітивні та/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 внаслідок 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 із визначень, «фармакопрофілактика — це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [3]. Саме таке поняття фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині і тому заслуговує на особливу увагу.

Відповідно до характеру та вираженості когнітивних розладів виділяють:

- фізіологічні інволютивні зміни когнітивних здібностей — так звані вікові когнітивні порушення;
- помірні когнітивні розлади (синдром ПКР);
- деменція (судинної, нейродегенеративної або змішаної природи) [2, 12, 26].

У XXI сторіччі ВООЗ розцінює деменції як одну з головних причин інвалідизації та залежності у старих людей. Зокрема, у США близько 50 % осіб, що перебувають у геріатричних закладах, страждають на хворобу Альцгеймера (ХА) та споріднені захворювання, які призводять до того чи іншого ступеня слабоумства [21]. У віці понад 60 років ХА зустрічається майже у 5 % осіб, а у віці понад 85 років — більше ніж у 20 % [29].

Не менш актуальною сьогодні є і проблема судинної деменції (СД), що становить близько 20 % усіх випадків деменції у світі [12] і є другою за частотою причиною розвитку слабоумства після ХА. Тривалість життя при СД суттєво нижча, ніж навіть при ХА, — 2/3 хворих на СД помирає протягом 3 років після встановлення діагнозу [57].

Тут необхідно підкреслити, що в Україні саме СД є найбільш поширеною формою деменції — на її частку припадає 42 % [12], що пов'язано з високою частотою цереброваскулярної патології та меншою тривалістю життя порівняно з розвинутими країнами, тобто значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації ХА. При цьому темпи зростання захворюваності на СД також вельми вражають — у середньому на 40 % за 5 років [12], хоча треба зазначити, що в досить значній кількості випадків при СД виявляється тією чи іншою мірою і нейродегенеративний компонент, тому в клінічній практиці нерідко зустрічаються не ізольовані судинні, а змішані форми деменцій [55].

Саме тому судинні когнітивні порушення на фоні церебрального атеросклерозу та/або артеріальної гіпертензії привертають до себе особливу увагу з точки зору профілактики їх прогресування до рівня СД, що є сьогодні одним з провідних медико-соціальних завдань.

Одним з найбільш характерних вік-залежних феноменів є ослаблення когнітивних функцій — як правило, помірно виражене і яке не має характеру динамічного, прогресуючого процесу. В основі такого явища лежить зниження активності холінергічних реакцій у мозку у всіх ланках синаптичної

регуляції — біосинтезу ацетилхоліну, вивільнення його у синаптичну щілину і зв'язування із специфічними М- та Н-холінорецепторами [10, 23, 30], а також комплекс нейрональних та нейрометаболічних змін, що включає порушення функції нейрональних мембран, процесів енергозабезпечення клітин і тканинного дихання, білоксинтетичних та нейротрофічних процесів [4, 23].

Крім того, при когнітивних порушеннях судинної природи провідну роль в їх патогенезі починають відігравати порушення мікроциркуляції у мозку, реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція [12]. Водночас у певній категорії людей похилого і старечого віку розвиваються більш виражені когнітивні розлади, які мають характер прогредієнтної множинної когнітивної недостатності і відображають гетерогенність когнітивних змін із віком та ступінь впливу хронічного стресу. Такий ступінь когнітивних розладів отримав назву **синдрому помірних когнітивних розладів**.

Сучасна дослідницька концепція синдрому ПКР народилася із необхідності ідентифікувати категорію пацієнтів з таким погіршенням когнітивних функцій, яке являє собою проміжну стадію між віковою когнітивною дисфункцією і деменцією й має підвищений ризик розвитку деменції протягом 3–5-річного періоду [26, 49, 53].

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 або психоорганічною патологією [2].

На перший план у клінічній картині синдрому ПКР виходять мнестичні порушення, зниження рівня уваги, вповільнення темпів психічних процесів. Когнітивні порушення при цьому нерідко поєднуються з іншими психопатологічними змінами (емоційними, поведінковими) і неврологічними симптомами [11, 49].

Проведені до цього часу дослідження вказують, що когнітивні порушення, які виходять за межі вікової норми, але не досягають рівня деменції, відмічаються у 11–17 % людей похилого віку, а у віці понад 70 років — вже у 30–35 % [1]. При цьому ризик розвитку синдрому ПКР у віці понад 65 років протягом одного року становить 5 %, а за 4 роки спостереження — 19 %. На відміну від вікової когнітивної дисфункції синдром ПКР — прогресуючий стан, що, як правило, трансформується в деменцію. Таким чином, своєчасна діагностика синдрому ПКР, так само як і розробка методів профілактики і терапії цього стану, уявляється вельми важливою, оскільки дозволяє як поліпшити соціальну та побутову адаптацію ще недементних, соціально активних людей, так і відтермінувати настання власне деменції.

Отже, проблема фармакопрофілактики і фармакотерапії когнітивного дефіциту різного ступеня вираженості фактично являє собою забезпечення, за мож-

ливості, максимального гальмування їх переходу у наступну фазу:

- при вікових когнітивних порушеннях — у синдром ПКР;

- при синдромі ПКР — у ранні стадії деменції.

При цьому головними патогенетичними факторами розвитку всіх ступенів когнітивного дефіциту, хоча і різною мірою, є:

- 1) нейрометаболічні порушення (зниження енергетичного потенціалу нейронів, порушення утилізації глюкози, активація вільнорадикальних процесів тощо, переважно внаслідок дії фактора ішемії);

- 2) нейромедіаторні порушення (перш за все послаблення холінергічних процесів — провідної ланки забезпечення когнітивного функціонування, а також активація глутамат-залежних реакцій);

- 3) нейропластичні і нейротрофічні порушення.

І якщо на ранніх стадіях когнітивних розладів вік- і стрес-залежної природи (особливо за наявності цереброваскулярної недостатності) провідну роль у їх патогенезі відіграють нейрометаболічні фактори і дещо меншою мірою — нейромедіаторні, то при синдромі ПКР і деменції на перший план виходять саме прояви холінергічного дефіциту на всіх рівнях (біосинтез та катаболізм ацетилхоліну, зворотне захоплення, зв'язування із специфічними рецепторами). Тому стратегія профілактики і лікування зазначених розладів на різних стадіях розвитку когнітивного дефіциту має забезпечуватися принципово різними лікарськими засобами, а саме:

- 1) при стрес- та вік-залежній когнітивній дисфункції — ноотропами і нейропротекторами;

- 2) при синдромі ПКР і ранніх стадіях деменції — активаторами холінергічних процесів (перш за все інгібіторами ацетилхолінестерази, ІАХЕ), а також за певних обставин — застосуванням специфічних глутаматергічних засобів.

Саме тому обґрунтування застосування зазначеної стратегії і вибір конкретного лікарського засобу є основою клінічного успіху у профілактиці і лікуванні всіх форм когнітивних розладів.

При виборі інструменту впливу на стрес- та вік-залежні прояви когнітивної дисфункції цілком природна увага фармакологів та клініцистів до групи **ноотропних засобів**.

На відміну від інших засобів, що спочатку створювалися та застосовуються з метою лікування конкретної форми патології, ідеологія створення та застосування ноотропів спрямована перш за все на регуляцію природних метаболічних процесів у ЦНС, їх нормалізацію в умовах впливу того чи іншого патогенного фактора, зокрема 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). Тобто ноотропи є єдиною групою нейро-тропних засобів, що з успіхом застосовується з метою як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики. Завдяки своїй комплексній, багатогранній дії ноотропи мають надзвичайно широкий спектр клінічного ви-

користання, що включає більшість форм захворювань ЦНС — від ранніх їх проявів на етапі передхвороби до стадії вираженої патології.

Тому саме ноотропні засоби, з огляду на їх ефективність і високий рівень безпеки порівняно з іншими нейротропними препаратами, можуть розглядатися сьогодні як оптимальні інструменти фармакопрофілактики подальшого прогресування когнітивної дисфункції в осіб похилого віку та з метою захисту головного мозку від ушкоджувальної дії хронічного стресу. Разом з тим, зважаючи на часту наявність у таких осіб вже існуючої патології ЦНС судинного чи невротичного генезу, такі засоби мають справляти в певних клінічних випадках і безпосередній терапевтичний ефект. Оптимальним у такій ситуації уявляється вибір комбінованого засобу, що не тільки поєднує в своєму складі кілька біологічно активних компонентів з мультимодальною взаємодоповнюючою дією на провідні механізми розвитку когнітивної дисфункції, а й загалом виявляє комплексний нейропротекторний ефект. Саме такі властивості має комбінований засіб під назвою **Брейнаксон Віта**. До складу входять компоненти, що оптимально доповнюють один одного з точки зору як ноотропного, так і нейропротекторного ефектів, але в достатньо новій комбінації для вітчизняної медичної практики.

1 таблетка Брейнаксону Віта містить: цитиколіну — 250 мг; вітаміну B₁₂ — 2,5 мкг; вітаміну B₆ — 1,4 мг; вітаміну B₁ — 1,1 мг.

Цитиколін вирізняється серед інших інструментів впливу на когнітивну сферу: а) своєю фізіологічністю дії; б) впливом як на нейрометаболічні (клітинні), так і на нейромедіаторні (системні) механізми розвитку когнітивної дисфункції; в) потужною світовою доказовою базою ефективності як активатора і регулятора когнітивної сфери; г) високим рівнем безпеки [34, 56].

Як же працює цитиколін у головному мозку і чому його повною мірою можна вважати оптимальним нейропротектором?

Як відомо, нейрональна мембрана відзначається досить складною морфологічною структурою, у якій провідну роль відіграють фосfolіпіди та холестерин, а також їх співвідношення. З віком, а також в умовах хронічної ішемії та гіпоксії рівень фосfolіпідів у нейрональній мембрані зменшується, а рівень холестерину — збільшується, за рахунок чого мембрана стає менш гнучкою, твердішою, підвищується її мікров'язкість. Унаслідок цього порушується транспорт іонів (Na⁺, K⁺, Ca²⁺) крізь мембрану, змінюється іонний градієнт між нейроном і зовнішнім середовищем, а в подальшому відбувається процес апоптозу та загибелі клітини [27, 33].

Цитиколін має унікальну здатність «перевтілюватися» в головному мозку при його надходженні до організму. При потрапленні у ЦНС він розкладається на цитидин і холін — фізіологічні сполуки, з яких ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один з найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема: 1) синтезу фосfolіпідів нейрональних мембран; 2) синтезу ацетилхоліну; 3) окис-

нення бетаїну — провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях у ЦНС [56]. На особливу увагу заслуговує і той факт, що цитиколін — єдиний з нейропротекторів, що ефективно стабілізує вміст кардіоліпіну — основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші нейропротектори [54]. Завдяки цьому ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейронів, оскільки мітохондрії є надзвичайно чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню в умовах порушення мікроциркуляції.

Таким чином, цитиколін впливає на один з провідних механізмів когнітивних розладів — порушення структури і функції нейрональних мембран. Але не менш важливою є і його дія відносно двох вже згаданих вище нейромедіаторних систем, що відіграють найважливішу роль у когнітивному функціонуванні, — холінергічної і глутаматергічної.

З огляду на розглянуті механізми дії ацетилхоліну як провідного нейротрансмітера, задіяного в реалізації усіх компонентів когнітивних процесів у ЦНС, а також на наявність молекули холіну у складі цитиколіну та дефіцит цього попередника ацетилхоліну при ішемії мозку, логічно виглядає сприятливий вплив цитиколіну на когнітивну сферу саме за рахунок активації холінергічної системи шляхом збільшення синтезу ацетилхоліну. Доречно зауважити, що через збільшення синтезу ацетилхоліну цитиколін має спрямований нейропластичний ефект, тобто здатність активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії [40] — унікальний нейропротекторний механізм, що має найважливіше значення у відновленні когнітивних параметрів при синдромі ПКР судинного генезу.

Зворотну дію проявляє цитиколін щодо глутаматергічної системи. Він шляхом активації зворотного захоплення глутамату в синапсі блокує гіперактивацію глутаматергічних реакцій в умовах ішемії, що лежать в основі розвитку описаного вище феномену ексайтотоксичності, і зокрема процесів вільнорадикального окиснення, нейрозапалення і деструкції нейрональних мембран [27]. Таким чином, цитиколін забезпечує оптимальний баланс активності провідних нейромедіаторів когнітивної сфери, і тому його можна назвати своєрідним «гармонізатором» нейромедіаторних процесів у ЦНС у цілому.

Нарешті, і сам цитиколін виявляє можливості впливу на процеси мікроциркуляції завдяки стимуляції біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників та активації ангіогенезу [56], що також властиве тільки цитиколіну, але не іншим нейропротекторам.

Отже, цитиколін з фармакологічної точки зору оптимально відповідає вищенаведеним характеристикам оптимального засобу фармакопрофілактики при вік- та стрес-залежних розладах когнітивної сфери завдяки дії на всі провідні ланки розвитку когнітивної дисфункції.

У клінічній практиці, поряд з численними дослідженнями ефективності цитиколіну при різноманіт-

них формах судинної та нейродегенеративної патології, що супроводжуються когнітивними порушеннями, на особливу увагу заслуговує велике багатоцентрове дослідження IDEALE [28], спрямоване на виявлення можливостей саме фармакопрофілактичного застосування цитиколіну при ранніх формах когнітивного дефіциту. Найбільш важливим висновком з цього дослідження, виходячи з позитивної динаміки показників шкали MMSE в групі цитиколіну і погіршення цих показників у контрольній групі, стало визнання наявності у цитиколіну довгострокового профілактичного ефекту щодо прогресування когнітивних порушень і ризику розвитку вже клінічно виражених нозологічних форм когнітивних розладів, тобто можливості цитиколіну в цьому плані принципово виділяють його серед більшості інших нейропротекторів.

Що стосується комплексу вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} у складі Брейнаксону Віта, то ці компоненти вигідно доповнюють клініко-фармакологічні ефекти цитиколіну завдяки їх дії як сполук, що нормалізують процеси аксональної провідності, активують енергозберігаючі процеси в нейронах, є потужними інгібіторами розвитку реакцій нейрозапалення тощо, тобто мають комплексний вплив на різноманітні ланки патогенезу когнітивних розладів [8, 59].

Таким чином, Брейнаксон Віта можна розглядати як інструмент вибору у рекомендаціях із застосування фармакологічної корекції вік- і стрес-залежних порушень когнітивних функцій, яка в сучасних умовах повномасштабної війни і значного росту нервово-психічної патології стає особливо актуальною саме з позицій забезпечення профілактичного впливу на початкових стадіях розладів функцій ЦНС.

Не меншу роль фармакопрофілактика відіграє і в пошуку оптимального засобу корекції вже клінічно виражених когнітивних розладів у рамках синдрому ПКР з точки зору його трансформації у деменцію. Але тут на перший план вже виходить наявність у лікарського засобу потужного специфічного впливу саме на провідний нейромедіаторний механізм, який лежить в основі прогресування когнітивного дефіциту і подальшої нейрональної дегенерації, що є основою формування клінічної картини деменцій. Ідеться про холінергічну дисфункцію і деградацію холінергічних нейронів. Саме на цей механізм і має бути націлена стратегія профілактики та лікування при синдромі ПКР.

Як відомо, провідним нейрохімічним механізмом розвитку клінічно вираженого когнітивного дефіциту є менший (при синдромі ПКР) або більший (при всіх формах деменцій) ступінь дегенерації холінергічних нейронів і, відповідно, зниження рівня ацетилхоліну в корі і підкіркових структурах [38]. Вираженість холінергічних порушень корелює зі ступенем когнітивного розладу та загибеллю нейронів. Також відомо, що ослаблення холінергічних процесів у мозку є одним із найбільш характерних феноменів старіння, що створює той фундамент, на якому розвиваються як власне вікове зниження когнітивних функцій, так і дементні порушення [4, 21]. Тому застосування холінергічних препаратів центрального

типу дії дозволяє не тільки безпосередньо поліпшувати когнітивне функціонування, але й забезпечувати патогенетичну, хворобомодифікуючу дію і тим самим реально уповільнювати прогресування патологічного процесу та темпи дезадаптації пацієнтів [10].

З фармакологічної точки зору стимуляція холінергічної нейромедіації може здійснюватися різними шляхами: активація біосинтезу та викиду ацетилхоліну (холін, лецитин), гальмування його розпаду в синаптичній щілині (інгібітори холінестерази), активація рецепторного зв'язування. Однак тут існує своя диференціація. Вплив на пресинаптичну ланку шляхом стимуляції біосинтезу ацетилхоліну (холін, лецитин, ацетилкарнітин) у більшості випадків виявився неефективним в умовах підвищеної деградації ацетилхоліну безпосередньо в синаптичній щілині при старінні і деменціях, а також у зв'язку з проблемами, пов'язаними з коротким терміном дії цих засобів [21]. Значно більші надії пов'язуються з розробкою селективних постсинаптичних агоністів $M1$ - і H -холінорецепторів, проте до широкого впровадження їх у клінічну практику ще досить далеко. Тому найбільш відомим та популярним інструментом фармакотерапії ХА сьогодні є інгібітори ацетилхолінестерази.

Активність ацетилхолінестерази (АХЕ) підвищується при старінні та всіх формах деменцій у корі та підкіркових ядрах [29]. Доведено, що підвищення активності АХЕ веде не просто до послаблення холінергічних процесів у мозку, а й чинить безпосередню нейротоксичну дію, прискорюючи утворення амлоїдних нейрофібрил [41], тобто АХЕ діє як безпосередній стимулятор формування морфологічного субстрату деменції. Врешті-решт, інгібування активності АХЕ забезпечує комплексний позитивний вплив і на інші нейрохімічні механізми формування когнітивного дефіциту, сприяючи послабленню підвищеної активності глутаматергічних процесів у ЦНС (ще одного найважливішого фактора патогенезу деменцій) і запальних реакцій, поліпшенню перфузії мозку тощо [35, 44]. Тому застосування препаратів — ІАХЕ сьогодні може розглядатися як золотий стандарт у лікуванні когнітивних розладів різної етіології і різного ступеня вираженості. При цьому особливий інтерес становить оцінка клінічних можливостей та перспектив препаратів — селективних інгібіторів АХЕ, з появою яких пов'язаний новий етап у фармакотерапії всього комплексу симптомів у пацієнтів з різними формами когнітивної дисфункції.

Препарати — селективні інгібітори АХЕ сьогодні включені до всіх світових рекомендацій щодо лікування деменцій. Обґрунтуванню їх застосування на різних етапах когнітивних порушень присвячено значну кількість публікацій [13, 15, 43, 45, 60]. Серед цих засобів найбільшу доказову базу в плані ефективності та безпеки фармакопрофілактики та фармакотерапії на ранніх стадіях ХА і СД, патогенетично тісно пов'язаних із синдромом ПКР, має **донепезил** — піперидинове похідне, що селективно і оборотно інгібує АХЕ і має високу й вибірку тропність до тканин головного мозку.

Донепезил став першим селективним ІАХЕ, який застосовується з метою фармакотерапії когнітивного дефіциту при деменціях з кінця 1990-х років. Але багато деталей патогенезу нейродегенеративного процесу ще не були до того часу вивчені, що знайшло своє відображення в оцінці його клінічних можливостей та динаміці цієї оцінки протягом наступного десятиліття. Сьогодні донепезил є засобом, що найбільш часто призначається при всіх формах деменції, а також схвалений FDA для призначення за цими показаннями [14, 58, 60].

З точки зору впливу на АХЕ донепезил має дві особливості.

1. Це єдиний «чистий» селективний ІАХЕ у цій групі препаратів, тобто його ефекти не стосуються інших ланок холінергічної медіації (пре- та постсинаптичних) і обмежуються виключно блокадою АХЕ [36, 63], що може сприяти підвищенню безпеки лікування та звуження спектра побічних ефектів. Таким чином, донепезил, на відміну від інших ІАХЕ, є максимально «чистим» активатором когнітивних процесів з обмеженим впливом на супутню симптоматику деменцій. Але це стає найважливішою перевагою донепезилу саме при його застосуванні при синдромі ПКР, коли якраз і важливий вплив передусім на симптоми когнітивного дефіциту.

2. Донепезил, знову ж таки на відміну від інших ІАХЕ, є швидким оборотним інгібітором АХЕ, з чим пов'язуються його більш сприятливі характеристики безпеки порівняно з іншими препаратами цієї групи [15, 31, 44].

Крім того, донепезил сьогодні розглядається і у більш широкому сенсі — як багатогранний потужний нейропротектор, що протидіє утворенню бета-амілоїду, ішемії та глутаматній ексайтотоксичності [44], і це значно розширює рамки його сприйняття виключно як інгібітора АХЕ і дозволяє більш глибоко зрозуміти його клінічні можливості, хоча не всі механізми його нейропротекторної дії ще достатньо мірою вивчені.

При клінічному вивченні донепезилу було виявлено, що цей препарат передусім поліпшує увагу та регуляторні когнітивні процеси, пов'язані з функцією лобних часток кори. По-друге, при цьому поліпшуються всі види пам'яті (оперативна, короткострокова, довгострокова), візуально-просторові та мовленнєві функції [8, 52, 63]. Таким чином, донепезил насамперед впливає на ті функції мозку, ослаблення яких є клінічною основою синдрому ПКР та його прогресування до ранньої стадії деменції.

Перші прояви клінічного ефекту донепезилу спостерігаються вже на 4-му тижні лікування. Прогресування поліпшення в середньому спостерігається 3–4 місяці, а стабілізація функцій зберігається близько 12 місяців (в окремих пацієнтів — до декількох років). Важливо відмітити, що ефективність донепезилу щодо гальмування прогресування когнітивного дефіциту спостерігається у пацієнтів як з наявністю бета-амілоїдних структур у мозку, так і без них, тобто і на ранніх, і на більш пізніх стадіях розвитку дементного процесу [25, 58].

Важливо підкреслити, що чим раніше розпочато терапію донепезилом, тим більше шансів на довготривалість його ефектів, тим успішніша профілактика трансформації синдрому ПКР у клінічно виражену форму деменції, а також фармакотерапія її ранньої стадії [32].

Ефективність донепезилу щодо стабілізації когнітивних функцій доведена не тільки в короткочасних дослідженнях, які тривали 6 місяців, а й у більш тривалій відкритій фазі досліджень терміном до 5 років [52].

На особливу згадку заслуговує переконлива доказова база ефективності донепезилу при СД. У численних клінічних дослідженнях впливу донепезилу на різні параметри в рамках СД легкого та помірного ступеня при прийомі препарату протягом 6 місяців у дозі 5 та 10 мг/добу продемонстровано вірогідне поліпшення когнітивних (MMSE, ADAS-cog) та глобальних (CIBIC-plus) функцій, повсякденної активності та соціальних контактів [8, 10, 24, 61], причому доза 10 мг/добу у більшості досліджень виявилася ефективнішою. При цьому виявлено високий рівень безпеки та переносимості терапії донепезилом, що наближається, особливо при дозі 5 мг/добу, до показника плацебо [24].

До цінних у клінічному плані фармакокінетичних характеристик донепезилу слід віднести майже 100-відсоткову біодоступність, лінійний характер накопичення у плазмі, що дозволяє прогнозувати можливу плазмову концентрацію, а також період напіввиведення, який дорівнює 70 годинам, що, на відміну від інших ІАХЕ, дозволяє приймати препарат 1 раз на добу і, відповідно, поліпшує комплаєнс у процесі лікування, особливо тривалого.

Необхідно пам'ятати, що саме прогнозованість фармакотерапевтичних ефектів та безпека є одними з найважливіших переваг донепезилу, що дозволяє досить обґрунтовано оцінювати результати лікування та приймати рішення щодо доцільності його продовження.

Що стосується дозового режиму при застосуванні донепезилу, то відомо, що його ефективність, як і всіх ІАХЕ, у межах терапевтичного діапазону є додозалежною, тому для отримання максимально можливого ефекту слід прагнути до найвищої рекомендованої дози. У зв'язку з цим при застосуванні донепезилу, як і більшості нейро- і психотропних засобів, необхідне титрування дози, тобто перехід від стартової дози 5 мг, яка приймається протягом 4–6 тижнів (терміни досягнення рівноважних концентрацій препарату в плазмі), до дози 10 мг — максимальної рекомендованої дози, яка є одночасно і підтримувальною дозою. Перевищення цієї дози, як правило, не призводить до суттєвого посилення клінічного ефекту, тоді як імовірність побічної дії значно зростає.

У цілому донепезил характеризується найпростішою схемою титрування дози з усіх ІАХЕ, і це також слід розглядати як фактор, що істотно підвищує комплаєнс у процесі лікування.

До інших клінічних переваг донепезилу слід віднести:

1) відсутність необхідності моніторингу функцій печінки через відсутність гепатотоксичності;

2) відсутність необхідності корекції дози у літніх пацієнтів через відсутність вікових змін фармакокінетичних параметрів;

3) відносно низький потенціал міжлікарської взаємодії, що суттєво підвищує безпеку лікування в умовах поліпрагмазії при супутній соматичній та/або психічній патології, яка майже завжди спостерігається у пацієнтів похилого віку, та дозволяє безпечно поєднувати терапію донепезилом із застосуванням ноотропних та вазотропних засобів.

Що стосується побічних ефектів при лікуванні донепезилом, то всі вони переважно пов'язані з проявами гіперактивації холінергічних систем ЦНС і організму в цілому, як правило, є слабо або помірно вираженими і коригуються зменшенням дози та/або зміною схеми лікування. Їх можна розділити на 2 основні групи:

1) які виникають на етапі титрування дози: в основному порушення з боку шлунково-кишкового тракту — нудота, блювання, діарея, диспепсія, а також анорексія, слабкість, запаморочення; у більшості випадків вони бувають легкими або помірними і мають минулий характер;

2) які виникають на етапі підтримувальної терапії: в основному порушення з боку ЦНС — збудження, інсомнія, тривожність; з боку серцево-судинної системи — брадикардія, порушення провідності міокарда, м'язові спазми [32].

З метою профілактики побічних ефектів рекомендується поступове титрування дози, прийом препарату під час або після їди.

Особливу обережність слід виявляти у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла або блокадою серця, свіжою виразкою шлунка, при тяжких обструктивних ураженнях легень, бронхіальній астмі, коли активація холінергічних процесів може погіршувати соматичну симптоматику.

У разі виникнення побічних ефектів (особливо при синдромі ПКР) можливе зменшення дози донепезилу за рахунок супутньої когнітивної дії ноотропних і нейропротекторних засобів (наприклад, Брейнаксону Віта).

Таким чином, сьогодні донепезил слід розглядати як препарат вибору у реалізації стратегії фармакопрофілактики при синдромі ПКР та фармакотерапії ранніх стадій деменції. Успішному застосуванню цього препарату у неврології сприяють такі обставини:

1) патогенетичність клініко-фармакологічної дії на основні механізми розвитку когнітивних розладів;

2) доведена клінічна ефективність щодо впливу на вираженість когнітивних порушень;

3) задовільний рівень безпеки;

4) високий ступінь досягнення комплаєнсу;

5) можливість тривалого амбулаторного застосування.

Серед препаратів донепезилу, наявних в Україні, на особливу згадку заслуговує препарат **Донекс**, що повністю відповідає всім європейським стандартам якості і при цьому економічно доступний. Це єдиний в Україні донепезил, який має ОДТ-форму (таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині). Випускається у двох до-

зових формах — по 5 та 10 мг, що дозволяє оптимально проводити титрування дози та забезпечувати різні дозові режими на різних етапах терапії.

Разом з тим при більш виражених симптомах деменції, особливо при приєднанні (що спостерігається досить часто) психоемоційних і поведінкових розладів, призначення самого лише донепезилу може бути недостатнім для корекції клінічної картини захворювання. І тут саме час згадати про інший інструмент фармакотерапії, що також затверджений FDA [60] і включений в міжнародні рекомендації з лікування деменції, — **мемантин**.

Стратегія глутаматергічної фармакотерапії набула останніми роками особливої популярності.

Глутамат сьогодні розглядається як один із провідних нейрохімічних механізмів реалізації когнітивних функцій. Його ефекти в ЦНС реалізуються, зокрема, через систему специфічних NMDA-(N-метил-D-аспартатних) рецепторів. Фізіологічна роль NMDA-рецепторів пов'язана із забезпеченням формування пам'яті (особливо довгострокової) та процесів нейропластичності (через активацію мережі міжнейронних контактів) [48, 50].

При всіх формах деменцій, що супроводжуються розвитком нейродегенеративного процесу, відзначається гіперактивність NMDA-рецепторів і як результат — розвиток феномена ексайтотоксичності — каскад дегенеративних реакцій у нейроні — метаболічна дезінтеграція, оксидативний стрес та апоптоз, що призводять до загибелі клітини. Крім того, гіперактивація NMDA-рецепторів підвищує інтенсивність утворення бета-амілоїду і тау-протеїну — основних нейрохімічних маркерів ХА [48].

Отже, за певних умов глутамат може безпосередньо токсично впливати на нейрони, формувати прояви когнітивного дефіциту і навіть порушень вищих психічних функцій — поведінкових реакцій і психоемоційного балансу, тобто всього симптомокомплексу, що спостерігається при різних клінічних формах деменції.

У результаті розвитку стратегії глутаматергічної фармакотерапії деменцій, заснованої на блокаді гіперактивних NMDA-рецепторів і перериванні реакцій ексайтотоксичності, став одним з важливих напрямів сучасних нейрофармакології, неврології та психіатрії, практичним результатом чого і стали розробка та впровадження в практику препарату мемантин.

За своєю хімічною природою мемантин належить до групи адамантанів, відомих сполук — регуляторів активності NMDA-рецепторів. Однак унікальною властивістю саме мемантину є здатність не просто блокувати згадані рецептори, а діяти як своєрідний «адаптоген» глутаматергічної нейромедіації, тобто з можливістю підтримки фізіологічної ролі глутамату (через активацію іонного каналу), але забезпечуючи блокаду цього каналу за умов розвитку ексайтотоксичності при патологічному збудженні рецепторів NMDA. Цей механізм створює умови для припинення патологічної імпульсації такого типу рецепторів, зберігаючи можливість реалізації фізіологічних глутаматергічних рецептор-ефекторних реакцій. У результаті описаного механізму

мемантин виявляє здатність до нейропротекції щодо холінергічних нейронів у базальному ядрі Мейнерта, послаблює процеси апоптозу і зберігає повноцінне функціонування гіпокампа, що призводило в експерименті та в клініці до вираженого поліпшення всього спектра когнітивних функцій [42, 50].

При клінічному застосуванні мемантину стало зрозуміло, що він має найбільш комплексну клініко-фармакологічну дію з усіх препаратів, що застосовувалися для лікування деменцій.

У пацієнтів з різними формами деменції (передусім ХА, СД і змішаних) під впливом мемантину відзначається поліпшення всього спектра когнітивних функцій (пам'ять, орієнтація, швидкість нейродинамічних процесів), а також розладів мовлення, психоемоційних функцій, психопатологічної симптоматики (сплутаність, страх); крім того, наявний медико-соціальний ефект — зменшення соціального навантаження на родичів пацієнтів і обслуговуючий персонал [19, 50, 51]. У цілому позитивний терапевтичний ефект різного ступеня вираженості досягався у 75–88 % пацієнтів, що слід визнати досить високим показником у фармакотерапії деменцій. При цьому для мемантину характерні:

- довгостроковий характер виявлених ефектів (при лікуванні тривалістю до 1 року);

- досить високий ступінь безпеки та хороша переносимість порівняно з іншими психотропними засобами.

Нарешті, однією з головних переваг мемантину в клініко-фармакологічному плані є практично повна відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами, зокрема кардіо- та вазотропного типу дії [18], що широко застосовуються у комплексній терапії СД і як супутня терапія при ХА та інших формах деменції у пацієнтів з кардіологічною та цереброваскулярною патологією, а також ефективне поєднання з ІАХЕ.

Включення мемантину до схем лікування препаратами — ІАХЕ сприяє вірогідному підвищенню ефективності терапії в плані поліпшення параметрів когнітивної сфери, функціональної активності, психоемоційної та поведінкової симптоматики й загального стану при термінах спостереження 6–12 місяців [6, 22, 47]. Зазначені результати з фармакологічної точки зору обґрунтовані різними взаємодоповнюючими механізмами дії цих препаратів на нейродегенеративні процеси у ЦНС, а саме на два найважливіші компоненти їх патогенезу — глутаматергічну ексайтотоксичність та холінергічний дефіцит [8]. Крім того, вказана комбінація вірогідно підвищує 5-річний термін виживання у пацієнтів з ХА, що є найважливішим показником ефективності лікувальної стратегії [62].

Особливо слід згадати спеціальне довгострокове багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження DOMINO [39], присвячене оцінці 52-тижневого спільного застосування донепезилу та мемантину у 295 пацієнтів з ХА середнього та тяжкого ступеня. Незважаючи на те, що при первинному аналізі результатів цього дослідження позитивний синергічний ефект донепезилу та мемантину не був ви-

явлений, наступний поглиблений статистичний аналіз вибірки пацієнтів та поетапних (від візиту до візиту) результатів оцінки параметрів когнітивної, поведінкової та психоемоційної сфери підтвердив незаперечну перевагу поєднаного прийому мемантину і донепезилу після 3 місяців прийому останнього як монотерапії [37]. Дуже важливо при цьому відзначити, що йдеться саме про додавання мемантину до курсового лікування ІАХЕ, тоді як заміна донепезилу на мемантин не виявила будь-якого клінічного поліпшення.

Побічні ефекти при застосуванні мемантину відзначаються нечасто і виявляються, як правило, при прискореному титруванні дози у вигляді психомоторного збудження, занепокоєння, запаморочення, головного болю, стомлюваності, інсомнії, нудоти, які найчастіше коригувалися простим зниженням дозового навантаження чи стратегії титрування.

Таким чином, стратегія застосування донепезилу і мемантину при різних формах і стадіях деменції може виглядати так:

1. При ХА та змішаних нейродегенеративно-судинних формах:

- при вперше діагностованій деменції легкого та середнього ступеня тяжкості — розпочинати лікування з монотерапії донепезилом; за його неефективності чи непереносимості — перейти на монотерапію мемантином; при недостатній ефективності ІАХЕ у пацієнтів з ХА середнього ступеня тяжкості — перейти на схему донепезил + мемантин;

- при деменції тяжкого ступеня — у разі неефективності або непереносимості донепезилу призначити монотерапію мемантином, в інших випадках — одразу призначати схему донепезил + мемантин.

2. При СД:

- призначити монотерапію донепезилом (на ранніх стадіях) або мемантином (при неефективності чи непереносимості донепезилу) або поєднання донепезил + мемантин (на більш просунутих стадіях або за наявності психіатричної симптоматики) при обов'язковому одночасному застосуванні вазотропних, нейропротекторних та нейрометаболічних засобів.

Схема титрування дози при призначенні мемантину не становить особливих складнощів і полягає у призначенні одноразово початкової дози 5 мг/добу з подальшим її підвищенням щотижнево на 5 мг і досягненням протягом 1 місяця рекомендованої терапевтичної дози 20 мг/добу.

При виборі препарату мемантину на особливу увагу заслуговує препарат Мемокс, що випускається у повній відповідності до сучасних стандартів GMP у вигляді таблеток, які містять 10 та 20 мг мемантину гідрохлориду. Подібна різноманітність дозових форм Мемоксу дозволяє максимально індивідуалізувати схеми терапії, застосовувати гнучкий режим титрування дози, оптимально коригувати дозові навантаження і, зрештою, забезпечувати досягнення необхідного комплаєнсу в процесі терапії.

У підсумку слід зазначити, що стратегія послідовної фармакопрофілактики та фармакотерапії когнітивних порушень різного генезу і вираженості — від

вік- та стрес-залежних донозологічних форм до виражених клінічних проявів деменції — є однією з найбільш актуальних і затребуваних з клінічної точки зору у сучасних умовах вітчизняної медичної практики. Саме в рамках цієї стратегії особливо важливе розуміння місця тієї чи іншої групи лікарських засобів і конкретного препарату з метою досягнення максимального профілактичного й терапевтичного ефекту і підвищення безпеки лікування.

Конфлікт інтересів. Не заявлено.

Список літератури

1. Бачинська Н.Ю. Синдром м'якого когнітивного зниження у осіб старшого віку. *Журн. АМН України*. 2004. Т. 10, № 3. С. 555-562.
2. Бачинська Н.Ю., Рожельюк І.Ф., Холін В.О., Демченко О.В., Шулькевич А.А. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. *Журн. неврол. ім. Н.Б. Маньковського*. 2015. № 2. С. 13-20.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. *Вісник фармакол. фарм.* 2003. № 5. С. 18-21.
4. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. *Рац. фармако-тер.* 2010. № 2. С. 30-33.
5. Бурчинський С.Г., Райченко О.В., Шулькевич О.А. та ін. Хронічний стрес і «хвороби цивілізації»: нові можливості фармакотерапії. *Практикуючий лікар*. 2020. № 1. С. 58-64.
6. Демченко А.В., Аравіцька Дж.Р. Сучасні аспекти діагностування та лікування пацієнтів з деменцією. *НейроNews*. 2024. № 1 (специл.). С. 22-31.
7. Дзяк Л.А., Школьник В.М., Кольбус О.І. Хвороба Альцгеймера: діагностика та лікування. *Здоров'я України*. 2012. № 1(20). С. 6.
8. Донепезил при деменції: доведена ефективність і безпека лікування. *Міжнар. неврол. журн.* 2023. № 2. С. 32-41.
9. Луцький І.С., Лютикова Л.В., Луцький Є.І. Вітаміни групи В у неврологічній практиці. *Міжнар. неврол. журн.* 2008. № 2. С. 89-93.
10. Маньковський М.Б., Бачинська Н.Ю. Синдром помірних когнітивних розладів і старіння. *Журн. неврол.* 2014. Т. 2, № 1. С. 5-11.
11. Мишаківська О.М. Когнітивні розлади у похилому віці: від легкого когнітивного порушення до деменції. *НейроNews*. 2018. № 1. С. 28-29.
12. Міщенко Т.С., Міщенко В.Н. Судинна деменція. *НейроNews*. 2011. № 2/1. С. 32-34.
13. Настанови щодо фармакологічного лікування пацієнтів із деменцією. *НейроNews*. 2021. № 8. С. 50-60.
14. Пісоцька О.В. Хвороба Альцгеймера: що ми знаємо і що на горизонті? *Здоров'я України*. 2024. № 18. С. 25.
15. Полівода М.В. Сучасні можливості фармакотерапії у пацієнтів із деменцією. *НейроNews*. 2023. № 1. С. 24-29.
16. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. В.М. Коваленка. К., 2022. 463 с.
17. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г., Клебан Е.И. Терапия деменции: от эффективности к повышению качества жизни пациента. *Ліки України*. 2011. № 9. С. 64-71.
18. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Рациональное использование мемантина: обзор доказательной базы. *НейроNews*. 2015. № 2. С. 51-54.
19. Холін В.О., Бачинська Н.Ю. Практичні аспекти застосування мемантину у лікуванні альцгеймерівської деменції. *Міжнар. неврол. журн.* 2016. № 1. С. 90-96.
20. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? *Укр. мед. часопис*. 2022. № 4 (VII-VIII). С. 8-18.
21. *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. N.Y.: John Wiley & Sons, 2001. 852 p.
22. Atri A. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Res. Ther.* 2013. V. 5. P. 1-11.
23. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. *Handb. Clin. Neurogeriatr.* N.Y.: Etenboro Press, 2018. P. 146-169.
24. Black S., Roman G.C., Geklmacher D.S. et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003. V. 34. P. 2323-2330.
25. Byeon G., Byun M.S., Yi D. et al. The effect of cholinesterase inhibitors on neurodegeneration in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Clin. Psychopharmacol. & Neurosci.* 2025. V. 23. doi.org/10.9758/cpn.24.1238.
26. 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. V. 13. P. 491-498.
27. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. V. 11. P. 110-129.
28. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging*. 2013. V. 8. P. 131-137.
29. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int. Psychogeriatr.* 2002. V. 14, suppl. 1. P. 51-75.
30. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. V. 19. P. 313-319.
31. Farlow M.R. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2002. V. 14, suppl. 1. P. 93-126.
32. Farlow M.R., Cummings J.L., Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. *Amer. J. Med.* 2007. V. 120. P. 388-397.
33. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids*. 2000. V. 106. P. 1-29.
34. Garon G., Castagna A., Iacava R. et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives. *Alzheimer's & Dementia*. 2014. V. 10, suppl. P. 502.
35. Gauthier S., Emre M., Farlow M.R. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. V. 19. P. 707-714.
36. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Interv. Aging*. 2008. V. 3. P. 211-225.

37. Hendrix S. Post hoc evidence for an additive effect of memantine and donepezil consistent findings from DOMINO-AD study and memantine clinical trial program. *J. Prevent. Alzheimer's Dis.* 2015. V. 2. P. 165-171.
38. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci.* 2003. V. 5. P. 27-34.
39. Howard R., McShane R., Lindesay J. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Eng. J. Med.* 2012. V. 366. P. 893-903.
40. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 18. P. 336-345.
41. Inestrosa N., Alvarez A., Perez C. et al. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron.* 1996. V. 16. P. 881-891.
42. Johnson J.W., Kotermanski S.E. Mechanisms of action of memantine. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. V. 6. P. 61-67.
43. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P. et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *Brit. Med. J.* 2005. V. 331. P. 321-327.
44. Kim S.H., Kandiah N., Hsu J.-L. et al. Beyond symptomatic effects: potential of donepezil as a neuroprotective agent and disease modifier in Alzheimer's disease. *Brit. J. Pharmacol.* 2017. V. 174. P. 4224-4232.
45. Kim Y., Kang D.W., Kim G.H. et al. Clinicak practice guidelines for dementia: recommendations for cholinesterase inhibitors and memantine. *Dement. Neurocogn. Disord.* 2025. V. 24. P. 1-23.
46. Lindmark A.P. Anxiety Disorders. *Psychopathological Syndromes in General Practice.* N.Y.: Owen Press, 2014. P. 64-92.
47. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. V. 18. P. 864-880.
48. Miladinovic T., Nashed M.G., Singh G. Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies. *Biomolecules.* 2015. V. 3. P. 3118-3134.
49. Petersen R.C. Clinical practice. Mild cognitive impairments. *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 2227-2234.
50. Rio-Sancho S. Memantine and Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Diagnosis and Management in Dementia. Vol. 1. The Neuroscience of Dementia. Chapter 32.* P. 511-527.
51. Robinson D.W., Keating G.M. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs.* 2006. V. 66. P. 1515-1534.
52. Rogers S.L., Doody R.S., Pratt R.D. et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur. Neuropharmacol.* 2000. V. 10. P. 195-203.
53. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. Acetylcholine. *Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* London: Etenboro Press, 2006. P. 165-230.
54. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. V. 5. P. 167-177.
55. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007. V. 69. P. 2197-2204.
56. Secades J.J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev. Neurol.* 2022. V. 75, suppl. 5. P. S1-S89.
57. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. V. 25. P. 2439-2446.
58. Sheikh M., Ammar A. Efficacy of 5 and 10 mg donepezil in improving cognitive function in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurosci.* 2024. V. 18. doi: 10.3389/fnins.2024.1398952.
59. Solomon L.R. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007. V. 21. P. 113-130.
60. Varadharajan A., Davis A.D., Ghosh A. et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease — a primer on FDA-approved drugs. *J. Neurosc. Rural Pract.* 2023. V. 14. P. 566-573.
61. Wilkinson D.G., Doody R.S., Helme R. et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003. V. 61. P. 479-486.
62. Yaghmaei E., Lu H., Ehwerhemuepha L. et al. Combined use of donepezil and memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Commun. Med. (Lond).* 2024. V. 43. P. 99.
63. Zhang X., Lian S., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairments: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022. V. 213. e107134.

UA-CNSP-PUB-092025-409

Отримано/Received 27.06.2025

Рецензовано/Revised 01.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.08.2025

Information about author

S. Burchynskyi, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: sburchynsky@gmail.com

Conflicts of interests. Not declare.

S. Burchynskyi

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

Strategy of sequential pharmacoprophylaxis and pharmacotherapy for the syndrome of mild cognitive impairment and early stages of dementia

Abstract. The article addresses current problems of pharmacotherapy for various forms and stages of cognitive impairment. Their medical and medical-social significance is substantiated as one of the most important pathological consequences of chro-

nic stress. The concept of sequential pharmacoprophylaxis and pharmacotherapy of cognitive impairment is analyzed — from age- and stress-related cognitive disorders to pronounced clinical manifestations of various forms of dementia. Special attention of

clinicians to mild cognitive impairment (MCI) syndrome as an important pharmacotherapeutic target is substantiated in terms of slowing the further progression of dementia. The article highlights the use of nootropic and neuroprotective drugs in the early stages of cognitive deficit and cholinergic pharmacotherapy, in particular selective acetylcholinesterase inhibitors as an effective pathogenetic approach to mitigating cognitive decline in MCI syndrome and the early stages of dementia. The need to use glutamatergic drugs in more severe forms of cognitive deficits, as well as in cases involving psychoemotional and behavioral disorders in dementia is separately highlighted. Existing drugs of this type of action are considered in detail, along with features of their mechanisms of action and clinical effects. A special place

is given to the combined nootropic and neuroprotective agent Brainaxon Vita as a tool of pharmacoprophylactic strategy in pre-nosological age- and stress-related cognitive impairments. In MCI syndrome and the early stages of neurodegenerative and vascular forms of dementia, special attention is paid to the selective acetylcholinesterase inhibitor donepezil (Donex), the analysis of its mechanisms of action and the evidence base for its clinical effectiveness. As a tool for effective glutamatergic pharmacotherapy, memantine (Memox) is considered, along with its potential and clinical advantages.

Keywords: cognitive impairment; dementia; nootropics; neuro-protectors; cholinergic and glutamatergic pharmacotherapy; donepezil; memantine

MODAFINIL-NKS

МОДАФІНІЛ-НКС



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НАДМІРНОЇ СОНЛИВОСТІ
У ДОРΟΣЛИХ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З НАРКОЛЕПСІЄЮ З АБО
БЕЗ КАТАПЛЕКСІЇ

Ясність думок!
Енергія дій!



ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ШЛЯХОМ РЕГУЛЮВАННЯ ЦИКЛІВ СОН – НЕСПАННЯ

Скорочена інформація про лікарський засіб МОДАФІНІЛ-НКС (РП. UA/20603/01/01 від 13.09.2024). Склад: діюча речовина: модафініл; 1 таблетка містить модафінілу 200 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психоаналептики. Психоінсультатори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю, та нотиопні препарати. Симптоматетики центральної дії. Модафініл. Код АТХ N06B A07. Показання. Лікування надмірної сонливості у дорослих, пов'язаної з нарколепсією з або без катаплексії. Надмірна сонливість визначається як утруднення підтримання неспання та підвищена ймовірність засинання в неадекватних ситуаціях. Протипоказання. Гіперчутливість до модафінілу або до будь-якого іншого компонента препарату. Неконтрольована помірна або тяжка артеріальна гіпертензія. Серцева аритмія. Спосіб застосування та дози. Початкова - 200 мг на добу, можна розділити на два прийоми або приймати одразу вранці. Максимальна - 400 мг, залежно від реакції. Літнім - починати з 100 мг. Таблетки ковтати цілими, запивати водою. Дітям до 18 років не рекомендовано. Побічні реакції: часті - головний біль, запаморочення, безсоння, рідкі - алергія, підвищена збудливість, інші. Особливі застереження. Не застосовувати при вагітності та годуванні. Регулярно контролювати тиск, серце, психічний стан. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Шанель Медікал Анлімітед Компані. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Дублін Роуд, Лохрей, Н62 FN90, Ірландія. Інформація для фахівців системи охорони здоров'я для розповсюдження на наукових конгресах, конференціях, симпозиумах, майстер-класах та інших заходах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомитися з повною зареєстрованою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Модафініл-НКС, яка міститься на <http://www.drz.com.ua>. ТОВ «НКС-Фарм». 01103, Україна, м. Київ, вул. Михайла Бойчука, буд. 6, офіс 103. Тел. +38(095)579-00-21

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Денна сонливість: як знайти та знищити причину

3 вересня у м. Львові (Україна) відбувся XVII нейросимпозіум, в рамках якого професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ Ужгородський національний університет, засновник Інституту неврології та психології, голова Обласного товариства неврологів Закарпаття та Української академії неврології М.М. Орос виступив із доповіддю на тему діагностики та лікування денної сонливості.

— Взагалі ми всі пов'язані з циркадним ритмом. Але інколи нам треба зрозуміти динаміку процесу: чи нам треба спати, чи нам треба бути бадьорими? Чи завжди пов'язана із заходом сонця сонливість — це добре? Пропоную вашій увазі випадок із пацієнтом С., який з незрозумілих причин засинає під час несення вахти. Хворіє вже багато років, але поки не був в армії, це було несуттєво. З початком служби випадки сонливості почастішали, і це почало заважати роботі. Він починає виконувати певні функції за пультом, далі за кермом автомобіля, а потім — просто засинає. Який в нього діагноз? Якщо ми говоримо про діагноз, то перше, що спадає на думку, це синдром сонного апное, коли людина не спить вночі нормально. Це може бути просто втома, може бути астенія. Але якщо це відкинути, то ми думаємо про нарколепсію. І я для себе це сформулював таким чином: «Захід сонця вдень». Нарколепсія — це коли людина засинає тоді, коли вона не повинна спати, це як затемнення сонця. Нарколепсія — це рідкісне захворювання мозку, при якому людина раптово засинає у невідповідний час. Це неможливість підтримувати стан неспанья та пильність протягом дня, як би людина цього не хотіла, коли сон починається неконтрольовано або у невідповідний час. Дуже важливо, що такий стан може тривати не менше 3 місяців. Якщо такий стан настає транзиторно, через те що у пацієнта депресія, астенія або просто втома, то він минає. У пацієнтів з нарколепсією він не минає ніколи. Напади сну можуть статися будь-якої миті. Тривалість сну залежить від людини. Інколи це декілька секунд, інколи — декілька хвилин, а інколи це може бути декілька разів по 10 хвилин на день. Важливим симптомом для таких пацієнтів є катаплексія, коли відбувається зниження тону, виникає м'язова слабкість і часто падає

голова та опускається щелепа. Часто пацієнт пробуджується, у нього з'являється безконтрольна мова: він ніби щось хоче сказати, але не може; виникає двоїння в очах, часто відбувається порушення фокусування. Пацієнт беззмістовно говорить, виходить з цього стану і знову повертається. Зазначені стани характерні саме для нарколепсії. Наведу приклад іншого пацієнта з нарколепсією, який довго лікувався з приводу епілепсії. Він звертається за лікуванням епілепсії, але раптово під час прийому в нього просто падає голова. Це класичний приклад катаплексії у пацієнта із нарколепсією. Дуже важливою у таких пацієнтів є наявність гіпнагогічних та гіпнопомпічних галюцинацій. При катаплексії пацієнт втрачає можливість рухатися, це супроводжується певними ілюзіями, зоровими галюцинаціями, і їх важко відрізнити від інтенсивних мрій. На превеликий жаль, такі галюцинації, як кажуть пацієнти, є дуже жахливими. У таких пацієнтів під ранок виникає катаплексія, явище сонного паралічу з жахливими галюцинаціями, через це вони не сплять нормально і не можуть нічого зробити для поліпшення свого стану. Сонний параліч істотно погіршує якість життя.

Циркадна фізіологія — це наука, що займається вивченням процесів сну і неспанья. Ми перебуваємо під впливом орексину, кортизолу та мелатоніну. Нам необхідні аденозин, орексин і мелатонін для підтримання циркадного ритму. Дуже важливо, що ми маємо отримувати гомеостатичний драйв. У разі дотримання режиму сну і неспанья засинання і прокидання відбуваються приємно.

Якщо говорити про фрагментований сон, то це не тільки апное, це не тільки синдром неспокійних ніг, це не тільки безсоння. Фрагментованим сном характеризується позмінна робота. Скажіть, будь ласка, хто з вас чергує вночі? Я, слава богу, ні. Я працював на швидкій перші два роки свого лікарського шляху, і це був найжахливіший період мого життя. Я не знаю, як можна постійно чергувати, чесно, я не знаю. Це для мене найгірше, що може бути. Але є люди, які звикли до цього. На заході існує проблема інтернатури або резидентури. Багато наших спеціалістів, які виїхали і є неврологами, переходять на психіатрію, тому що там немає нічних чергувань. І це дуже важливий момент. Позмінна робота

призводить до того, що із здорової людини ми робимо хвору. Ми просто ламаємо їй сон. З точки зору фізіології ми штучно додаємо їй адреналіну, робимо штучну гіпоглікемію. Якщо людина не спить, у неї збільшується рівень аденозину, а ми активуємо у неї вироблення кортизолу. Також дуже важливою є центральна сонливість, яка стосується енцефалітів, уражень нервової системи, але це рідкісне явище. Одним з діагнозів є нарколепсія. У такому разі дуже важливо оцінити анамнез: щоденник сну, шкала Епворта і багаторазовий тест на латентність. Шкала сонливості Епворта — це опитувальник, який використовується для оцінки ймовірності того, що ви заснете під час виконання різних дій.

Якщо ви набрали більше 11 балів з того, що ми бачимо на рис. 1, то вам треба звернутися до лікаря, тому що навіть сідати за кермо вам небезпечно. Наголошу, що небезпека стосується не тільки вас, а і тих, хто навколо вас.

Багаторазовий тест на латентність сну — це стандартний метод оцінки гіперсонливості. Іноземні далекобійники обов’язково проходять тестування за шкалою Епворта для допуску до роботи.

Клінічні особливості нарколепсії: надмірна сонливість удень, катаплексія, сонний параліч, гіпнагогічні галюцинації, порушений нічний сон (що дуже важливо). Якщо говорити про патофізіологію, то нарколепсія — це класичне автоімунне захворювання. Ми маємо антитіла до орексину, він не може подіяти, тому ми не можемо мати нормальну активність. Низький рівень гіпокретину або орексину пояснює те, що у пацієнта знижена активність і бадьорість. Рівень гіпокретину найнижчий у пацієнтів з нарколепсією та катаплексією. Якщо говорити про асоціацію з психічними розладами,

Ситуація	Можливість дрімати або спати (0–3)
Сидить і читає	
Перегляд телевізора	
Бездіяльне сидіння в громадському місці	
Пасажир автотранспорту протягом години або більше	
Лежачи вдень	
Сидить і розмовляє з кимось	
Тихо сидить після обіду (без алкоголю)	
Під час руху зупинився на кілька хвилин у пробці	
0 — ніколи не дрімав і не спав; 1 — невелика ймовірність спати або дрімати; 2 — середня ймовірність спати або дрімати; 3 — висока ймовірність спати або дрімати	

Рисунок 1. Шкала сонливості Епворта

дами, то рівень гіпокретину змінюється при розладах настрою. І от саме тут депресія, obsесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) взаємодіють з порушеннями сну, коли пацієнт буде говорити: «Я вдень взагалі не можу ніяку роботу робити, а вночі взагалі не можу очі заплющити». Часто виникають розлади підвищених активностей або розлади, пов’язані з прийомом деяких речовин. Речовиною, яка впливає майже на все, є кокаїн. І ви кокаїнщика

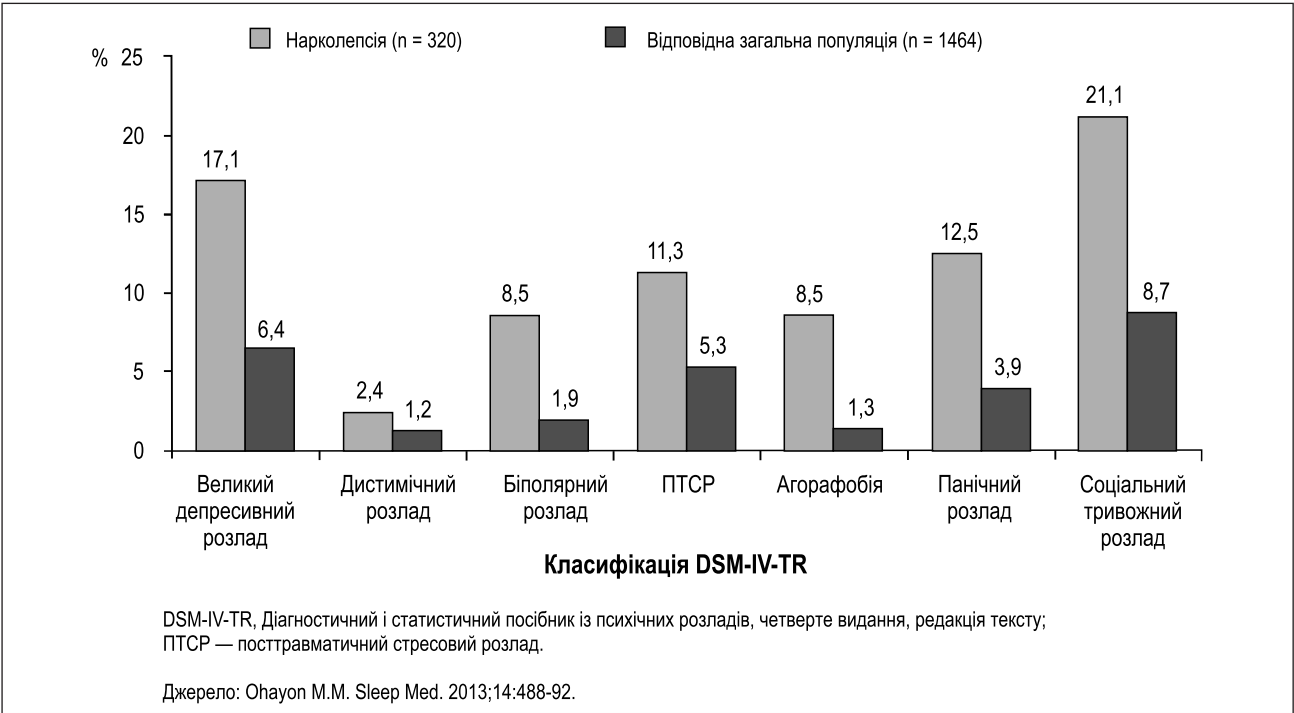


Рисунок 2. Психіатричні супутні захворювання при нарколепсії

будете чітко бачити за його активністю, неадекватною поведінкою, різкими змінами настрою.

Вторинна нарколепсія часто виникає при травмах голови, пухлинах головного мозку, розсіяному склерозі та енцефаліті. Міжнародна класифікація розладів сну 3-го періоду свідчить про те, що існує нарколепсія 1-го і 2-го типу. Нарколепсія 1-го типу перебігає найтяжче, тому що це нарколепсія з катаплексією, з падіннями та травмами, коли пацієнт раптово засинає. Нарколепсія 2-го типу перебігає без катаплексії, є легшою і характеризується короткочасними періодами засинання. Суб'єктивна сонливість часто сприймається нами як нарколепсія, але це не є нарколепсія. Часто це може бути навіювана сонливість. Але існує явище сонливості при депресії, при ПТСР, і саме вона лікується антидепресантами. Найчастіше ми використовуємо препарати есциталопраму. Це один з найпопулярніших антидепресантів відповідно до призначень в усіх куточках України. Серед пацієнтів, які приймають антидепресанти, приблизно 70 % приймають есциталопрам. І тут ви вже обираєте той генерик, який вам до вподоби.

Надмірна денна сонливість при великому депресивному розладі трапляється у 8,9 % пацієнтів віком молодше 13 років та у 75,8 % старших пацієнтів. До психіатричних діагнозів, які включають надмірну денну сонливість, належать такі: великий депресивний розлад, стійка депресія, біполярний розлад, шизоафективний розлад, наркологічні компоненти та розлади із гіперсонливістю. Тут ми рідко бачимо пацієнта, який не мав би попереднього лікування (рис. 2).

При нарколепсії маємо всі розлади настрою, які набагато частіше зустрічаються, ніж у загальній популяції. Але нарколепсія — це окрема автоімунна хвороба. Лікування нарколепсії включає 3 основні підходи, і найперший підхід — це модафініл. У світі поки що немає нічого кращого. Мені дехто скаже, що можна придбати будь-які таблетки-стимулятори і не спати. Але всі вони викликають залежність. Модафініл в рекомендованих дозах не викликає залежності. Класичний амфетамін також дасть ефект, але він викличе залежність та побічні ефекти, в тому числі з боку серцево-судинної системи. Лікування нарколепсії модафінілом — це моделювання вашого життя. Для нарколепсії 1-го типу може бути комбінація оксидату натрію із модафінілом. При нарколепсії 2-го типу модафініл має бути першою лінією лікування. 200 мг на день є ефективною дозою, але має бути позитивне використання. Препарати від цукрового діабету та високого тиску приймаються позитивно, і ви повинні усвідомити, що це частина ваших обов'язкових дій для нормального життя. Приймав 200 мг модафінілу вранці і забув, що в тебе є нарколепсія. Модафініл-НКС вже є в наявності в Україні, і його можна придбати за рецептом в аптеках. Раніше ми його мали возити з інших країн. Тепер маємо Модафініл-НКС 200 мг, який можемо активно використовувати в різних сферах. І тут дуже важливо зрозуміти, що модафініл використовується не тільки при нарколепсії. Модафініл дуже ретельно вивчався у лікуванні комплексу депресивних розладів. Зазвичай ваші пацієнти, які при-

ймають есциталопрам, кажуть: «Лікарю, ну ніби краще, але вранці так апатично, що нічого не хочеться». Треба зрозуміти, що модафініл — це психостимулятор. І ранковий прийом модафінілу на фоні депресії знімає апатію. Жоден антидепресант не знімає апатію, а психостимулятори апатію знімають. Інколи модафініл у депресивній фазі біполярного розладу може навіть врятувати людину. Що ще важливо — це безпечність терапії. Так от, на сьогодні маємо рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження модафінілу в лікуванні надмірної денної сонливості при нарколепсії (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270575/>). За результатами цього дослідження, при прийомі модафінілу у дозі 200 мг на добу побічні ефекти майже не спостерігалися. А от на дозі 400 мг на добу і вище були відмічені побічні ефекти.

Насправді існує багато психіатричних діагнозів, що спричиняють сонливість, тобто нарколепсія не є єдиною хворобою з таким симптомом. І є такий діагноз, який би я назвав «вимушений діагноз» — це позмінна робота; а інший момент я назвав би «тривога» (мається на увазі повітряна тривога). Я думаю, не потрібно нікому пояснювати, що таке позмінна робота і що таке тривога: ми не спимо, у нас забрали найважливіше, що належить людині, — сон. Розлади при позмінній роботі відбуваються у поліцейських, лікарів і, що важливо, у наших військових, які нас захищають і яким ми дуже дякуємо. Також це працівники ДСНС, комунальних служб, які постійно за потреби мають виїжджати на виклики вночі. І тут виникають два компоненти — безсоння і надмірна сонливість. Надмірна сонливість, наприклад військового, який захищає наше небо, є вкрай небезпечною. Так само, коли хтось потрапляє до чергового хірурга уночі, не хоче, щоб у нього була надмірна сонливість о 3-й годині, коли у вас, наприклад, апендицит. Якщо проаналізувати дані про поширеність розладу позмінної роботи, то близько 20 % працівників у розвинених країнах мали такий розлад. Від 10 до 38 % працівників нічної та вахтової змін мали розлади позмінної роботи. Тобто ми самі спричинили цю проблему. А лікування розладів позмінної роботи полягає в аналізі ситуації. І що важливо — ми акцентуємося на тому, чи важко залишатися пильним протягом ночі? І це саме те питання, яке ви ставите, коли пацієнт іде на нічну зміну або чергування. Якщо відповідь позитивна і це просто дрімота, то є два агенти з прокидання — це кофеїн та модафініл. Денний сон при позмінній роботі — це метод, який ми підтримуємо, але більшості людей складно вдень засинати через збудженість. Тобто якщо ви йдете на нічну зміну, ви маєте поспати, а далі для найбільшої активності ви маєте вмикати яскраве світло та вживати кофеїн. Проблема в тому, що не всі пацієнти можуть вживати кофеїн. До того ж циркадне поліпшення на фоні кофеїну може тривати декілька годин, але не може давати постійного ефекту. Норма кави — це десь 2 чашки на день, 4 — це вже багато. Одна з небезпек кави — це артеріальна гіпертензія. 1 чашка кави на день однозначно має профілактичний і тонізуючий ефект, 2 чашки

кави на день майже ні на що не впливають, а от 3 чи 4 і більше можуть дати побічні ефекти. А модафініл ми можемо використовувати у пацієнтів з позмінною роботою. І тут постало питання: що краще — модафініл, кофеїн чи світло із плацебо? Було цікаве дослідження (Wingelaar-jagt et al. J Psychopharm. 2022), в результаті якого з'ясували, що найбільша сонливість була у пацієнтів з плацебо, трохи краща ситуація була у пацієнтів, які вживали 300 мг кофеїну, і найменше сповільнення реакцій було у пацієнтів з модафінілом.

Найбільша втрата уваги була у пацієнтів з плацебо. І спочатку здавалося, що кофеїн трохи стабілізує увагу, а коли минало 1–3 години, то ми бачили, що кофеїн перестав тримати увагу і відбувається погіршення уваги. Через 8 годин робочої зміни найкраще увага зберігалася у пацієнтів з модафінілом. Якщо підсумувати, то найбільша сонливість була у пацієнтів з плацебо, найменша — у пацієнтів з модафінілом, середня — у тих, хто вживав кофеїн. Отже, модафініл є універсальним препаратом при критичних ситуаціях. Коли ми приймаємо модафініл? Тоді, коли сідаємо за кермо, якщо нормально не спали добу. Уявіть, скільки наші солдати не сплять, скільки не сплять наші лікарі. Тому якщо вам потрібно сісти за кермо або робити щось вночі, то прийом 200 мг модафінілу мінімізує ризики. Якщо розглядати можливість виникнення залежності, то модафініл однозначно кращий за кофеїн.

Дуже важливою є тривала або ситуативна допомога модафінілом пацієнтам із порушенням режиму сон — неспання. Якщо ви нормально не спали протягом 22 годин, ви маєте прийняти психостимулятор або зупинити свою діяльність. Тому модафініл є препаратом вибору в критичній ситуації. Ми не беремо до уваги нарколепсію або депресію, тут ми маємо розуміти, як за певної ситуації правильно скористатися модафінілом. Питання: чи буде залежність? Модафініл при періодичному застосуванні у дозі 200 мг на добу не частіше ніж 5 разів на тиждень із певними перервами не дає залежності. Небезпека з'являється, коли вживають 400, 600 мг і більше майже кожен день протягом тривалого часу. Якщо ми говоримо про нарколепсію, то у нас немає інших варіантів — тільки психостимулятори.

І на останок, було цікаве дослідження «Вплив модафінілу на військових пілотів-винищувачів під час розгортання» (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243913/>), де були отримані такі результати: модафініл мінімізував наслідки втоми під час розгортання реальних винищувачів без ознак негативного впливу на безпеку польотів і якість сну після цього.

Підсумовуючи наведене, хочу сказати, що правильне використання модафінілу за певних ситуацій є необхідним.

Підготувала Олена Іванова ■

UDC 616006.446.6+616.419

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1212>

H.I. Moroz, O.V. Kucher

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Acute myeloid leukemia accompanied by chronic fatigue syndrome: recovery strategy

Abstract. Background. Clinical data suggest that chronic fatigue syndrome (CFS) is quite common in patients with acute myeloid leukemia (AML). CFS is characterized by a simultaneous feeling of persistent fatigue in general and various somatic symptoms. The purpose was to study the effectiveness of comprehensive adjuvant immunocorrection in AML patients with CFS. **Materials and methods.** A planned treatment was performed in 60 AML patients (37 women and 23 men aged 29 to 59 years) who were diagnosed with CFS. At baseline, after one and three months, patients were monitored for immunological parameters, vitamin D levels and clinical manifestations of CFS. To study the effectiveness of comprehensive immunocorrection, patients were divided into 2 groups. The study group ($n = 30$) included those who received basic AML therapy (daunorubicin 45 or 90 mg/m², cytarabine 100 mg/m² u/s) and additionally an immune support regimen: vitamin D (4000 IU 1 time per day), resveratrol (250 mg once daily) and colostrum extract in capsules 400 mg 2 times per day. The comparison group ($n = 30$) included patients who were prescribed a similar treatment regimen, but without the administration of colostrum extract. **Results.** The results of the study indicate in favor of integrating a probiotic complex into the immunocorrection regimen of patients with AML accompanied by CFS. Indeed, compared to the reference group, the proposed therapeutic scenario leads to a more significant stimulating effect on the activity of cellular and humoral immunity of patients: an increase in the number of T-helper lymphocytes and cytotoxic CD8 lymphocytes, in the specific gravity of activated T-cells with a simultaneous increase in the number of CD18 T-killers and a significant increase in the concentration of immunoglobulin A ($p < 0.05$). The selected immunocorrection scheme also causes better dynamics of regression of clinical symptoms of CFS. **Conclusions.** The proposed therapeutic scenario of resveratrol, vitamin D and colostrum extract combination leads to a more significant stimulating effect on the activity of cellular and humoral immunity of patients and also causes better dynamics of CFS clinical symptoms regression compared to the reference group. **Keywords:** acute myeloid leukemia; blasts; cytopenia; anemia; disseminated intravascular coagulation syndrome; coagulogram; von Willebrand factor; chronic fatigue syndrome; resveratrol; vitamin D; colostrum extract; immunocorrection

Introduction

Acute myeloblastic leukemias (AML) are malignant neoplasms of the leukocyte system that arise as a result of the proliferation (which is not subject to physiological regulation mechanisms) of a clone of transformed cells in the early stages of myelopoiesis [1]. These cells dominate the bone marrow and blood, and can also infiltrate various organs, disrupting their function [2]. In other words, AML is a disease that arises from the uncontrolled proliferation of clonal

hematopoietic cells and accounts for about 1 % of all new cases of malignant neoplasms.

AML is diagnosed mainly in older age (median age at diagnosis 68 years) [1, 3] and has an overall (estimated) 5-year survival rate of 32 % (up to 50 % in young patients and less than 10 % in patients older than 60 years) [2, 4, 5]. However, these results do not fully capture the dramatic changes in the therapeutic landscape associated with the FDA approval of 12 new drugs or combination regimens since 2017 [1, 6, 7],

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrológičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Мороз Галина Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: mormich1956@gmail.com

For correspondence: Halyna I. Moroz, PhD, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: mormich1956@gmail.com

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

as well as new insights into the biology of the disease that have impacted hematologists' ability to diagnose, prognosticate, and monitor patients with AML [8, 9].

The 2022 European Leukemia Network (ELN) guidelines offer a valuable framework for classifying AML based on mutational profiles [8, 9], but the underlying mechanisms underlying the pathological cascade of AML remain unclear in many cases [9–12].

For example, patients with high- and very high-risk myelodysplastic syndrome (MDS), clinically characterized by transfusion-dependent cytopenias and peripheral blasts, are at increased risk of developing AML and require close monitoring. Malignant transformation in MDS occurs, in particular, with the participation of certain cytokines [7] (Fig. 1).

In turn, myeloproliferative neoplasms, which include myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and chronic myeloid leukemia, can also progress or evolve into a higher-grade myeloid scenario, such as AML [8]. The features of such progression in these pre-existing conditions vary depending on the underlying clinical phenotype (e.g., thrombocytosis in a patient with essential thrombocythemia), but a common presentation is a decrease in blood counts with an increase in peripheral blasts. Together, these conditions, including MDS and myeloproliferative

neoplasms, as well as other disease states such as aplastic anemia, can lead to what is termed secondary AML [9, 11].

Another group at risk for developing AML includes patients who have previously received chemotherapy for other malignancies. Patients exposed to alkylating agents or radiation (e.g., patients receiving cyclophosphamide for the treatment of breast cancer) may develop MDS/AML with chromosome 5 or 7 abnormalities. These effects usually occur 5–7 years after treatment [10].

It has also been reported that additional environmental exposures, including radiation, tobacco smoke, and benzenes, may also contribute to the risk of developing AML [12]. However, despite these known risk factors, the majority of AML cases still arise de novo without any clear etiological explanation [12, 13].

The clinical presentation of AML is characterized by the fact that, due to ineffective erythropoiesis and bone marrow failure, patients may experience a variety of symptoms, including recurrent infections, anemia, easy bruising, excessive household bleeding, headache, and bone pain [13, 14].

Disseminated intravascular coagulation, clinically characterized by oral hemorrhages, purpura, petechiae of the extremities, and bleeding at intravenous injection sites, is common in AML, and clinical monitoring of the disease requires monitoring of the coagulation

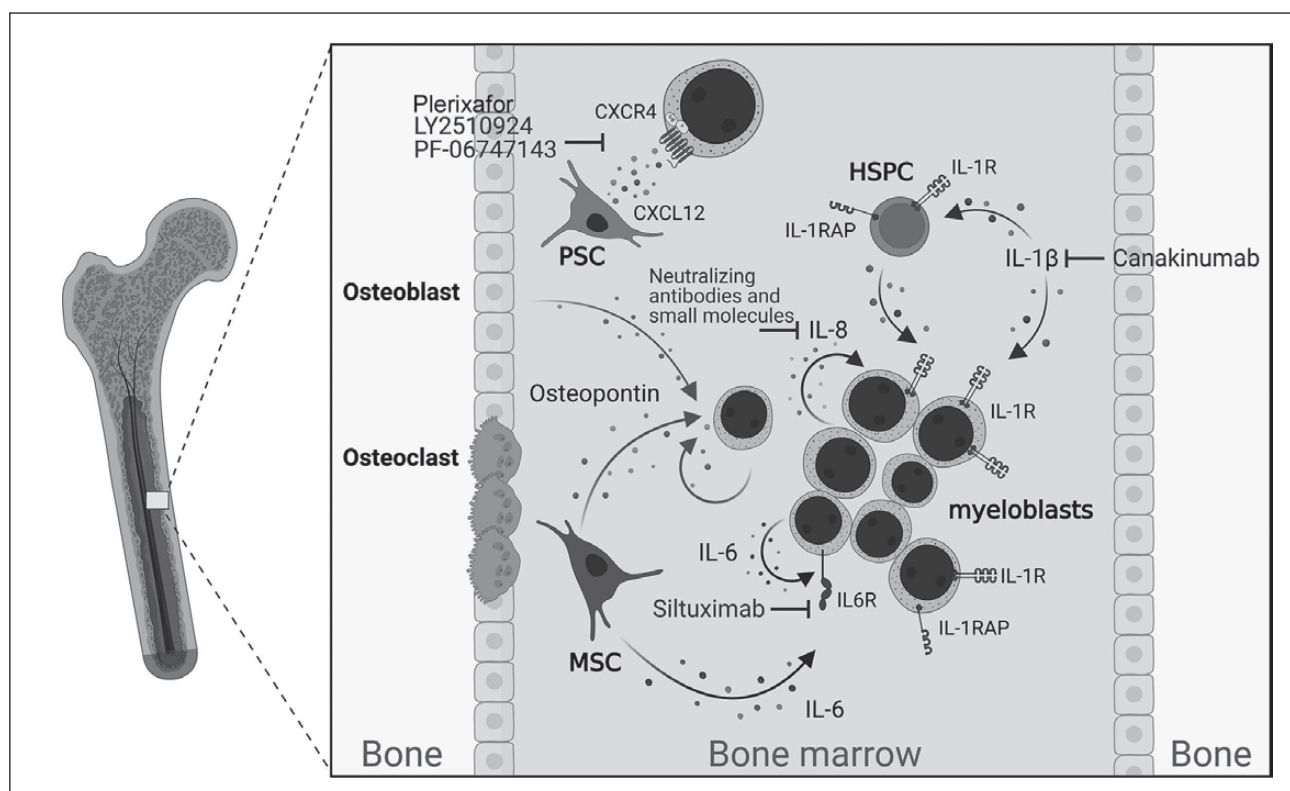


Figure 1. Cytokines supporting AML progression. Osteoblasts, myeloblasts and mesenchymal stromal cells (MSCs) secrete osteopontin. This in turn promotes AML cell proliferation and disease progression. CXCL12 is mainly secreted by perivascular stromal cells (PSCs), and osteoblasts and promotes growth and survival of AML blasts cell via the chemokine receptor CXCR4. IL-1 β acts on myeloblasts and HSPCs, which express the IL-1 receptor (IL-1R) as well as the IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAP), thereby enhancing IL-1 β production, AML cell proliferation and survival. IL-1 signaling can be blocked by canakinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-1 β . IL-8 is constitutively produced by AML myeloblasts and acts in an autocrine way. MSCs and myeloblasts are potent sources of IL-6, which can be blocked by IL-6-blocking antibodies such as siltuximab [7]

profile and evaluation of von Willebrand factor [14–16]. General weakness, fatigue, shortness of breath, and chest tightness may also be observed, depending on the degree of anemia. Common physical findings in AML include pallor, bruising, and hepatosplenomegaly, while lymphadenopathy is relatively rare [15, 17]. Clinical evidence suggests that chronic fatigue syndrome (CFS) is also common in AML patients, particularly those with recent COVID-19 infection [18–21]. CFS is characterized by a simultaneous feeling of persistent fatigue in general and various somatic symptoms; this condition can usually be distinguished by the presence of debilitating fatigue lasting more than 6 months [22], as well as by a combination of cognitive dysfunction, pain throughout the body, and sleep that does not bring vigor and restoration of normal functionality [23, 24]. The presence of CFS may be indicated by symptoms that appear simultaneously with the onset of fatigue or after it and last for at least 6 months: fever with a body temperature of 37.5–38.6 °C; sore throat, enlarged cervical or axillary lymph nodes; generalized muscle weakness, muscle pain, migratory arthralgias, fatigue after physical exertion lasting 24 hours; neuropsychological complaints (photophobia, transient scotoma, memory impairment, severe irritability, disorientation, difficulty thinking, difficulty concentrating, depression and insomnia) [25–27].

In various clinics and research institutions around the world, studies on the role of antioxidants, vitamin D and colostrum extract in restoring the immune system continue [28–31]. However, to date, there is insufficient data on the treatment of AML patients with CFS. Therefore, in our opinion, studying the possibilities of complex immunocorrection in AML accompanied by post-COVID CFS is timely and relevant for everyday therapeutic practice.

The purpose was to study the effectiveness of complex adjuvant immunocorrection in patients with AML who have CFS.

Materials and methods

At the clinical bases of the Department of Family Medicine, Hematology and Transfusiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine from 2023 to 2025, 60 patients with AML (37 women and 23 men aged 29 to 59 years) who were diagnosed with chronic fatigue syndrome underwent planned treatment. Before the start of treatment, after a month and after 3 months, patients were monitored for immunological indicators, vitamin D levels and clinical manifestations of CFS.

To study the effectiveness of complex immunocorrection, patients were divided into 2 groups. The study group ($n = 30$) included patients who received basic AML therapy (daunorubicin (DNR) 45 or 90 mg/m², cytarabine (Ara-C) 100 mg/m² p/i) and additionally — an immune support regimen: vitamin D (4000 IU 1 time per day), resveratrol (250 mg 1 time per day) and colostrum extract (colostrum) in capsules 400 mg 2 times per day. The comparison group ($n = 30$) included patients who were prescribed a similar treatment regimen, but without the administration of colostrum extract.

The study was conducted taking into account the basic principles of the Declaration of Helsinki on Biometric Research and Authorization (1996) in accordance with biometric norms with compliance with the principles of confidentiality and ethics.

Statistical processing of the study results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs. Parametric methods were used for quantitative characteristics with normal distribution. Descriptive statistics included the calculation of arithmetic means (M), standard deviation (SD) and 95% confidence interval (CI) [32]. Differences between the mean values were considered statistically significant at a probability level of at least 95 % ($p < 0.05$).

Results

Evaluation of immunological indicators in the study group showed that the selected therapeutic protocol created conditions for increasing the activity of elements of the immune system of patients, namely: an increase in the number of T-helper lymphocytes and cytotoxic lymphocytes CD8, which led to an increase in the immunoregulatory index (Table 1). Also noteworthy is the increase in the specific gravity of activated T-cells with a simultaneous increase in the number of T-killers CD18, which may likely indicate the ability of biologically active substances of colostrum extract to reach Peyer's patches through transcytosis through M-cells and initiate lymphocyte priming in them, initiating a cascade of activation of cellular immunity [30, 31, 45, 46]. It should also be noted that as a result of the administration of colostrum in patients in the study group, there was a significant increase in the concentration of immunoglobulin A, $p < 0.05$ (Table 2).

In the comparison group, noticeable changes in immunogram indicators were also recorded: an increase in the specific gravity of CD4 and CD8 lymphocytes against the background of the absence of changes in the representation of activated T-cells and CD18. It is noteworthy that in patients of this group, after 8 weeks of observation, an increase in the concentration of antiviral immunoglobulin class M occurred, but no increase in the concentration of other immunoglobulins was recorded.

In patients of both groups, a tendency to normalize the level of vitamin D was recorded during the observation: in the study group from the initial level of 56.0 ± 6.4 to 69.9 ± 2.8 nmol/l after treatment, and in the reference group from 60.8 ± 6.8 to 71.4 ± 4.6 nmol/l, respectively (Fig. 2).

Both in the study group and in the comparison group, clinical symptoms of CFS regressed during the observation period — the frequency of general weakness, increased fatigue after exertion, muscle pain, arthralgia, pharyngitis, lymphadenopathy, and insomnia decreased in patients (Fig. 3, 4).

However, it should be noted that in the study group (Fig. 3), after 4 weeks of receiving the immunomodulatory complex, the proportion of patients with increased fatigue after exercise decreased more than half (from 86.7 to 40.0 %), while in the reference group it remained unchanged (Fig. 4).

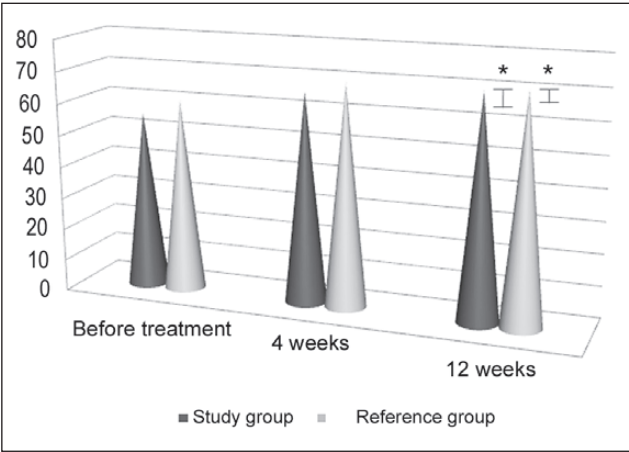


Figure 2. Vitamin D levels of the studied groups of patients in the dynamics of observation
Note: * – values are significant in comparison with the indicators before treatment, $p < 0.05$.

Similarly, if in the study group the number of patients with muscle pain and arthralgia decreased by 28.0 %, then in the comparison group — by 15.0 and 8.0 %. We recorded an important difference when comparing the manifestation of insomnia: at 4 weeks of monitoring in the study group the proportion of patients with insomnia decreased threefold (Fig. 3), and in the comparison group — by 19.0 % (Fig. 4). In turn, after the end of the treatment course, in both observation groups the general condition of the patients improved overall and there was a significant reduction in the proportion of patients with clinical manifestations of CFS. However, it should be noted that in the comparison group the proportion of patients with subfebrile conditions remained unchanged, and in the study group — decreased threefold.

Discussion

Previous studies have shown that CFS is a very common condition in patients with AML [18, 19, 33] and can persist for a long time after diagnosis [33, 34]. Some studies have

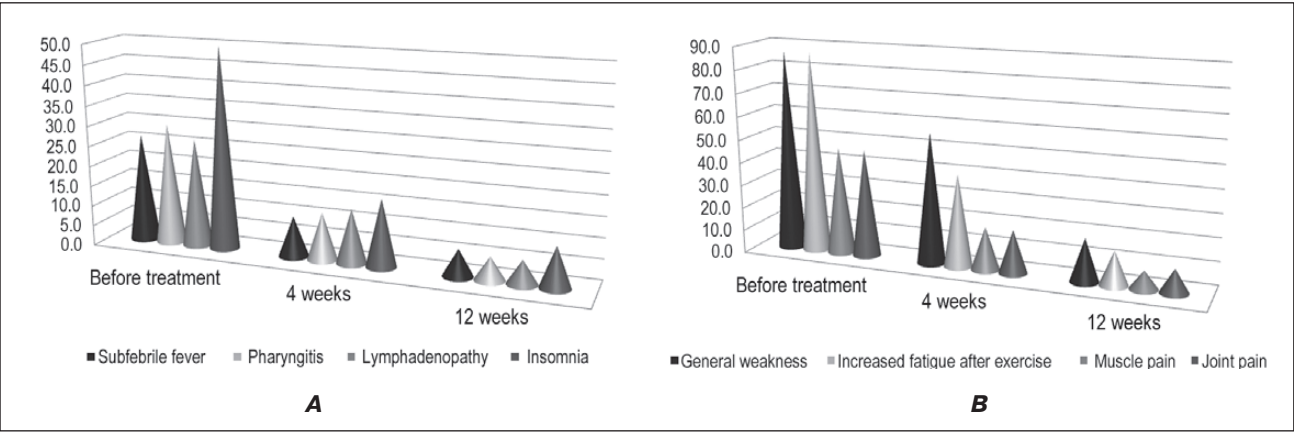


Figure 3. Proportion of AML patients with different clinical manifestations of CFS (%), study group (n = 30)

Table 1. Cellular immunity indicators of patients in the study groups

Indicators	Study group, n = 30			Reference group, n = 30		
	Before treatment	4 weeks	12 weeks	Before treatment	4 weeks	12 weeks
T-lymphocytes CD4, %	21.2 ± 3.3	23.0 ± 1.4	36.4 ± 3.7*, **	19.9 ± 3.3	20.1 ± 1.2	30.8 ± 1.6*
T-lymphocytes CD8, %	10.9 ± 1.5	12.0 ± 0.9	18.1 ± 2.3*	10.6 ± 1.3	11.0 ± 0.4	15.6 ± 2.2*
Immunoregulatory index	1.80 ± 0.39	1.90 ± 0.14	2.00 ± 0.55	1.80 ± 0.39	1.80 ± 0.41	1.90 ± 0.18
Active T-lymphocytes, %	13.8 ± 2.4	14.7 ± 2.0	19.0 ± 2.2*, **	14.4 ± 1.8	14.7 ± 2.0	5.0 ± 1.1
Killer T-lymphocytes	14.0 ± 2.8	17.2 ± 1.5	21.9 ± 2.0*, **	16.0 ± 1.2	16.6 ± 1.4	16.9 ± 2.0

Notes (here and in Table 2): * – results are reliable compared to data before treatment; ** – results are reliable compared to data from the reference group ($p < 0.05$).

Table 2. Humoral immunity indicators of patients in the study groups, g/L

Indicators	Study group, n = 30			Reference group, n = 30		
	Before treatment	4 weeks	12 weeks	Before treatment	4 weeks	12 weeks
IgG	8.8 ± 1.2	9.4 ± 2.0	10.7 ± 2.4	9.0 ± 1.0	9.6 ± 1.8	10.3 ± 1.8
IgA	1.1 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.1*, **	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1
IgM	1.4 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.1*

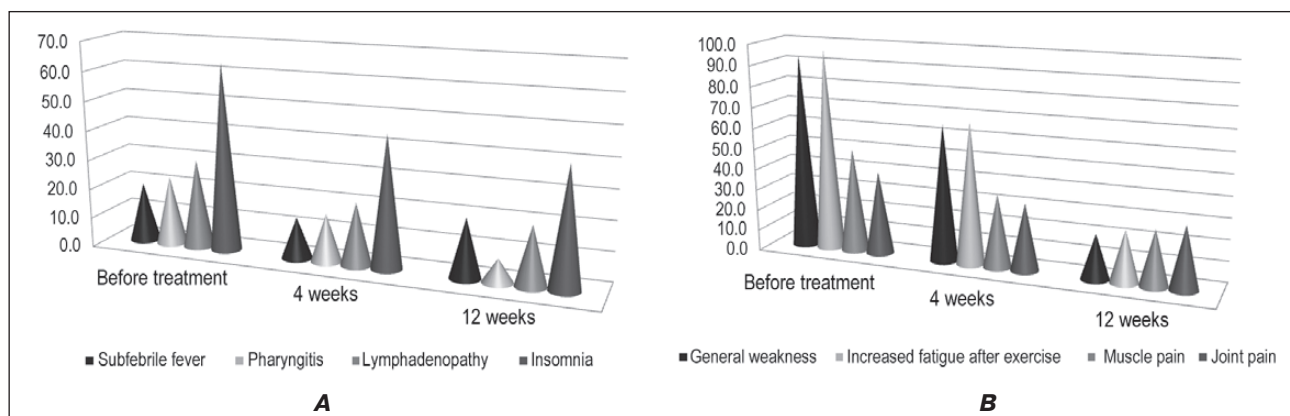


Figure 4. Proportion of AML patients with different clinical manifestations of CFS (%), comparison group (n = 30)

shown that fatigue gradually resolves in patients who achieve remission with treatment [34, 35]. Moreover, the severity of fatigue appears to be similar in younger (< 60 years) and older AML patients (≥ 60 years) [34]. In cohort studies, fatigue was one of the most common symptoms, second only to fear/anxiety, and fatigue was reported by more than three-quarters of the sample (76 %). Furthermore, almost half of the sample (44 %) reported that fatigue “greatly affects” health-related quality of life [34, 35].

Correction of immune disorders in CFS is a difficult task in patients with AML, because they have impaired lymphocyte differentiation and maturation, which inevitably leads to immune dysfunction at various levels of the body’s defense system [36]. In addition, chronic fatigue is recognized as a condition that periodically occurs against the background of or constantly accompanies the treatment of AML [18, 38]. In modern works, researchers do not stop searching for effective and safe natural remedies for the recovery of patients with CFS, especially in conditions of basic immunosuppression during toxic conventional therapy of hemoblastoses [37, 38]. The results of our study indicate in favor of the use of a combination of resveratrol, vitamin D and colostrum extract in the management regimens of CFS that develops in patients with AML. After all, the proposed therapeutic scenario leads to a more significant stimulating effect on the activity of cellular and humoral immunity of patients, and also causes better dynamics of regression of clinical symptoms of the disease. We can reasonably assume that the addition of colostrum extract to complex immunocorrection, which has confirmed immunomodulatory properties [39, 40], creates conditions for a more complete recovery of patients with CFS and a more pronounced regression of the main manifestations of chronic fatigue and improvement of the quality of life.

The obtained data are consistent with the results of the works of other authors [41, 42], which show that support of the immune system can be of decisive importance in the clinical course of AML. Taking into account the immunosuppressive state of AML patients, caused not only by the disease itself, but also by possible undesirable effects of chemotherapy, it is necessary to recognize the priority of

using natural remedies for restorative immunocorrection, which have a high safety profile [43, 44].

Targeted correction of possible immune disorders in order to harmonize immune homeostasis and create conditions for strengthening the body’s defenses makes it possible to effectively implement an immunocorrection program in patients with AML, which initially leads to a decrease in the intensity, and ultimately, to the gradual elimination of CFS symptoms.

Conclusions

1. Treatment of CFS in patients with AML is a difficult task, because they have immune dysfunction at various levels of the body’s defense system. In the context of basic immunosuppression during toxic conventional therapy of hemoblastoses, there is an urgent need for effective and safe natural remedies for the recovery of CFS patients.

2. The proposed therapeutic scenario of the combination of resveratrol, vitamin D and colostrum extract leads to a more significant stimulating effect on the activity of cellular and humoral immunity of patients compared to the reference group.

3. Joining the study group to complex immunocorrection of colostrum extract creates conditions for a more complete recovery of patients, because they have a more pronounced regression of CFS symptoms.

Prospects for further research. We consider it advisable to continue studying comorbid conditions in patients with AML and to focus in future works on the features of the clinical course of the disease in combination with type II diabetes mellitus.

References

1. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2025;100(5):860-891. doi: 10.1002/ajh.27625.
2. Trottier AM, Godley LA. Inherited predisposition to haematopoietic malignancies: overcoming barriers and exploring opportunities. *Br J Haematol.* 2021;194(4):663-676.
3. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347.

4. Ritchie EK, Klepin HD, Storricks E, et al. Geriatric assessment for older adults receiving less-intensive therapy for acute myeloid leukemia: report of CALGB 361101. *Blood Adv.* 2022;6(12):3812-3820.
5. Min GJ, Cho BS, Park SS, et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensively treated older adults with AML. *Blood.* 2022;139(11):1646-1658.
6. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2684-2692.
7. Luciano M, Krenn PW, Horejs-Hoeck J. The cytokine network in acute myeloid leukemia. *Front Immunol.* 2022;13:1000996. doi: 10.3389/fimmu.2022.1000996.
8. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2386-2398.
9. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature.* 2023;615(7954):920-924.
10. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(7):e495-e509.
11. Russell NH, Wilhelm-Benartzi C, Othman J, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin with gemtuzumab ozogamicin improves event-free survival in younger patients with newly diagnosed AML and overall survival in patients with NPM1 and FLT3 mutations. *J Clin Oncol.* 2024;42(10):1158-1168.
12. Menghrajani K, Zhang Y, Famulare C, Devlin SM, Tallman MS. Acute myeloid leukemia with 11q23 rearrangements: a study of therapy-related disease and therapeutic outcomes. *Leuk Res.* 2020;98:106453.
13. McCloskey JK, Pullarkat VA, Mannis GN, et al. V-FAST master trial: preliminary results of treatment with CPX-351 plus midostaurin in adults with newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl):7043.
14. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-432.
15. Abaza HM, Farweez BAT, Samaan SF. Platelet-dependent von Willebrand factor activity in acute myeloid leukemia patients: role in hemostatic alterations. *Egypt J Haematol.* 2016;41(1):1-8. doi: 10.4103/1110-1067.178462.
16. Brown S, Williams M, et al. The genetic landscape of germline DDX41 variants predisposing to myeloid neoplasms. *Blood.* 2022;140(7):716-755.
17. Lanza F, Rondoni M, Marconi G. Acute myeloid leukemia: updates on diagnosis, treatment and management. *Cancers.* 2025;17(14):2387. doi: 10.3390/cancers17142387.
18. Oswald LB, Venditti A, Cella D, et al. Fatigue in newly diagnosed acute myeloid leukaemia: general population comparison and predictive factors. *BMJ Support Palliat Care.* 2023;13(e2):e344-e351.
19. Maksten EF, Jensen JF, Thomsen G, et al. Work ability in patients with chronic myeloid leukemia: a Danish nationwide cohort study. *Cancers.* 2025;17(9):1585. doi: 10.3390/cancers17091585.
20. Wang Y, Du X, Gong Y, Jiang Y, Zheng Y. Influencing factors of cancer-related fatigue in acute leukemia patients: a cross-sectional study. *Heliyon.* 2023;9(12):e22813.
21. Salari N, Khodayari Y, Hosseini-Far A, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Biopsychosoc Med.* 2022;16(1):21.
22. Clarke KSP, Kingdon CC, Hughes MP, et al. The search for a blood-based biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): from biochemistry to electrophysiology. *J Transl Med.* 2025;23(1):149. doi: 10.1186/s12967-025-06146-6.
23. Noor N, Urits I, Degueure A, et al. A comprehensive update of the current understanding of chronic fatigue syndrome. *Anesth Pain Med.* 2021;11(3):e113629. doi: 10.5812/aapm.113629.
24. Seton KA, Espejo-Oltra JA, Giménez-Orenga K, et al. Advancing research and treatment: an overview of clinical trials in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and future perspectives. *J Clin Med.* 2024;13(2):325. doi: 10.3390/jcm13020325.
25. Graves BS, Patel M, Newgent H, et al. Chronic fatigue syndrome: diagnosis, treatment, and future direction. *Cureus.* 2024;16(10):e70616. doi: 10.7759/cureus.70616.
26. Deumer US, Varesi A, Floris V, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): an overview. *J Clin Med.* 2021;10(20):4786. doi: 10.3390/jcm10204786.
27. Mansoubi M, Richards T, Ainsworth-Wells M, et al. Understanding symptom clusters, diagnosis and healthcare experiences in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and long COVID: a cross-sectional survey in the UK. *BMJ Open.* 2025;15(4):e094658. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094658.
28. Ma P, Li J, Huang Q, Wei S, Ge H, Wang Z. Exploring the mechanism of anti-fatigue of resveratrol based on network pharmacology and molecular docking, and in vitro studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):2894.
29. Di Molfetta IV, Bordoni L, Gabbianelli R, Sagratini G, Alesandrini L. Vitamin D and its role on fatigue mitigation: a narrative review. *Nutrients.* 2024;16(2):221.
30. Yalçıntaş YM, Bechelany M, Karav S. Exploring the therapeutic potential of bovine colostrum for cancer therapies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(16):7936. doi: 10.3390/ijms26167936.
31. Behrooj N, Aziznejadroshan P, Akbarian Rad Z, et al. Investigating the effect of oropharyngeal colostrum in the prevention of late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2025;15:17390.
32. Bensken WP, Pieracci FM, Ho VP. Basic introduction to statistics in medicine, part 1: describing data. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(6):590-596.
33. Nix NM, Price A. Acute myeloid leukemia: an ever-changing disease. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(Suppl 4):4-8. doi: 10.6004/jadpro.2019.10.8.12.
34. Dumontier C, Uno H, Hsieh T, et al. Randomized controlled trial of geriatric consultation versus standard care in older adults with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2021;107:1172-1180.
35. Ramos F, Hermosín ML, Fuertes-Núñez M, et al. Survival outcomes and health-related quality of life in older adults diagnosed with acute myeloid leukemia receiving frontline therapy in daily practice. *J Pers Med.* 2023;13(12):1667. doi: 10.3390/jpm13121667.
36. Liu M, Yang M, Qi Y, et al. Immunosuppressive cells in acute myeloid leukemia: mechanisms and therapeutic target. *Front Immunol.* 2025;16:1627161. doi: 10.3389/fimmu.2025.1627161.
37. Khosravi M, Taghvaye Masoumi H, Gholami K, et al. The relationship between fatigue and cytokine levels in patients

with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2018;12(4):318-321.

38. Hwang D, Kim M, Park H, Jeong MI, Jung W, Kim B. Natural products and acute myeloid leukemia: a review highlighting mechanisms of action. *Nutrients*. 2019;11(5):1010. doi: 10.3390/nu11051010.

39. Mehra R, Garhwal R, Sangwan K, et al. Insights into the research trends on bovine colostrum: beneficial health perspectives with special reference to manufacturing of functional foods and feed supplements. *Nutrients*. 2022;14(3):659. doi: 10.3390/nu14030659.

40. Szabó C, Ortega ADSV, Lugata JK, et al. Factors affecting the Ig content of sow's colostrum: a systematic review and meta-analysis. *Agriculture*. 2025;15(6):641. doi: 10.3390/agriculture15060641.

41. Straube J, Janardhanan Y, Haldar R, Bywater MJ. Immune control in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol*. 2024;138:104256. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104256.

42. Mosna F. The immunotherapy of acute myeloid leukemia: a clinical point of view. *Cancers*. 2024;16(13):2359. doi: 10.3390/cancers16132359.

43. Cotoraci C, Ciceu A, Sasu A, Miutescu E, Hermenean A. The anti-leukemic activity of natural compounds. *Molecules*. 2021;26(9):2709. doi: 10.3390/molecules26092709.

44. Saedi TA, Md Noor S, Ismail P, Othman F. The effects of herbs and fruits on leukaemia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:494136. doi: 10.1155/2014/494136.

45. Kobayashi N, Takahashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The roles of Peyer's patches and microfold cells in the gut immune system: relevance to autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2345.

46. Nakanishi K, Ajiro T, Yukishima K, et al. Pyruvate-GPR31 axis induces LysoDC dendrite protrusion to M-cell pockets for effective immune responses. *Gut Microbes*. 2025;17(1):2536089.

Received 04.08.2025

Revised 16.09.2025

Accepted 01.10.2025

Information about authors

Olena V. Kucher, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.kucher@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1149-546X>,

Halyna I. Moroz, PhD, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mormich1956@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4165-0176>

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.

Funding information. The study was conducted without external funding.

Authors' contributions. H. Moroz — study design, patient management, data collection and statistical analysis, manuscript writing; O. Kucher — study design, manuscript review, article approval.

Мороз Г.І., Кучер О.В.

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

Гостра мієлоїдна лейкемія, що супроводжується синдромом хронічної втоми: стратегія відновлення

Резюме. Актуальність. Клінічні дані свідчать на користь того, що у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) доволі розповсюдженим є синдром хронічної втоми (СХВ). Він характеризується одночасним відчуттям стійкої втоми в цілому й різними соматичними симптомами. **Мета:** вивчити ефективність комплексної ад'ювантної імунотерапії в осіб із ГМЛ та СХВ. **Матеріали та методи.** Проведене планове лікування 60 хворих на ГМЛ (37 жінок та 23 чоловіків віком від 29 до 59 років), яким був діагностований СХВ. Перед початком лікування, через один і три місяці проводили моніторинг імунологічних показників, рівня вітаміну D та клінічних проявів СХВ. Для вивчення ефективності комплексної імунотерапії пацієнтів розділили на 2 групи. У групу дослідження (n = 30) увійшли хворі, які отримували базову терапію ГМЛ (даунорубіцин 45 або 90 мг/м², цитарабін 100 мг/м² п/ш) та додатково — схему підтримки імунітету: вітамін D (4000 МО 1 раз на добу), ресвератрол (250 мг 1 раз на добу) та екстракт мелизи (400 мг 2 рази на добу). У групу порівняння (n = 30) були включені пацієнти, яким призначили аналогічну схему лікування,

але без екстракту мелизи. **Результати.** Порівняно з референтною групою запропонований терапевтичний сценарій приводить до більш значущого стимулюючого впливу на активність клітинного та гуморального імунітету пацієнтів: збільшення кількості Т-лімфоцитів хелперів і цитотоксичних лімфоцитів CD8, питомої ваги активованих Т-клітин з одночасним збільшенням кількості Т-кілерів CD18 та вірогідним підвищенням концентрації імуноглобуліна А (p < 0,05). Обрана схема імунотерапії також обумовлює краще регресування клінічної симптоматики СХВ. **Висновки.** Комбінація ресвератролу, вітаміну D та екстракту мелизи сприяє більш значущому стимулюючому впливу на активність клітинного і гуморального імунітету пацієнтів, а також кращому регресуванню клінічної симптоматики СХВ порівняно з референтною групою.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія; бласти; цитопенія; анемія; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання; коагулограма; фактор фон Віллебранда; синдром хронічної втоми; ресвератрол; вітамін D; екстракт мелизи; імунотерапія

ПІДТРИМКА
полегшує життя



ЕСЦИТАМ® АСІНО

есциталопрам



- ◆ Доведена ефективність при депресіях і тривогах¹⁻⁵
- ◆ Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму⁶
- ◆ ЕСЦИТАЛОПРАМ № 1 в Україні⁷

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ® АСІНО.

Діюча речовина. Есциталопрам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Фармакологічні властивості. Есциталопрам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-рецептори, дофамінові D₁- та D₂-рецептори, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁-, M-холінергічні рецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Показання. Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, obsesивно-компульсивних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами MAO або пімозидом. Побічні реакції. Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривого, неспокій, анормальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусити, позіхання, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, пірексія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02, Наказ МОЗ України № 2405 від 03.11.2021. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Acino» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Есцитам. Р. П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02, Наказ МОЗ України № 2405 від 03.11.2021. 2. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331-4. 3. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27: 481-92. 4. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21: 297-309. 5. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189: 264-1. 6. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 7. В МНН Есциталопрам, 2024, УАН роздібна реалізація Sale out, Україна, база даних «Pharmexplorer Plus Sale Out»© ТОВ «Проксіма Пісерн Інтернешнл», 2024-2025.

УДК 616.89-008.441.4:615.214.2](045)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1210>

Хаустова О.О., Скринник О.В., Зеленько Є.С.

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

Сучасні погляди на втрату та горювання: новітні концепції, діагностика та терапевтичні підходи

Резюме. Актуальність. Зростання кількості втрат через війну, пандемію та соціальні кризи актуалізує потребу у розмежуванні нормального та патологічного горювання. Несвоєчасна діагностика розладу тривалого горя (РТГ) підвищує ризик депресії, суїцидальності й психосоматичних розладів. **Мета:** систематизація теоретичних концепцій і емпіричних досліджень для розмежування нормального та патологічного горювання, а також аналіз психічного стану осіб, що зазнали втрати близької людини внаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну, з подальшим вивченням можливих психічних розладів і оцінкою ефективності сучасних терапевтичних, зокрема фармакологічних, підходів. **Матеріали та методи.** У роботі поєднано результати огляду наукових джерел різноманітних наукових баз за 2014–2024 роки та дані власного клінічного спостереження. Клінічно обстежено 96 пацієнтів (25–55 років), що пережили втрату. Для первинної оцінки використано Traumatic Grief Inventory Self Report Plus (TGI-SR+). 58 пацієнтам, які відповідали РТГ згідно з TGI-SR+, проведено тестування за шкалою Монтгомері — Асберґ (MADRS) для оцінки депресивної симптоматики. **Результати.** Встановлено, що РТГ є окремою діагностичною категорією, яка має чіткі критерії. Основними проявами є стійке емоційне страждання, тривожні симптоми та соціальна дезадаптація через 6 місяців після втрати. Огляд досліджень підтверджує ефективність комбінації психотерапевтичних підходів та фармакологічного лікування. У рамках дослідження пацієнти з РТГ за результатами MADRS були поділені на 2 групи: група 1 — з помірною депресією ($n = 31$; за MADRS $24,42 \pm 2,17$ бала) та група 2 — із легкою ($n = 37$; за MADRS $12,41 \pm 2,82$ бала). Усім пацієнтам був призначений есциталопрам: у групі 1 — до 20 мг, у групі 2 — до 10 мг. Через місяць після початку лікування показники за MADRS у групі 1 знизилися до $8,06 \pm 1,80$ бала, у групі 2 — до $4,68 \pm 1,48$ бала ($p < 0,05$). **Висновки.** Поглиблене розуміння втрати та процесу горювання дозволяє своєчасно діагностувати патологічні форми переживання втрат. В умовах війни близькі загиблих і зниклих безвісти часто переживають глибоке горе, яке при пролонгації процесу переходить у РТГ. Саме в таких випадках для полегшення психоемоційного стану доцільною є підтримка антидепресантами, один з яких — есциталопрам — виявився ефективним у лікуванні депресивної симптоматики при РТГ. **Ключові слова:** втрата; стрес; горювання; психічні розлади; розлад тривалого горя; антидепресанти; есциталопрам

Вступ

Горювання як реакція психіки на смерть близької людини є невід’ємною частиною людського буття. Щосекунди у світі помирає щонайменше дві людини, і кожна нова смерть в свою чергу впливає на життя ще

декількох людей — їх близьких, залишаючи їх із важким емоційним тягарем втрати. Хоча процес переживання втрати завжди болісний, переважна більшість людей успішно опрацьовують і інтегрують цей травматичний досвід, повертаючись з часом до оптимального рівня

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Скринник Ольга В'ячеславівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії, Навчально-науковий інститут психічного здоров'я, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: olskrnynik@yahoo.com; тел.: +380 (98) 348-79-94
For correspondence: Olga Skrynnyk, PhD, Assistant of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: olskrnynik@yahoo.com; phone: +380 (98) 348-79-94

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

повсякденного функціонування. Проте є ситуації, коли за певних обставин робота горя не може завершитись, і людина застрягає у процесі горювання на довгі місяці та іноді роки. Від 7 до 10 % осіб (а у випадку втрати єдиної дитини — 22,2 %) зіштовхуються з труднощами прийняття факту втрати та її необоротності у контексті своєї картини життя, що призводить до виникнення реакцій патологічного горя [1].

Згідно з даними Управління Верховного комісара Організації Об'єднаних Націй (ООН) з прав людини, загалом від початку повномасштабного російського вторгнення загинули щонайменше 12 456 людей, серед яких 669 дітей. ООН вважає, що реальна кількість випадків загибелі цивільних осіб є значно вищою, оскільки наразі відмічаються труднощі з отриманням вірогідної інформації про кількість загиблих з місць, де тривають активні бойові дії [2]. Водночас офіційні дані стосовно втрат серед українських військових на сьогодні відсутні. Наведені цифри — не тільки про втрачені людські життя, але і про долі їх сімей. Війна продовжуватиме забирати життя українців: з кожним наступним днем все більше осіб буде стикатись з болем втрати близької людини. Насильницький характер смерті, раптовість її виникнення, втрата одразу декількох членів родини, неможливість або труднощі з проведенням ритуальних обрядів поховання, тривале перебування в умовах дистресу з розривом соціальних та емоційних зв'язків внаслідок постійної зміни місця проживання — всі ці фактори можуть негативно впливати на процес горювання, перетворюючи його на патологічний.

В оновлених Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-11) та Діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів (DSM-5-TR) для позначення реакції патологічного горювання була створена окрема нозологічна одиниця — розлад тривалого горя (РТГ) [3, 4].

Зараз спостерігається стрімке зростання кількості запитів щодо спеціалізованої психіатричної та психологічної допомоги від людей, що переживають втрату близької людини, однак українська система охорони психічного здоров'я демонструє суттєві прогалини у готовності ефективно відповідати на ці запити. Більшість фахівців не мають достатньо досвіду та відповідного інструментарію для роботи з нормальним горем, не кажучи вже про розуміння відмінностей і особливостей ведення осіб з патологічним горюванням. Попри те, що патологічне горе як концепт існує ще з часів класичної праці Фрейда «Скорбота і меланхолія», впродовж багатьох десятиліть спостерігався значний опір з боку як громадськості, так і професійної спільноти щодо визнання його як окремого психічного розладу, що гальмувало розробку ефективних терапевтичних стратегій. Ця прогалина була ліквідована лише у XXI столітті, коли реакція патологічного горювання була нарешті затверджена на рівні офіційних діагностичних класифікаторів. Сьогодні, коли українське суспільство стикнулося з масовими і травматичними втратами, розробка науково обґрунтованих підходів до лікування розладу тривалого горя, включно з дослідженням оптимальних

фармакотерапевтичних стратегій, набуває особливої актуальності.

Концептуалізація поняття «втрата». Втрата суттєво вирізняється серед усіх стресових подій не лише своїм майже неминучим характером, але й високою ймовірністю того, що ми неодноразово будемо стикатись з нею впродовж життя. Як писав R.A. Neimeyer (2001), «ми створені для прив'язаності у світі швидкоплинності. Стикаючись із численними небажаними втратами життя — людей, місць, проєктів і речей, що відбуваються одна за одною наче в нескінченній послідовності, ми мусимо відбудовувати світ сенсу, який похитнувся через втрату...» [5].

У сучасній науковій літературі існують різні підходи до визначення поняття «втрата». Згідно з концепцією M. Stroebe і H. Schut (2017), термін «втрата» означає «об'єктивну ситуацію втрати когось значущого через смерть», що викликає комплекс психологічних, фізіологічних та соціальних реакцій [6]. У своїх наукових працях J. Bowlby (1980), автор теорії прив'язаності, трактував втрату як розрив емоційного зв'язку із фігурою прив'язаності, що спричиняє дистрес і низку емоційних, когнітивних та поведінкових реакцій [7].

Важливо зазначити, що хоча поняття втрати традиційно асоціюється зі смертю, сучасне розуміння цього феномену охоплює значно ширший спектр життєвих ситуацій. D.L. Harris і H.R. Winokuer (2021) визначають втрату як «будь-яке позбавлення чогось цінного чи значущого», що може включати здоров'я, стосунки, можливості, репутацію, ідентичність або інші важливі аспекти життя [8]. T.A. Rando (1993) також розглядала поняття втрати у ширшому контексті. Згідно з її підходом, втрата виникає тоді, коли людина втрачає зв'язок з чимось цінним у своєму житті — не обов'язково з близькою особою, але й з матеріальним об'єктом, певною соціальною роллю або можливістю, яка могла б реалізуватись у майбутньому [9].

Визначення понять «горе», «горювання» і «жалоба».

Втрата як складний психологічний феномен знаходить своє відображення у двох взаємопов'язаних процесах — переживанні горя (grief) та жалобі (mourning). Якщо втрата являє собою безпосередній досвід позбавлення значущої особи чи об'єкта, то горе і жалоба відносяться, відповідно, до індивідуальних і соціальних процесів, які забезпечують адаптацію до змін, викликаних втратою. Відповідно до M. Stroebe і H. Schut (2017), поняття «горе» відображає внутрішні, психологічні процеси переживання втрати, тоді як «жалоба» охоплює зовнішні, соціально обумовлені реакції на втрату. **Горе** включає емоційні, когнітивні та фізіологічні реакції людини на втрату, які є глибоко індивідуальними та суб'єктивними — від шоку, заперечення і гніву до глибокого смутку, туги і поступового прийняття. Жалоба ж стосується культурно детермінованих ритуалів, поведінкових практик та способів вираження горя, які регулюються соціальними нормами та очікуваннями. Це можуть бути похоронні обряди, носіння траурного одягу, дотримання певних заборон, участь у меморіальних заходах тощо [6]. У своїй роботі R. Kastenbaum (2008)

розвиває ідею про «систему смерті» (death system) — соціокультурний механізм, через який суспільство не лише надає смерті значення та інтерпретує її, але й регламентує відповідні ритуали та практики скорботи. Згідно з його концепцією, жалоба відноситься до публічних процесів вираження горя та взаємодії з суспільною «системою смерті» [10]. M. Stroebe і H. Schut (2015) також підкреслюють, що жалоба створює структуру для вираження горя та забезпечує підтримку людини, що горює, спільнотою [11].

У англійській науковій літературі також можна зустріти поняття bereavement, під яким розуміється період після втрати, коли людина переживає горе і перебуває у жалобі. В українській науковій літературі цьому поняттю відповідає термін «горювання». Важливо зазначити, що bereavement охоплює як індивідуальне горе (grief), так і соціально обумовлену жалобу (mourning), являючи собою цілісну систему реагування людини, що стикнулася зі смертю близької особи. Хоча поняття «втрата», «горе», «горювання» та «жалоба» мають різні відтінки значень, оскільки стосуються різних аспектів феномену втрати, у сучасній науковій літературі ці терміни часто використовуються як синоніми [12–14].

Отже, дотримуючись системного підходу, раціонально диференціювати основні поняття таким чином: втрата розглядається як об'єктивна подія або факт відсутності; горе — як комплекс індивідуальних емоційних, когнітивних та фізіологічних реакцій на втрату; жалоба — як соціокультурально регламентований процес вираження скорботи, а горювання — як інтегративний досвід, що поєднує у собі всі вищезазначені аспекти.

Класифікація втрат. Хоча поняття втрати традиційно асоціюється зі смертю близької людини, воно охоплює значно ширший спектр життєвих подій та обставин, які можуть супроводжуватись відчуттям позбавлення чогось цінного та значущого. На сьогодні існує декілька підходів до класифікації різних типів втрат, що виходять далеко за концептуальні межі розуміння втрати як чогось, що пов'язане зі смертю. D.L. Harris у своїй праці «Counting our losses» (2011) описує такі види втрат: матеріальні втрати (майно, фінансові ресурси), втрати відносин (розлучення, розрив стосунків, усиновлення), втрати, пов'язані зі здоров'ям (хронічні захворювання, інвалідизація, старіння), втрати безпеки та захисту (фізичне та сексуальне насильство, травматичні події, природні катастрофи), втрати сенсу та відчуття справедливості, втрати ідентичності (втрата роботи, міграція, безпліддя, зміна статі та сексуальної орієнтації) [15].

Особливу цінність має класифікація Т.А. Rando (1993), у якій вона виділяє первинні втрати (безпосередній об'єкт втрати, який може бути фізичним — смерть близької людини чи втрата житла, або психосоціальним/символічним — розлучення чи втрата роботи) та вторинні втрати (наслідки первинної втрати, як-от зміна фінансового становища після смерті людини, втрата відчуття безпеки після насильства, втрата ролі чи статусу після розлучення, виходу на пенсію тощо) [9].

Т.А. Rando підкреслює, що вплив вторинних втрат часто ігнорується або недооцінюється, хоча саме вони лежать в основі реакцій горя. Неважливо, яка конкретно втрата відбулась: усі втрати об'єднують те, що після них повернення до якогось конкретного аспекту життя, який ми цінували або цінуємо, більше неможливе (Harris D.L., Winokuer H.R., 2021) [8].

Втрата близької людини. Втрата близької людини є одним із найглибших екзистенційних викликів. За даними епідеміологічних досліджень (Wilson D.M. із співавторами, 2018), близько 96 % дорослих переживають такий досвід принаймні раз у житті, а середня кількість подібних втрат протягом життя сягає п'яти [16].

Важливо зазначити, що реакції горя на втрату близької людини значно варіюють залежно від багатьох факторів, як-от характер стосунків із померлим, обставини смерті, доступність соціальної підтримки, культурні та релігійні переконання, особистісні характеристики та попередній досвід втрат [8]. Наприклад, раптова або насильницька смерть (через самогубство, вбивство чи нещасний випадок) часто викликає більш інтенсивні реакції горя порівняно зі смертю через невиліковну хворобу або старість [17].

Характер взаємин з померлою людиною визначає особливості переживання втрати. Втрата дитини, яка часто описується як одна з найболючіших втрат, порушує природний порядок життя, що може спричинити особливо інтенсивне та ускладнене горювання [18]. При втраті подружжя людина стикається не лише з емоційними стражданнями через втрату значущої фігури, але й зі значними змінами у повсякденному житті, соціальних ролях та фінансовій ситуації. Втрата батьків, попри її відносну очікуваність у життєвому циклі, може викликати інтенсивні почуття покинутості і незахищеності. Втрата брата або сестри часто залишається «у тіні» батьківського горя, через що люди, які втратили сиблінга, можуть не отримувати належної уваги до своїх переживань та соціальної підтримки [19, 20].

Як зазначають С.М. Parkes та Н.Г. Prigerson (2010), втрата близької людини впливає не лише на психологічний стан, але і на фізичне здоров'я, підвищуючи ризик смертності, особливо в перші місяці після втрати, що отримало назву «ефект розбитого серця». Це підкреслює важливість розуміння втрати близької людини як комплексного явища, що охоплює різні аспекти життя та функціонування особистості [21, 22].

Символічні втрати (статус, робота, здоров'я). Символічні втрати — це втрати, які хоч і не пов'язані безпосередньо зі смертю, проте відображають важливі зміни в ідентичності, можливостях, ролях та цінностях людини. У своїх роботах D.L. Harris (2019) підкреслює, що втрати, не пов'язані зі смертю, можуть викликати емоційні реакції, які за своєю інтенсивністю та впливом на психологічний стан часто не поступаються реакціям горя, які виникають після втрати близької людини [23]. Попри значущість символічних втрат, суспільство часто не сприймає їх як достатньо вагомі для повноцінного горювання, що лише поглиблює страждання тих, хто з ними стикнувся.

Втрата роботи — одна з найпоширеніших символічних втрат, яка впливає не лише на фінансову безпеку, але й на почуття власної гідності, професійну ідентичність та соціальні зв'язки. Дослідження J.A. Climent-Rodríguez із співавторами (2019) та Van Eersel із співавторами (2022) демонструють, що люди, які втратили роботу, також мають короткострокові реакції горя, які у невеликій кількості людей можуть перетворюватись на повноцінне ускладнене горювання [24, 25]. Інтенсивність емоційних реакцій значно посилюється, якщо професійна діяльність була важливою частиною самовизначення людини або її життєвим покликанням.

Втрата здоров'я, особливо через хронічні захворювання або інвалідність, є особливо складним викликом для особистості. K. Charmaz (1983) описала цей процес як «втрата себе», коли людина оплакує не лише обмеження фізичних можливостей, але й зміни у своїй ідентичності, соціальних ролях та запланованому майбутньому [26]. Діагностування серйозного захворювання часто призводить до того, що M. Bury (1982) назвав «біографічним розривом», коли людина вимушена переосмислити своє життя і плани на майбутнє в контексті нових обмежень [27].

Втрата соціального статусу через вихід на пенсію чи розлучення також може викликати реакції горя. Це пов'язано з тим, що зміна соціального статусу часто супроводжується втратою ідентичності та соціальних зв'язків, що були пов'язані з попереднім статусом особистості [28]. Зміна місця проживання через міграцію, вимушене переселення чи природні катастрофи призводить до того, що деякі автори назвали «культурним горем» — людина втрачає не просто фізичний простір, який вона вважала своїм домом, але й почуття приналежності, культурну ідентичність та соціальні зв'язки, що формували її світогляд [29–32].

Втрата автономії, яка часто зустрічається серед людей похилого віку та осіб, які потребують постійного догляду, зачіпає фундаментальні аспекти людської гідності — приватність, самостійність, контроль над власним життям. Психологічні наслідки такої втрати часто проявляються у формі депресивних станів, хронічної тривоги та прихованої чи навіть відкритої ворожості. Поряд із втратою реального не менш болісною буває втрата потенційного — нереалізованих мрій та надій. Це може бути втрата надії мати дітей, розрив перспективних стосунків, нездійснені кар'єрні амбіції або зруйновані життєві цілі [33, 34]. C.L. Schultz і D.L. Harris (2011) описують це як горе за тим, що «могло б бути», за життям, яке могло б відбутися, але ніколи не стане реальністю [35].

Невизначена втрата. Невизначена втрата — це особливий вид втрати, який характеризується неможливістю завершити процес горювання через відсутність підтвердження або спростування факту смерті [36]. В основі такої втрати лежить невизначеність щодо долі близької людини, що викликати суттєвий психологічний дистрес, який може тривати роками або навіть передаватися між поколіннями.

Концепцію невизначеної втрати вперше представила й детально описала сімейна психотерапевтка P. Boss у 1970 році, коли стикнувшись з цим явищем під час роботи з родинами військових, зниклих безвісти. У своїй роботі, опублікованій у 1999 році, вона виділяє два типи невизначеної втрати — фізичну та психологічну. Перший тип характеризується фізичною відсутністю члена сім'ї, як-от у випадках зникнення безвісти, викрадення або перебування у полоні. Психологічний зв'язок з людиною при цьому зберігається. До другого типу варто віднести ситуації фізичної присутності при психологічній відсутності, що може спостерігатись при деменції, змінах особистості внаслідок зловживання алкоголем або психоактивними речовинами, впливі інших психічних розладів, а також гендерній трансформації [36].

P. Boss (1999, 2007) у своїх роботах наголошує, що невизначена втрата є найтяжчим видом втрати для опрацювання психікою [36, 37]. Невизначеність щодо долі близької людини блокує природні механізми подолання горя, ніби «заморожує» його. Відсутність тіла або останків позбавляє рідних можливості провести ритуали прощання, що перешкоджає повноцінному емоційному відокремленню від померлого та закриттю горя [38]. У випадку невизначеної втрати біль неможливо виразити так, щоб одночасно визнати смерть і не втратити надію, що близька людина жива.

За останні декілька десятиліть розуміння феномену невизначеної втрати значно розширилось і поглибилось. На сьогодні є чимало праць, які досліджують цей тип втрати у різних контекстах, зокрема у випадках тероризму, природних катастроф, вимушеної міграції, політичних переслідувань, хронічних захворювань, а також у ситуаціях порушення сімейної структури. Крім вищезазначених прикладів, низка авторів пропонує вважати невизначеною втратою також ситуації розлуки з близькими, особливо якщо члени сім'ї залишаються в зоні постійного ризику (наприклад, у Сирії чи Україні під час війни) або якщо родина була розділена під час втечі [39, 40]. У таких випадках люди часто не мають інформації про долю рідних, що створює додатковий емоційний тягар.

Невизнані втрати. Невизнане горе (disenfranchised grief), уперше описане K.J. Doka (1989), є особливим видом горя [41]. На відміну від тих втрат, які визнаються суспільством і мають «соціальний дозвіл» на проведення ритуалів прощання, як-от втрата близької людини через смерть, невизнані втрати залишаються «невидимими», що створює додатковий емоційний тягар для людей, які переживають такий досвід.

Дослідження K.J. Doka (2002) виявило кілька типів невизнаних втрат, що формуються під впливом усталених соціокультурних норм і стереотипів. Перша категорія включає втрати, які не визнаються суспільством як значущі, — втрата домашньої тварини, викидні на ранніх термінах вагітності, втрата через медичний аборт. У цих випадках оточення часто недооцінює емоційний вплив події, що відображається у коментарях на кшталт «це лише тварина» або «просто завагітнієш знову». Другу категорію становлять ситуації, коли не визнаються

або приховуються самі стосунки між людиною, що горює, та об'єктом втрати. Це може стосуватись втрати партнера в одностатевих стосунках у гомофобному середовищі, горя за позашлюбним партнером або переживання втрати колишнього партнера. У таких випадках людина не може відкрито висловлювати свою скорботу через страх осуду, відторгнення або дискримінації. Третя категорія охоплює втрати, при яких сама причина смерті замовчується або стигматизується — самогубство, смерть у в'язниці, від ВІЛ/СНІДу, передозування наркотиків тощо. У таких випадках суспільний осуд померлого може поширюватись і на тих, хто за ним горює. Через вплив соціальної стигми люди вимушені уникати розголошення справжньої причини смерті, що обмежує їхню можливість отримати належну підтримку та розуміння. Четверта категорія стосується випадків, коли сама особа, що горює, не визнається суспільством як така, що здатна переживати втрату. Це часто стосується маленьких дітей, людей з інтелектуальними порушеннями або тяжкими психічними розладами. Помилково вважаючи, що ці групи не здатні усвідомити втрату або адекватно її переживати, оточення може ігнорувати їхні емоційні потреби або применшувати значущість їхніх переживань. П'ята категорія включає ситуації, у яких стигматизується сам стиль переживання втрати, якщо він конфліктує з соціальними нормами — наприклад, надмірна емоційність або ж придушування емоцій [42].

Невизнані втрати часто супроводжуються додатковими емоційними реакціями — соромом, провинною, гнівом через відсутність визнання, страхом осуду, що ускладнює і без того болісний процес горювання [42]. Людям, які переживають такі втрати, може бути складно інтегрувати цей досвід у своє життя, особливо коли їм доводиться приховувати свої почуття або стикатися з негативними реакціями оточення. За відсутності соціального визнання, ритуалів та підтримки люди, що стикнулись з цим видом втрат, часто залишаються наодинці зі своїми переживаннями. Цей брак зовнішніх ресурсів може призводити до ізоляції, розвитку ускладненого горювання та тривалого психологічного дистресу [42, 43].

Нормативне горе. Горювання — це природний процес адаптації до втрати, що включає цілий спектр психологічних, фізіологічних, поведінкових та соціальних реакцій (J.W. Worden, 2018) [44]. Хоча досвід втрати когось або чогось є спільним для усіх людей, реакції горя можуть суттєво варіюватися залежно від індивідуальних, соціальних та культурних факторів.

Нормативні реакції горя охоплюють широкий спектр емоційних, когнітивних, поведінкових, фізіологічних та екзистенційних проявів [45]. Серед можливих емоційних реакцій на втрату можна виділити шок, заціпеніння, смуток, тугу, скорботу, роздратованість, гнів, тривогу, відчуття провини, самозвинувачення, а також відчуття самотності та безпорадності. У деяких випадках може спостерігатись відчуття полегшення, що часто виникає у людей, чия близька людина перед смертю довгий час страждала на тяжке або невиліковне захворювання. Характерним для усіх емоційних проявів

є їх «хвилеподібний» характер: вони можуть тривати від кількох хвилин до декількох годин і часто провокуються нагадуваннями про втрату — важливими датами, місцями або предметами.

До когнітивних проявів горя відносять нав'язливі думки про померлого або обставини його смерті, труднощі з концентрацією уваги, порушення пам'яті, труднощі з прийняттям рішень тощо. У цей період також можуть виникати виснажливі екзистенційні роздуми, коли людина намагається інтегрувати втрату у своє вже змінене життя: «Чому це сталося зі мною?», «Як ця втрата вплине на моє життя?», «Як жити далі?» Поведінкові прояви горя охоплюють широкий спектр дій, серед яких можна виділити плач, соціальну відстороненість, загальмованість або надмірну активність, пошук або уникнення нагадувань про померлого, а також зміни у звичному стилі життя. Як у дітей, так і у деяких дорослих можуть виникати регресивні тенденції — повернення до більш ранніх моделей поведінки, як-от підвищена залежність від оточуючих, примхливість, порушення навичок самообслуговування, що раніше були добре сформовані. Ці регресивні прояви зазвичай тимчасові та відображають природний процес психологічної адаптації до втрати, коли внутрішні ресурси людини тимчасово спрямовані на інтеграцію травматичного досвіду, залишаючи менше енергії для підтримки звичних поведінкових патернів. Особлива увага належить активностям, які напряму пов'язані з проживанням втрати, — зберігання речей померлого або ж, навпаки, їх швидка утилізація, відвідування місць, пов'язаних з померлим, ритуали вшанування пам'яті тощо. Ці поведінкові прояви є важливими адаптивними механізмами, що допомагають людині поступово прийняти реальність втрати.

Серед проявів горя, які виникають у соціальній сфері, можна виділити розрив стосунків з іншими людьми, особливо на початку горювання, пошук або уникнення підтримки, набуття нових соціальних ролей тощо. Підвищена секреція кортизолу та інших стресових гормонів обумовлює фізіологічні прояви горя, зокрема хронічну втому, порушення сну та зниження імунної відповіді організму [46–48]. Це також пояснює підвищений ризик серцево-судинних захворювань, особливо в перші шість місяців після втрати [49, 50]. Духовні та екзистенційні реакції включають переоцінку переконань і цінностей, пошук нового сенсу в житті, можливі зміни в релігійних або філософських поглядах.

З часом інтенсивність і частота «нападів горя» зменшуються, хоча вони можуть повертатися з новою силою в річницю та інші важливі дати. Хоч процес переживання втрати є глибоко індивідуальним, вважається, що в рамках нормального горювання поступова адаптація до життя без померлого, з формуванням нової ідентичності та реорганізацією повсякденного життя, відбувається протягом 6 (відповідно до МКХ-11) або 12 місяців (за DSM-5-TR) [3, 4].

Класична концепція стадій горювання. Ідея про те, що природна психологічна реакція на втрату включає проходження через окремі стадії горя, вперше була ви-

сунута J. Bowlby (1961, 1980) та С.М. Parkes (1972, 1983) [51–54]. Вони запропонували чотири послідовні стадії: шок-оціпіння, туга і пошук, дезорганізація-відчай та реорганізація. У своїй книзі «Про смерть і вмирання» Е. Kübler-Ross (1969), швейцарський психіатр, використала цю концепцію для розробки своєї моделі, яка включала п'ять стадій: заперечення — дисоціація — ізоляція, гнів, торг, депресія та прийняття [55]. Хоч ця модель і була розроблена першочергово для опису досвіду термінально хворих пацієнтів, які стикаються з усвідомленням наближення своєї смерті, вона стала настільки широковідомою, що почала застосовуватись до різноманітних втрат — від смерті близької людини до розлучення і втрати роботи.

Незважаючи на популярність, теорія мала своїх критиків. Багато психологів (G.A. Bonanno та K. Boerner, 2007; M. Stroebe із співавторами, 2017) критикували теорію п'яти стадій, стверджуючи, що горе нелінійне і що люди у скорботі можуть повертатися до попередніх станів, переживаючи емоційні стани повторно [56, 57]. Отже, фази горя не слід розглядати як жорстку послідовність, через яку людина проходить лише один раз. Людина, яка переживає втрату, може багато разів рухатись від однієї стадії до іншої, перш ніж дійти до кінцевого прийняття.

Сучасні процесуальні моделі нормативного горювання: дуальна модель процесу горювання Stroebe та Schut. Значний внесок у розуміння психологічних механізмів переживання втрати зробили M. Stroebe та H. Schut, запропонувавши дуальну модель процесу горювання (Dual Process Model). На відміну від традиційних моделей, де «робота горя» представлена як лінійна послідовність стадій, вони пропонують розглядати горе як динамічний процес, характерною особливістю якого є коливання між двома типами копінг-стратегій: орієнтованими на втрату та орієнтованими на відновлення. Як зазначають самі автори, модель була створена для того, щоб «краще усвідомлювати різноманітність стресового досвіду при переживанні втрати» [58].

У рамках дуальної моделі процес горювання виділяють два основні типи стресорів, з якими стикається людина у процесі переживання втрати. Стресори, орієнтовані на втрату, пов'язані безпосередньо з померлою людиною і передбачають роботу горя над такими аспектами, як прийняття реальності втрати, переживання болісних емоцій, а також осмислення та переоцінка стосунків з померлим. Прикладом копінг-стратегій на цьому полюсі можуть бути перегляд фотографій і збереження речей померлого, постійне повернення у думках та спогадах, особливо у річницю смерті або у важливі сімейні дати, переживання почуття провини тощо. Стресори, орієнтовані на відновлення, стосуються вторинних наслідків втрати — змін у соціальному статусі (наприклад, набуття статусу вдови/вдівця), необхідності опановувати нові навички, приймати самостійні рішення, переосмислювати свою роль у житті. Перебуваючи на цьому полюсі, людина вчиться жити життя, в якому вже немає близької людини: наприклад, починає самостійно займатися фінансовими питаннями

(сплата рахунків, ведення бюджету), опановує побутові навички справ, якими раніше займався померлий, реорганізує фізичний простір вдома, вчиться проводити свята і важливі події без участі померлого, формує нові соціальні зв'язки тощо.

Центральним елементом дуальної моделі є концепція осциляції — динамічного коливання між стратегіями, орієнтованими на втрату, та стратегіями, орієнтованими на відновлення. Stroebe та Schut підкреслюють: у повсякденному житті люди, які переживають втрату, природним чином рухаються між цими двома полюсами — від занурення в емоції горя до тимчасового відволікання та зосередження на побудові нового життя. Важливо розуміти, що жодна з цих стратегій сама по собі не забезпечує повноцінної адаптації до втрати. Ефективна робота горя потребує збалансованого коливання між конфронтацією та уникненням, між переживанням болю втрати та поверненням до повсякденного функціонування. Такі коливання мають здійснюватися гнучко, з урахуванням індивідуальних особливостей людини, характеру втрати та соціокультурного контексту.

Отже, дуальна модель процесу горювання дала змогу відмовитись від існуючої до цього концепції горя як лінійного процесу на користь динамічного підходу, підкресливши терапевтичну цінність не тільки конфронтації з болем втрати, але і тимчасового дистанціювання. Це, у свою чергу, дає змогу розробляти більш індивідуалізовані терапевтичні підходи, які враховують унікальний стиль горювання кожної людини. Саме тому дуальна модель Stroebe та Schut залишається однією з найвпливовіших сучасних теорій горювання, що забезпечує концептуальну основу для розуміння складної динаміки процесів переживання втрати близької людини.

Когнітивна перспектива: реконструкція сенсу після втрати. Втрата близької людини часто спричиняє не лише сильний емоційний біль, але й глибокі зміни в системі уявлень особистості про себе і навколишній світ. Janoff-Bulman (1989, 1992) запропонувала когнітивну теорію, яка пояснює, як травматичні події, зокрема втрата близької людини, можуть фундаментально порушити усталену систему уявлень особистості про світ і себе [59, 60].

Центральним поняттям теорії Janoff-Bulman є концепція «світу припущень» (assumptive world) — інтегрованої системи когнітивних схем, що охоплює три ключові переконання: про доброзичливість навколишнього світу, осмисленість і передбачуваність подій та власну гідність і цінність. У нормальних умовах ці припущення залишаються стабільними і переважно позитивними, формуючи погляд на світ як на передбачуваний і справедливий, а на себе — як на гідну особистість, що, у свою чергу, забезпечує психологічну опору для повсякденного функціонування. Втрата близької людини, особливо раптова чи насильницька, може різко зруйнувати ці базові припущення.

Когнітивна теорія також розкриває і пояснює значення низки симптомів, що виникають після травматичної втрати. Заперечення, емоційне оніміння, уникнення

думок про втрату — це захисні механізми, що допомагають людині впоратися з шоком від руйнування базових переконань. Однак реальність втрати неминуче проникає у свідомість через нав'язливі думки, спогади та сни, що змушує людину шукати нові способи осмислення досвіду. Відповідно до концепції Janoff-Bulman, адаптація до зруйнованого світу припущень може відбуватись двома головними шляхами: через асиміляцію (інтеграцію травматичного досвіду в існуючі когнітивні схеми без їх суттєвої зміни) або акомодацию (модифікацію таких схем для включення нової реальності). Цей процес відбувається в контексті постійної взаємодії між глобальними (загальними переконаннями про світ) та специфічними для події сенсами (інтерпретаціями конкретної втрати), як зазначають С.Л. Park та S. Folkman (1997) [61].

Важливо відзначити, що, за спостереженнями Janoff-Bulman, не всі втрати мають однаково руйнівний вплив на світ припущень. Деякі втрати можуть бути асимільовані без суттєвої трансформації базових переконань — або тому, що вони недостатньо значущі, щоб похитнути міцно вкорінені уявлення, або тому, що наявні когнітивні схеми особистості достатньо гнучкі для інтеграції такого досвіду [59, 60].

Сучасне розуміння патологічного горювання спирається на інтеграцію багаторічних клінічних спостережень та емпіричних досліджень, проведених протягом останніх десятиліть. Патологічне горювання тепер визнається як окремий розлад з чіткими діагностичними критеріями та причинами виникнення, що відкрило нові перспективи для розробки цільових терапевтичних стратегій.

Діагностичні системи традиційно демонстрували обережність щодо патологізації реакцій горя. В DSM-IV та МКХ-10 горювання класифікувалося в категоріях «V-код» та «Z-код» відповідно, що відносило його до «станів, що можуть бути в центрі клінічної уваги», але не до психічних розладів. Ця позиція відображала розуміння горя як нормальної, культурально обумовленої реакції на втрату близької людини. Однак систематичні дослідження останніх десятиліть переконливо продемонстрували, що у частини осіб горювання може набувати патологічного характеру, суттєво відрізняючись від нормальних реакцій горя, що зумовило необхідність офіційного визнання патологічних форм горювання. Першим кроком у цьому напрямку стало введення у DSM-5 нозологічної категорії «Комплексний персистуючий розлад горя», проявами якого були: постійна туга за померлим, нав'язливі думки про померлого або заклопотаність обставинами його смерті, труднощі з прийняттям втрати, емоційне оніміння, надмірне уникнення нагадувань про втрату, відчуття самотності або відчуженості від інших людей, труднощі з довірою, негативна оцінка себе стосовно померлого або смерті (наприклад, самозвинувачення), відчуття спустошеності та безглуздості життя, бажання померти, щоб бути з померлим; порушення власної ідентичності, труднощі або небажання функціонувати і планувати майбутнє після втрати [4]. Важливо зазначити, що розлад був розміщений у секції «Стани для подальшого дослідження», що вказувало на необхідність додаткових досліджень

для підтвердження валідності цього діагнозу. Значним прогресом стало офіційне включення розладу тривалого горя як повноцінної діагностичної категорії до останніх редакцій провідних класифікаційних систем DSM-5-TR та МКХ-11. Це закріпило статус патологічного горювання як окремого клінічного розладу, відмінного від нормальної реакції горя, депресії та пост-травматичного стресового розладу.

РТГ в МКХ-11 розглядається як комплекс інтенсивних проявів горювання, що тривають понад 6 місяців після втрати близької людини та спричиняють значні функціональні порушення у різних сферах функціонування особистості. У DSM-5-TR часовий критерій подовжено до 12 місяців для дорослих (зі збереженням 6-місячного критерію для дітей та підлітків), що стало предметом наукової дискусії щодо оптимальних для діагностики часових меж розладу. У табл. 1 детальніше описані критерії РТГ відповідно до МКХ-11 та DSM-5-TR [3, 4].

Порівняльні дослідження діагностичних критеріїв підтверджують узгодженість моделей РТГ: зміст переживань та функціональні порушення демонструють високу схожість як між актуальними версіями МКХ-11 та DSM-5-TR, так і з концепцією персистуючого комплексного розладу горя, наданою у початковій версії DSM-5.

Важливим аспектом розуміння РТГ, особливо з позицій подальшої тактики лікування, є оцінка наявності афективної симптоматики. Історично патологічні реакції горювання часто діагностувалися як реактивна депресія або депресивний епізод, спричинений втратою. Наявність депресивних симптомів, як-от сум, плач, соціальна ізоляція та замкнутість, порушення сну, відчуття власної нікчемності і провини, суїцидальні думки, є логічною з огляду на визначення мішеней для подальшого терапевтичного втручання.

Метою цієї роботи є систематизація теоретичних концепцій і емпіричних досліджень для розмежування нормального та патологічного горювання, встановлення діагностичних критеріїв РТГ, а також аналіз психічного стану осіб, що зазнали втрати близької людини внаслідок повномасштабного російського вторгнення в Україну, з подальшим вивченням можливих психічних розладів і оцінкою ефективності сучасних терапевтичних, зокрема фармакологічних, підходів.

Це дослідження проведене в рамках науково-дослідної роботи «Інноваційні технології ефективного психолого-психіатричного супроводу осіб, які пережили різні типи втрат під час війни», що виконується коштом державного бюджету на кафедрі медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; державний реєстраційний номер: 0124U000697.

Матеріали та методи

Було проведено якісний контент-аналіз наукової україномовної та англійськомовної літератури, опублікованої за період з 1970 по 2025 р., присвяченої концепціям нормального та патологічного горювання. Пошук відбувався із використанням таких баз даних,

як PubMed, Scinapse та Google Scholar, за ключовими словами, що відображають різні аспекти горювання. Для англомовних джерел використовувались терміни: grief, bereavement, loss, complicated grief, prolonged grief disorder. Для україномовних джерел — «горювання», «горе», «втрата», «скорбота», «жалоба», «патологічне горювання», «ускладнене горювання», «розлад тривалого горя». Аналіз літератури зосереджувався на таких аспектах: визначення втрати та її типів, концептуалізація процесу горювання, еволюція моделей горя, розмежування нормального та патологічного горювання, сучасні підходи до діагностики та фармакотерапії розладу тривалого горя.

Також у рамках дослідження було обстежено 96 пацієнтів, які зазнали втрати близької людини, починаючи з 24.02.2022 року. Критеріями включення також були вік 18–55 років, проживання до 24.02.2022 на території України, відсутність будь-яких психічних розладів до початку повномасштабного вторгнення.

Середній вік досліджених становив $36,9 \pm 11,3$ року. Серед них було 28 чоловіків та 68 жінок (співвідношення 1 : 2,4). У дослідженні взяли участь 14 військових (14,6 %) та 82 цивільних (85,4 %).

Серед типів втрат найчастішою була втрата когось з батьків (38,5 %, 37 респондентів), на другому місці

втрата чоловіка або дружини (35,4 %, 34 респонденти), близького друга або подруги (15,6 %, 15 респондентів), у чотирьох випадках (4,2 %) — смерть дитини. Шість респондентів (6,3 %) повідомили про зниклих безвісти родичів.

На першому етапі всі респонденти заповнили українську версію опитувальника Traumatic Grief Inventory Self Report Plus (TGI-SR+). Основною метою цього дослідження було відокремити респондентів з патологічним горем від осіб з нормальним процесом горювання. TGI-SR+ перевіряє наявні у пацієнта симптоми РТГ на відповідність вимогам МКХ-11 та DSM-5-TR, порівнюючи обидва набори критеріїв, що полегшує дослідження. Опитувальник складається з 22 пунктів, які представляють всі критерії РТГ за DSM-5-TR та МКХ-11. Бали за кожним пунктом підсумовуються у загальний бал. Загальний бал 71 або вище вказує на можливий РТГ. Тест має високу надійність та пройшов перевірку на декількох вибірках, зокрема й українській [63–66].

Для оцінки депресивної симптоматики та її динаміки всім пацієнтам, які відповідали РТГ згідно з TGI-SR+, було проведено тестування за шкалою Монтгомері — Асберг для оцінки депресії (MADRS) [67]. MADRS — це діагностичний опитувальник із десяти пунктів. Він є оцінною шкалою, а не власне діагнос-

Таблиця 1. Критерії розладу тривалого горя відповідно до двох класифікаторів хвороб — МКХ-11 та DSM-5-TR

МКХ-11	DSM-5-TR
Наявна історія горювання після смерті партнера, батька, матері, дитини чи іншої близької людини щонайменше 6 місяців тому	Наявна історія горювання після смерті партнера, батька, матері, дитини чи іншої близької людини щонайменше 12 місяців тому (а для дітей та підлітків — щонайменше 6 місяців тому)
Щонайменше один з наступних симптомів: постійна всеохоплююча туга за померлим; постійна всеохоплююча заклопотаність померлим (фіксація на ньому)	Наявність одного або обох наступних симптомів, які мають турбувати більшу частину дня майже щодня принаймні протягом останнього місяця у клінічно значущому ступені: інтенсивна туга за померлою людиною, заклопотаність думками чи спогадами про померлого (у дітей і підлітків заклопотаність може бути зосереджена на обставинах смерті)
Принаймні один симптом сильного емоційного болю: сум, провина, гнів, заперечення, звинувачення, труднощі прийняття втрати, порушення ідентичності, нездатність відчувати позитивні емоції, емоційне заціпеніння, труднощі із соціальною чи іншою діяльністю	Принаймні три з наступних симптомів були наявні більшу частину дня майже щодня протягом хоча б останнього місяця у клінічно значущому ступені: сильний емоційний біль, пов'язаний зі смертю (наприклад, гнів, гіркота, смуток); порушення самоідентифікації після смерті (наприклад, відчуття, ніби частина себе померла); виражене почуття недовіри до смерті; уникнення нагадувань про те, що людина померла (у дітей і підлітків може проявлятися намаганням уникнути спогадів); труднощі з поверненням у стосунки або до діяльності після смерті (наприклад, проблеми зі спілкуванням з друзями або плануванням майбутнього); емоційне заціпеніння (відсутність або виражене зниження емоційного переживання) внаслідок смерті; відчуття втрати сенсу життя через смерть; сильна самотність внаслідок смерті
Вказані симптоми викликають значні порушення в особистій, професійній, соціальній та інших важливих сферах функціонування	Розлад викликає клінічно значущий дистрес або погіршення соціальної, професійної чи інших важливих сфер функціонування
Симптоми зберігаються протягом ненормально тривалого періоду часу (більше ніж 6 місяців), що перевищує очікувані соціальні, культурні чи релігійні норми для культури та контексту особи	Тривалість і тяжкість реакції на втрату явно перевищує очікувані соціальні, культурні чи релігійні норми для культури та контексту особи. Симптоми не можна пояснити великим депресивним розладом, посттравматичним стресовим розладом або іншим психічним розладом, або як пов'язані з фізіологічним впливом речовин (наприклад, ліків, алкоголю), або іншим захворюванням

Таблиця 2. Показники шкал в обстежених пацієнтів, середній бал

Шкала	Група 1, з помірним рівнем депресії, n = 31	Група 2, з легким рівнем депресії, n = 37
TGI-SR+	99,97 ± 3,84	83,38 ± 5,83
MADRS	24,42 ± 2,17	12,41 ± 2,82

тичною, тому що ранжує ступінь вираженості симптомів та тяжкість стану. Опитувальник складається з 10 пунктів: уявний смуток; смуток, про який повідомляє; внутрішнє напруження; зменшення тривалості сну; зниження апетиту; труднощі з концентрацією; втомлюваність; нездатність відчувати; песимістичні думки; суїцидальні думки. Звичайними граничними точками є: від 0 до 6 балів — норма/симптом відсутній; від 7 до 19 балів — легка депресія; 20–34 бали — помірна депресія; > 34 бали — тяжка депресія. Для виявлення депресивної симптоматики нами використовувалося структуроване клінічне інтерв'ю [68, 69].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою Excel для Windows. Нормальність розподілу значень у вибірці перевіряли за допомогою тесту Шапіро — Вілка; стандартне відхилення наведене для нормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували Т-критерій нормального розподілу. Для всіх типів аналізу відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Усі 96 пацієнтів, що були залучені до дослідження, заповнили TGI-SR+. Серед них загальних бал нижче за 71 був у 23 пацієнтів, що свідчило про відсутність у них критеріїв РТГ за МКХ-11 та DSM-5-TR. Ще у 5 пацієнтів минуло менше ніж пів року від смерті близької людини, тобто не виконувався критерій часу для РТГ. У інших 68 пацієнтів загальний показник за шкалою TGI-SR+ був більше за 71 бал (середній бал становив 89,45 ± 13,65, що свідчило про наявність РТГ).

На другому етапі дослідження 58 пацієнтам було проведено тестування за MADRS. За результатами тестування пацієнти були поділені на дві групи: група 1 — з помірним рівнем депресії (загальна сума від 20 до 34 балів) та група 2 — з легкою депресією (загальна сума від 7 до 19 балів). До групи з помірним рівнем депресії потрапив 31 обстежений, до групи з легким рівнем — 37 обстежених. У групі 1 середній бал за TGI-SR+ становив 99,97 ± 3,84, середній показник за MADRS — 24,42 ± 2,17 бала. У групі 2 середній бал за TGI-SR+ становив 83,38 ± 5,83, середній показник за MADRS — 12,41 ± 2,82 бала. Розподіл обстежених за групам наведений у табл. 2.

Таким чином, пацієнти, що страждали на РТГ, мали клінічно виражену депресивну симптоматику, що виникла на тлі смерті близької людини, тобто йдеться про реактивну депресію як різновид афективних станів, що виникає як реакція на стресову ситуацію. Тобто РТГ можна ототожнювати з реактивною депресією внаслідок втрати близької людини, оскільки афективні симптоми виникають через стрес [70–73].

Реактивні депресії, на відміну від ендогенних, у разі адекватної та своєчасної терапії мають більш сприятливий прогноз порівняно з іншими типами депресій. У зв'язку з цим постала проблема їх адекватної терапії [62].

У деяких дослідженнях фармакотерапія поліпшила симптоми депресії, але не мала диференційованого впливу на рівень інтенсивності горя порівняно з плацебо [74, 75]. Для оптимального лікування симптомів депресії актуальним є пошук ефективної, безпечної медикаментозної терапії. Подібним критеріям більшою мірою відповідають антидепресанти останніх генерацій, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) [76, 77].

Есциталопрам є одним із СИЗС, який створено на базі відомого циталопраму. Він являє собою S-стереоізомер (лівобічну версію) останнього. Здатність інгібувати зворотне захоплення серотоніну в S-ізомеру є у 100 разів вищою, ніж у R-ізомеру (правобічного). Крім того, R-ізомер спроможний протидіяти активності S-ізомеру, блокуючи рецептори серотоніну [78, 79].

Також есциталопрам позитивно впливає на нейропластичність. На моделі депресії у тварин показано статистично вірогідне збільшення нейротрофічного фактора головного мозку — brain-derived neurotrophic factor (BDNF) у сироватці крові та нейронах тих відділів головного мозку, що беруть участь у розвитку депресії (гіпокамп, лобова частина). Також збільшувалась кількість дендритів та їх розгалуженість, поліпшувалися міжнейронні зв'язки [80–82]. У клінічних дослідженнях під час лікування есциталопрамом рівень BDNF у сироватці хворих із посттравматичним стресовим розладом вірогідно збільшувався. У пацієнтів із низьким рівнем BDNF спостерігався найпомітніший клінічний ефект есциталопраму [83].

Есциталопрам також впливає на мікроглію, зменшуючи нейрозапалення. В експерименті на тваринах неодноразово був показаний його вплив на кількість клітин мікроглії. А у пацієнтів із депресією під час успішного лікування есциталопрамом спостерігалось зниження маркерів запалення [84]. Таким чином, есциталопрам є фармакологічною сполукою, яка за механізмом дії поєднує властивості антидепресанта та нейропротектора, що виділяє його серед інших СИЗС.

До такого унікального профілю додаються ще добрі фармакокінетичні властивості, як-от висока біодоступність (до 80 %, прийом їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу зі шлунково-кишкового тракту), незначна взаємодія з цитохромом P450, легкість проходження через гематоенцефалічний бар'єр, низький ризик негативної взаємодії із іншими ліками, низький рівень гепатотоксичності [85–88].

Серед антидепресантів класу СИЗС саме есциталопраму притаманна висока ефективність і добра переносимість. Зокрема, доза 10 мг на добу є ефективною і при її застосуванні немає істотних побічних явищ порівняно з плацебо [74, 89]. Аналіз рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував статистичне зниження частини симптомів депресії вже на першому тижні прийому есциталопраму [75]. У 2012 році продемонстровано, що есциталопрам забезпечує найвищу частоту ремісії та є клінічно й економічно найефективнішою терапією в закладах первинної медичної допомоги [76]. Також було проведено багато досліджень ефективності есциталопраму при стресасоційованих розладах [90]. Так, у дослідженні P.L. Hensley із співавторами (2009) есциталопрам у поєднанні з психотерапією зменшував симптоми депресії, тривоги та горя в осіб, які переживали великий депресивний епізод, пов'язаний із втратою близької людини [91].

У рамках нашого дослідження пацієнтам був призначений есциталопрам: у групі 1 з поступовою титрацією до 20 мг, у групі 2 — до 10 мг. Жоден пацієнт не відмовився від прийому антидепресанта через побічні ефекти.

Через 1 місяць після початку лікування хворі були повторно оцінені за допомогою MADRS. У групі 1 (з помірним рівнем депресивної симптоматики) показник знизився з $24,42 \pm 2,17$ до $8,06 \pm 1,80$ бала, у групі 2 (з легким рівнем депресивної симптоматики) — з $12,41 \pm 2,82$ до $4,68 \pm 1,48$ бала ($p < 0,05$). Таким чином, есциталопрам (Есцитам) виявився ефективним у лікуванні депресивної симптоматики при РТГ.

Узагальнюючи результати дослідження, можна підсумувати, що у контексті сьогодишньої війни, що спричиняє значні людські втрати, близькі загиблих і зниклих безвісти часто переживають глибоке горе, яке при пролонгації процесу переходить у розлад тривалого горювання. Для останнього характерна наявність стійкої та вираженої депресивної симптоматики. Саме в таких випадках для полегшення психоемоційного стану доцільним є призначення антидепресантів.

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

Список літератури

1. Lunderoff M, Holmgren H, Zachariae R, Farver-Vestergaard I, O'Connor M. Prevalence of prolonged grief disorder in adult bereavement: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;212:138-149. doi: 10.1016/j.jad.2017.01.030.
2. Управління Верховного комісара ООН з прав людини. Звіт про втрати серед цивільного населення в Україні (2025).
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; Bowlby; World Health Organization, 2021).
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed., text rev.; DSM-5-TR; American Psychiatric Association, 2022).
5. Neimeyer RA, Klass D, Dennis MR. A social constructionist account of grief: loss and the narration of meaning. *Death Stud*. 2014;38(6-10):485-98. doi: 10.1080/07481187.2014.913454.
6. Stroebe M, Schut H, Boerner K. Models of coping with bereavement: an updated overview. *Studies in Psychology*. 2017;38(3):582-607. doi: 10.1080/02109395.2017.1340055.
7. Bowlby J. Attachment and loss: Retrospect and prospect. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1982;52(4):664-678. https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1982.tb01456.x.
8. Harris DL, Winokuer HR. Principles and practice of grief counseling. 3rd ed. Springer Publishing Company; 2021.
9. Rando TA. Treatment of complicated mourning. Champaign: Research Press; 1993.
10. Kastenbaum R, Moreman CM. Death, Society, and Human Experience. 12th ed. Routledge; 2018. doi: 10.4324/9781315232058.
11. Stroebe M, Schut H. Family Matters in Bereavement: Toward an Integrative Intra-Interpersonal Coping Model. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(6):873-9. doi: https://doi.org/10.1177/1745691615598517.
12. Buckley T, Sunari Nakajima D, Marshall A, Bartrop R, McKinley S, Tofler G. Physiological correlates of bereavement and the impact of bereavement interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(2):129-139. doi: https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.2/tbuckley.
13. Carmassi C, Gesi C, Corsi M, Pergentini I, Cremone IM, Conversano C, et al. Adult Separation Anxiety Differentiates Patients with Complicated Grief and/or Major Depression and Is Related to Lifetime Mood Spectrum Symptoms. *Compr Psychiatry*. 2015;58:45-49. doi: https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.11.012.
14. Seiler A, von Känel R, Slavich GM. The Psychobiology of Bereavement and Health: A Conceptual Review from the Perspective of Social Signal Transduction Theory of Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:565239. doi: https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.565239.
15. Harris DL, editor. Counting our losses: Reflecting on change, loss, and transition in everyday life. New York: Routledge; 2011.
16. Wilson DM, Cohen J, MacLeod R, Houttekier D. Bereavement grief: A population-based foundational evidence study. *Death Studies*. 2018;42(7):463-469. doi: https://doi.org/10.1080/07481187.2017.1382609.
17. Nakajima S, Ito M, Shirai A, Konishi T. Complicated grief in those bereaved by violent death: the effects of post-traumatic stress disorder on complicated grief. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(2):210-4. doi: https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.2/snakajima.
18. Rogers CH, Floyd FJ, Seltzer MM, Greenberg J, Hong J. Long-term effects of the death of a child on parents' adjustment in midlife. *J Fam Psychol*. 2008;22(2):203-11. doi: https://doi.org/10.1037/0893-3200.22.2.203.
19. Howard Sharp KM, Russell C, Keim M, Barrera M, Gilmer MJ, Foster Akard T, et al. Grief and growth in bereaved siblings: Interactions between different sources of social support. *School Psychology Quarterly*. 2018;33(3):363-371. doi: https://doi.org/10.1037/spq0000253.
20. Unda López A, Albuja AM, Marin Dett I, et al. Understanding siblings' grief: a scoping review focused on death by cancer. *Support Care Cancer*. 2025;33:210. doi: https://doi.org/10.1007/s00520-025-09266-3.
21. Parkes CM, Benjamin B, Fitzgerald RG. Broken heart: a statistical study of increased mortality among widowers. *Br Med J*. 1969;1(5646):740-3. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.1.5646.740.
22. Parkes CM, Prigerson HG. Bereavement: Studies of Grief in Adult Life. 4th ed. Routledge; 2010.
23. Harris DL, editor. Non-Death Loss and Grief: Context and Clinical Implications. Routledge; 2019.

24. Climent-Rodríguez JA, Navarro-Abal Y, López-López MJ, Gómez-Salgado J, García MEA. Grieving for job loss and its relation to the employability of older jobseekers. *Front Psychol*. 2019;10:366. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00366>.
25. Van Eersel JHW, Taris TW, Boelen PA. Job loss-related complicated grief symptoms: A cognitive-behavioral framework. *Front Psychiatry*. 2022;13:933995. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.933995>.
26. Charmaiz K. Loss of self: a fundamental form of suffering in the chronically ill. *Sociol Health Illn*. 1983;5(2):168-95. doi: <https://doi.org/10.1111/1467-9566.ep10491512>.
27. Bury M. Chronic illness as biographical disruption. *Sociol Health Illn*. 1982;4(2):167-82. doi: <https://doi.org/10.1111/1467-9566.ep11339939>.
28. Papa A, Lancaster NG, Kahler J. Commonalities in grief responding across bereavement and non-bereavement losses. *J Affect Disord*. 2014;161:136-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.018>.
29. Eisenbruch M. From post-traumatic stress disorder to cultural bereavement: diagnosis of Southeast Asian refugees. *Soc Sci Med*. 1991;33(6):673-80. doi: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90021-4](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90021-4).
30. Eisenbruch M. Cross-cultural aspects of bereavement. I: A conceptual framework for comparative analysis. *Cult Med Psychiatry*. 1984;8(3):283-309. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00055172>.
31. Yoon MS, Zhang N, Feyissa IF. Cultural Bereavement and Mental Distress: Examination of the Cultural Bereavement Framework through the Case of Ethiopian Refugees Living in South Korea. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2):201. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10020201>.
32. Bhugra D, Becker MA. Migration, cultural bereavement and cultural identity. *World Psychiatry*. 2005;4(1):18-24. PMID: PMC1414713; PMID: 16633496.
33. Harris D, Winokuer HR. Principles and practice of grief counseling. 3rd ed. Springer Publishing Company; 2019.
34. Bruce EJ, Schultz CL. Nonfinite loss and grief: A psychoeducational approach. Paul H Brookes Publishing; 2001.
35. Schultz CL, Harris DL. Giving voice to nonfinite loss and grief in bereavement. In: Neimeyer R, Harris D, Winokuer H, Thornton G, editors. *Grief and bereavement in contemporary society: Bridging research and practice*. New York, NY: Routledge; 2011. P. 235-245.
36. Boss P. Ambiguous loss: Learning to live with unresolved grief. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1999.
37. Boss P. Ambiguous loss theory: Challenges for scholars and practitioners. *Family Relations*. 2007;56(2):105-111. <https://www.js-tor.org/stable/4541653>.
38. Boss P. Ambiguous loss in families of the missing. *Lancet*. 2002;360 Suppl:s39-40. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11815-0.
39. Kirmayer LJ, Kienzler H, Afana AH, Pedersen D. Trauma and Disasters in Social and Cultural Context. In: Morgan C, Bhugra D, editors. *Principles of Social Psychiatry*. Hoboken, NJ, USA: Wiley; 2010. P. 155-177.
40. Utržan DS, Northwood AK. Broken Promises and Lost Dreams: Navigating Asylum in the United States. *J Marital Fam Ther*. 2017;43(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1111/jmft.12188>.
41. Doka KJ. *Disenfranchised Grief: Recognizing Hidden Sorrow*. Lexington, MA: Lexington Books; 1989.
42. Doka K, editor. *Disenfranchised grief: New directions, challenges, and strategies for practice*. Champaign, IL: Research Press; 2002.
43. Corr CA, Corr DM, Doka KJ. *Death & Dying, Life & Living*. 8th ed. Cengage Learning; 2018.
44. Worden JW. *Grief counseling and grief therapy: A handbook for the mental health practitioner*. 5th ed. New York: Springer Publishing Company; 2018.
45. O'Connor MF. Grief: A Brief History of Research on How Body, Mind, and Brain Adapt. *Psychosom Med*. 2019;81(8):731-738. doi: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000717>.
46. Biondi M, Picardi A. Clinical and biological aspects of bereavement and loss-induced depression: a reappraisal. *Psychother Psychosom*. 1996;65(5):229-45. doi: <https://doi.org/10.1159/000289082>.
47. Zisook S, Shuchter SR, Irwin M, Darko DF, Sledge P, Resovsky K. Bereavement, depression, and immune function. *Psychiatry Res*. 1994;52(1):1-10. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90114-7).
48. Hardison HG, Neimeyer RA, Lichstein KL. Insomnia and complicated grief symptoms in bereaved college students. *Behav Sleep Med*. 2005;3(2):99-111. doi: https://doi.org/10.1207/s15402010b-sm0302_4.
49. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. *Укр. мед. часопис*. 2022;4:150. doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297>.
50. Ennis J, Majid U. Death from a broken heart: A systematic review of the relationship between spousal bereavement and physical and physiological health outcomes. *Death Stud*. 2021;45(7):538-551. doi: <https://doi.org/10.1080/07481187.2019.1661884>.
51. Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. *Psychoanalytic Study Child*. 1960;15:9-52.
52. Bowlby J. Attachment and loss: Vol. 3. Loss: Sadness and depression. New York: Basic Books; 1980.
53. Parkes CM. Bereavement: studies of grief in adult life. New York: International Universities Press; 1972.
54. Parkes CM, Weiss RS. *Recovery from Bereavement*. New York: Basic Books; 1983.
55. Kübler-Ross E. *On Death and Dying*. 1st ed. Routledge; 1969. doi: <https://doi.org/10.4324/9780203010495>.
56. Bonanno GA, Boerner K. The stage theory of grief. *JAMA*. 2007;297(24):2693. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2693-a>.
57. Stroebe M, Schut H, Boerner K. Cautioning Health-Care Professionals: Bereaved Persons Are Misguided Through the Stages of Grief. *OMEGA — Journal of Death and Dying*. 2017;74(4):455-473. doi: <https://doi.org/10.1177/0030222817691870>.
58. Stroebe M, Schut H. The dual process model of coping with bereavement: Rationale and description. *Death Studies*. 1999;23(3):197-224. doi: <https://doi.org/10.1080/074811899201046>.
59. Janoff-Bulman R. Assumptive worlds and the stress of traumatic events: Applications of the schema construct. *Social Cognition*. 1989;7:113-136.
60. Janoff-Bulman R. *Shattered assumptions: Towards a new psychology of trauma*. New York: The Free Press; 1992.
61. Park CL, Folkman S. Meaning in the context of stress and coping. *Rev Gen Psychol*. 1997;1(2):115-144. doi: <https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.115>.
62. Булен Р.А., Кольчінська Ю. Розлад тривалого горя: природа, чинники ризику, діагностика і когнітивно-поведінкова

терапия. PMGP [інтернет]. 28 грудня 2022 [цит. за 02 грудня 2024]; 7(2):e0702375. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v7i2.375>.

63. Lenferink LIM, Eisma MC, Smid GE, de Keijser J, Boelen PA. Valid measurement of DSM-5 persistent complex bereavement disorder and DSM-5-TR and ICD-11 prolonged grief disorder: The Traumatic Grief Inventory-Self Report Plus (TGI-SR+). *Compr Psychiatry*. 2022;112:152281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comp-psych.2021.152281>.

64. Lenferink LIM, Franzen M, Ten Klooster PM, Knaevelsrud C, Boelen PA, Heeke C. The Traumatic Grief Inventory-Clinician Administered: A psychometric evaluation of a new interview for ICD-11 and DSM-5-TR prolonged grief disorder severity and probable caseness. *J Affect Disord*. 2023;330:188-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.006>.

65. Lenferink LIM, Johnsen I, Kristensen P, Lie NK, Sveen J. The Norwegian traumatic grief inventory-self report plus (TGI-SR+): a psychometric evaluation in traumatically bereaved people. *Eur J Psychotraumatol*. 2024;15(1):2391248. doi: <https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2391248>.

66. Holdmann H. Validation of the TGI-SR+ in grieving Ukrainian Refugees & Investigation of Age and Gender Effects. University of Twente Student Theses; 2023.

67. Чабан О.О., Хаустова О.О., Асанова А.Е. та ін. Практична психосоматика: діагностичні шкали. Київ: Медкнига; 2019. С. 48-52.

68. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: [10.1192/bjp.134.4.382](https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382).

69. Чабан О.О., Хаустова О.О., Асанова А.Е. та ін. Практична психосоматика: діагностичні шкали. Київ: Медкнига; 2019. С. 112.

70. Latham AE, Prigerson HG. Suicidality and bereavement: complicated grief as psychiatric disorder presenting greatest risk for suicidality. *Suicide Life Threat Behav*. 2004;34(4):350-362. doi: <https://doi.org/10.1521/suli.34.4.350.53737>.

71. Tsai WI, Wen FH, Kuo SC, et al. Symptoms of prolonged grief and major depressive disorders: Distinctiveness and temporal relationship in the first 2 years of bereavement for family caregivers of terminally ill cancer patients. *Psychooncology*. 2020;29(4):751-758. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5333>.

72. Boelen PA, Reijntjes A, Djelantik JAAAM, Smid GE. Prolonged grief and depression after unnatural loss: Latent class analyses and cognitive correlates. *Psychiatry Res*. 2016;240:358-363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.012>.

73. Comtesse H, Edelhoff H, Rosner R, Lechner-Meichsner F. Cluster analysis of prolonged grief, posttraumatic stress, and depression symptoms in bereaved asylum seekers and refugees. *Eur J Psychotraumatol*. 2024;15(1):2383525. doi: <https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2383525>.

74. Сартакова О.А. Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає? *Укр. мед. часопис*. 2023;1(153) Т. 2. Спецвипуск I/II. С. 51-54.

75. Wade A, Friis Andersen H. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2101-2110.

76. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl. 1):S26-S43.

77. Shear MK, Fagioli A, Houck P, et al. Escitalopram for the treatment of complicated grief. *JAMA*. 2006;295(22):2606-2615. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.22.2606>.

78. Vanderwerker LC, Jacobs SC, Parkes CM, Prigerson HG. An exploration of the relationship between grief and loss-related growth. *Death Stud*. 2006;30(3):213-228.

79. Folkman S, Moskowitz JT. Coping: A cognitive-behavioral perspective. In: O'Donohue W, Fisher J, editors. *Cognitive behavior therapy: Applied and theoretical perspectives*. New York: Wiley; 2003. P. 119-141.

80. Janoff-Bulman R. Assumptive worlds and the stress of traumatic events: Applications of the schema construct. *Soc Cogn*. 1989;7(2):113-136.

81. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer; 1984.

82. Neimeyer RA. Re-storying loss: New horizons in the study of grief. *Psychol Inq*. 2001;12(4):239-246.

83. Stroebe M, Schut H, Stroebe W. The role of attachment in adjustment to bereavement. In: Parkes CM, Weiss RS, editors. *A manual for professionals*. New York: Wiley; 2006. P. 129-146.

84. Prigerson HG, Maciejewski PK, Reynolds CF, et al. Prolonged grief disorder in older adults. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):843-851. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08050672>.

85. Міщенко О.Я., Бездітко Н.В. Есциталопрам — антидепресант нової генерації: від наукових даних до практичного використання. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2023;№ 1-2(537-538). https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2023/ZU_1_2_2023/ZU_1-2_2023_st33-35.pdf.

86. Mansari ME, Wiborg O, Mnie-Filali O, Benturquia N, Sánchez C, Haddjeri N. Allosteric modulation of the effect of escitalopram, paroxetine and fluoxetine: in-vitro and in-vivo studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(1):31-40. DOI: [10.1017/S1461145705006462](https://doi.org/10.1017/S1461145705006462).

87. Mnie-Filali O, El Mansari M, Scarna H, Zimmer L, Sánchez C, Haddjeri N. L'escitalopram: un inhibiteur sélectif et un modulateur allostérique du transporteur de la sérotonine [Escitalopram: a selective inhibitor and allosteric modulator of the serotonin transporter]. *Encephale*. 2007;33(6):965-972. doi: [10.1016/j.encep.2007.11.001](https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.11.001).

88. Zhong H, Haddjeri N, Sánchez C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter — a review of current understanding of its mechanism of action. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2012;219(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2463-5>.

89. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042003>.

90. Shear MK, Fagioli A, Houck P, et al. Escitalopram for complicated grief: A pilot study. In: NCDEU 46th Annual Meeting Abstracts. 2006. Boca Raton, FL: National Institute of Mental Health.

91. Hensley PL, Slonimski CK, Uhlenhuth EH, Clayton PJ. Escitalopram: An open-label study of bereavement-related depression and grief. *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):142-149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.016>.

UA-ESCI-PUB-092025-408

Отримано/Received 12.07.2025

Рецензовано/Revised 21.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2025

Information about authors

Olena O. Khaustova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8262-5252>

Olga Skrynnyk, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: olskrynnyk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1450-5133>

Yelyzaveta Zelenko, PhD student of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: lizazelenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-9286-4998>

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.

O.O. Khaustova, O.V. Skrynnyk, Ye.S. Zelenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern perspectives on loss and grief: emerging concepts, diagnosis, and therapeutic approaches

Abstract. Background. The growing number of losses due to war, the COVID-19 pandemic, and social crises underscores the need to differentiate between normal and pathological grief. Delayed diagnosis of prolonged grief disorder (PGD) increases the risk of depression, suicidality, and psychosomatic disorders. Objective: to systematize theoretical concepts and empirical research for distinguishing normal and pathological grief, and to analyze the mental health of individuals who lost a loved one due to the full-scale Russian invasion of Ukraine, with a subsequent assessment of potential mental disorders and the effectiveness of modern therapeutic approaches, including pharmacological interventions. **Materials and methods.** This study integrates a review of scholarly literature from various scientific databases (2014–2024) and findings of own clinical observations. A total of 96 patients aged 25–55 who had experienced a loss were clinically examined. The Traumatic Grief Inventory-Self Report Plus (TGI-SR+) was used for initial screening. 58 patients met the criteria for PGD according to the TGI-SR+ and were further evaluated using the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) to assess depressive symptoms. **Results.** PGD was confirmed as a distinct diagnostic category with

well-defined criteria. Its core features include persistent emotional suffering, anxiety symptoms, and social maladjustment persisting six months after the loss. The literature review supports the effectiveness of combining psychotherapeutic and pharmacological interventions. In this study, PGD patients were stratified into two subgroups based on MADRS scores: group 1 — moderate depression ($n = 31$; MADRS 24.42 ± 2.17), group 2 — mild depression ($n = 37$; MADRS 12.41 ± 2.82). All patients received escitalopram: up to 20 mg in group 1 and up to 10 mg in group 2. One month after treatment initiation, MADRS scores significantly decreased in both groups: to 8.06 ± 1.80 in group 1 and to 4.68 ± 1.48 in group 2 ($p < 0.05$). **Conclusions.** A deeper understanding of loss and the grieving process enables timely diagnosis of pathological grief. Under wartime conditions, families of the deceased and missing people often experience intense grief that, when prolonged, can develop into PGD. In such cases, antidepressant support may be appropriate. Escitalopram proved effective in alleviating depressive symptoms associated with PGD.

Keywords: loss; stress; grief; mental disorders; prolonged grief disorder; antidepressants; escitalopram

Jacek Staszewski^{1, 6}, Aleksander Dębiec¹, Stefan Strlicuc⁴, Katarzyna Gniadek-Olejniczak², Renata Piusinska-Macoch¹, David Balo³, George Harston³, Adam Stępień¹, Krzysztof Brzozowski⁵, Piotr Zięcina⁵, Jerzy Narloch⁵, Marek Wierzbicki⁵, Piotr Piasecki⁵

¹Clinic of Neurology, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Szaserow, Warsaw, Poland

²Neurorehabilitation Clinic, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

³Brainomix Ltd., Oxford University Hospitals NHSFT, Oxford, UK

⁴Department of Genomics, MEDFUTURE Institute for Biomedical Research, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, 400337 Cluj-Napoca, Romania

⁵Department of Radiology, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

⁶Faculty of Medicine, University of Warsaw, Warsaw, Poland

Ефективність лікування Церебролізином як додаткової терапії до механічної тромбектомії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, спричиненим оклюзією великих судин в басейні передньої мозкової артерії: результати 3-місячного періоду спостереження у проспективному відкритому одноцентровому дослідженні

Резюме. У цьому дослідженні висунуто гіпотезу, що Церебролізін, мультимодальний нейропротекторний засіб, підвищує ефективність та безпеку механічної тромбектомії (МТ) як у фазі гострого ішемічного інсульту (ГІІ), так і у фазі відновлення після інсульту у пацієнтів з хорошим колатеральним статусом (СТА-CS 2–3) та ефективною реканалізацією (mTICI 2b–3). Було проведено одноцентрове проспективне відкрите одногрупове дослідження зі сліпою оцінкою результатів у 50 послідовних пацієнтів з ГІІ середнього та тяжкого ступеня, яким проводилася МТ у перші 6 годин від початку інсульту, а потім призначався Церебролізін (30 мл внутрішньовенно) в перші 8 годин від початку інсульту та протягом 21 дня (перший цикл), а також у фазі відновлення (між 69–90-м днями, другий цикл), порівняно з 50 пацієнтами контрольної групи. Ключові результати включали функціональну незалежність (mRS 0–2 через 90 днів), кінцеві точки безпеки та неврологічне відновлення (NIHSS через 24 години та 7 днів після МТ). Пацієнти, які отримували Церебролізін, досягли вищих показників mRS 0–2 через 90 днів (68 проти 44 %, $p = 0,016$, OR 2,7, 95% ДІ 1,2–6,1; NLT: 4,2), мали знижений ризик вторинного внутрішньочерепного крововилив (14 проти 40 %, $p = 0,02$; RR 0,37, 95% ДІ 0,14–0,95) та нижчий бал за шкалою NIHSS на 7-й день (медіана [IQR]: 3 [4] проти 6 [9], $p = 0,01$). Спостерігалася вірогідна різниця в балах індексу Бартел між групою Церебролізіну та контрольною групою через 30 днів (медіана [IQR]: 77 [32] проти 63 [50], $p = 0,03$) та через 3 місяці (86 [22] проти 75 [29], $p = 0,01$), головним чином завдяки поліпшенню рухливості та мобільності пацієнтів. Багатовимірний аналіз визначив, що Церебролізін є незалежним предиктором сприятливих результатів через 3 місяці (OR 7,5, 95% ДІ 1,8–30,9), особливо у пацієнтів з діабетом (взаємодія OR 9,6, 95% ДІ 1,01–92). Загальні показники смертності через 30 та 90 днів були подібними в обох групах (2 проти 6 % та 8 проти 12 %, $p > 0,1$). Церебролізін поліпшив функціональні результати через 90 днів, прискорив неврологічне відновлення та зменшив кількість ускладнень після МТ у пацієнтів з малим ішемічним вогнищем, хорошим колатеральним кровообігом та ефективною реканалізацією на початку дослідження. Ці результати потребують подальших рандомізованих досліджень для підтвердження ефективності Церебролізіну та вивчення його довгострокових переваг.

Ключові слова: додаткова терапія; тромбектомія; інсульт; Церебролізін; нейропротекція

Вступ

Стандарти ведення гострого ішемічного інсульту (ГІ) внаслідок оклюзії великих судин значно змінилися за останні роки завдяки досягненням у реперфузійних втручаннях, що базуються на доказах, особливо завдяки механічній тромбектомії (МТ), та легкому доступу до нейроваскулярної візуалізації (ангіо- або перфузійної КТ (КТ, КТП) або МРТ) [1]. Згідно з даними клінічних досліджень, реєстрів та досвіду з повсякденної практики, незважаючи на поліпшення менеджменту гострого інсульту, а також високі показники успішної реканалізації (понад 80 %), показники функціональної незалежності через 3 місяці після терапевтичного втручання все ще залишаються неоптимальними (від 30 до 58 %) як у ранньому (0–6 год), так і в пізньому періоді лікування (> 6 год) [2, 3].

Було показано, що в основі неуспішної реканалізації, тобто відсутності хорошого результату після правильно проведеної ендоваскулярної реканалізації, лежать різні механізми. До них належать реперфузійне пошкодження внаслідок оксидативного стресу, активація запальних каскадів, перевантаження кальцієм, що запускає апоптоз або некроз нейронів, мікросудинна недостатність з феноменом відсутності зворотного потоку та порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що призводить до набряку мозку та вторинної внутрішньочерепної кровотечі (ВЧК) [4, 5]. Важливо, що систематичний огляд показав, що ризик ВЧК після ендоваскулярної терапії (ЕВТ) досягає 40 % і, крім того, ВЧК також може впливати на функціональний результат, навіть якщо є безсимптомним [6, 7]. Більшість факторів ризику невдалої реканалізації є незмінними [8, 9]. Для поліпшення результатів необхідно дослідити нові допоміжні методи терапії, спрямовані на численні механістичні шляхи, що беруть участь в ішемічному пошкодженні.

Чи може допоміжна терапія, додана до МТ, наприклад нейропротекція, підвищити загальну ефективність ЕВТ при ГІ і мати значний потенціал для пом'якшення ускладнень МТ, досі невідомо, і це залишається предметом поточних доклінічних і клінічних досліджень [10]. Згідно з рекомендаціями XI Консорціуму Академічного галузевого круглого столу з лікування інсульту (STAIR), фокус нових досліджень слід змістити з нейро- на церебропротекцію або нейроваскулярний захист. Нейрони, мікроглія, перицити та ендотеліальні клітини — компоненти нейроваскулярної одиниці (НВУ) — демонструють різну схильність до ішемії протягом різних часових проміжків. НВУ має вирішальне значення для регуляції ГЕБ, збереження клітин та запальної імунної відповіді під час або після ГІ [11, 12]. Дисфункція ГЕБ та НВУ активно призводить до пошкодження та є міцною основою для поточних патофізіологічних процесів, якот оксидативний стрес, запалення та цитотоксичність. Це порушення сприяє не тільки розвитку ішемічного вогнища під час гострої фази, але й прогресуванню пошкодження в підгострій та хронічній фазах інсульту. Таким чином, більш успішними можуть виявитися церебропротекторні засоби, що є мультимодальними й багатоклітинними та впливають на різні шляхи в моменти часу, які найбільш чутливі до лікування [13, 14].

Церебролізін — це біотехнологічний препарат, що складається з низькомолекулярних нейропептидів та вільних амінокислот і, як було показано, успішно проходить через ГЕБ. Його фармакодинамічні властивості подібні до властивостей природних нейротрофічних факторів, а також він демонструє широкий та багатофакторний цитопротекторний потенціал [15]. На основі доклінічних моделей Церебролізін поліпшує виживання нейронів, сприяє нейронній пластичності та відновленню, пом'якшує ексайтотоксичні каскади шляхом зменшення перевантаження кальцієм і пригнічує апоптоз після ішемічного пошкодження та реперфузії [16]. Крім того, він має протизапальні та антиоксидантні властивості, тим самим зберігаючи вразливу тканину ішемічної напівтіні та зменшуючи вторинне пошкодження [17]. Нещодавнє дослідження *in vitro* показало, що Церебролізін захищає ГЕБ та справляє терапевтичний вплив на проникність ендотеліальних клітин головного мозку з порушенням фібрину шляхом зменшення прозапальних білків та підвищення рівня білків щільних контактів, тим самим зменшуючи геморагічну трансформацію [18]. У дослідженні CERE-LYSE фази 3 комбінація Церебролізіну (30 мл/день протягом 10 днів) та r-tPA при ГІ була безпечною, хоча суттєво не поліпшила функціональний результат через 3 місяці [19]. Однак в групі Церебролізіну вірогідно більша кількість пацієнтів мала поліпшення на 6 або більше балів за шкалою NIHSS у ранній фазі відновлення. Нещодавнє дослідження CERENETIS продемонструвало, що раннє додавання Церебролізіну до r-tPA вірогідно знизило частоту симптоматичної ВЧК та раннього неврологічного дефіциту; однак це не вплинуло на функціональний результат на 90-й день [20]. Невелике пілотне дослідження Poljakovic et al. показало, що Церебролізін як допоміжна терапія після реперфузійної терапії у пацієнтів з невдалою реканалізацією знижував рівень смертності та ризик симптоматичної ВЧК [21]. Одним із можливих пояснень відсутності статистично вірогідного поліпшення функціональних результатів у цих дослідженнях з недостатньою потужністю є ефект стелі, що спостерігався у пацієнтів з легкими інсультами, які не отримували Церебролізін, що посилюється включенням гетерогенної популяції з невідомим статусом реканалізації. Тим не менш, два нещодавні метааналізи, що охоплюють загалом 12 рандомізованих контрольованих досліджень, підкреслили безпеку та ефективність поєднання Церебролізіну зі стандартизованою реабілітаційною терапією для відновлення рухових і неврологічних функцій після інсульту [22, 23]. Ці результати сприяли тому, що Європейська академія неврології та Європейська федерація нейрореабілітаційних товариств включила у свої рекомендації використання Церебролізіну для реабілітації після гострого ішемічного інсульту та в постінсультному періоді, а також сприяли включенню Церебролізіну в інші національні рекомендації [24–26].

Однак на сьогодні жодне дослідження не оцінювало ефективність Церебролізіну як додаткової терапії до ЕВТ у пацієнтів з ГІ з хорошим колатеральним кровообігом та успішною реканалізацією. Вибір цих пацієнтів для нейропротекторних досліджень може максимізувати терапевтич-

ні переваги шляхом поліпшення результатів реканалізації, перфузії для доставки ліків, зменшення реперфузійного пошкодження та вторинної геморагічної трансформації, а також стимулювання нейропластичності. Такий підхід також удосконалив би дизайн дослідження шляхом зменшення варіабельності результатів завдяки більш однорідній популяції пацієнтів, тим самим збільшуючи статистичну потужність та даючи чіткіші механістичні дані для розробки персоналізованих стратегій лікування.

Тому ми висунули гіпотезу, що використання Церебролізіну протягом 8 годин після початку інсульту у ретельно відібраних пацієнтів — на основі клінічних та радіологічних критеріїв, а саме інсульт середнього та тяжкого ступеня, невелике початкове ішемічне вогнище, хороший колатеральний кровообіг та значна реканалізація після МТ, — може підвищити ефективність МТ шляхом запуску цитопротекторних ефектів, зменшення реперфузійного пошкодження та ризику симптоматичної ВЧК.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження та учасники

Це проспективне одноцентрове відкрите нерандомізоване пілотне дослідження зі сліпою оцінкою результатів було проведено у Військовому медичному інституті — Національному дослідницькому інституті у Варшаві, Польща. Було включено 50 пацієнтів з ГП, які послідовно отримували Церебролізін (група Церебролізіну) на додаток до МТ, а їх результати порівнювали з результатами 50 пацієнтів контрольної групи, тобто всього в дослідженні взяли участь 100 пацієнтів згідно з нашим розрахунком розміру вибірки. Пацієнти контрольної групи були відібрані з існуючої бази даних та порівнянні з основною групою за вихідними змінними, які, як відомо, впливають на результат інсульту (вік, тяжкість інсульту, ступінь реканалізації, r-tPA, місце оклюзії). Ключові етапи процесу порівняння включали оцінку показників схильності на основі логістичної регресійної моделі, подальше парне порівняння з методом найближчого сусіда (із каліпером 0,2, за наявності), а також аналіз балансу коваріат, що передбачав виключення пацієнтів без відповідних пар з метою мінімізації впливу змішаних факторів.

Протокол дослідження було розроблено відповідно до стандартних пунктів протоколу рекомендацій STROBE для обсерваційних досліджень [27]. Детальний протокол дослідження докладно описаний в іншому джерелі [28]. У табл. 1 стисло підсумовано ключові критерії включення та виключення, якими керувалися в процесі відбору учасників дослідження.

Учасників контрольної групи було ретроспективно відібрано з великого проспективного реєстру, що підтримується дослідником. Реєстр формувався з січня 2018 року, він базується на комплексній, формалізованій базі даних, необхідній для фінансових розрахунків з Національним фондом охорони здоров'я. Він включає дані візуалізації, демографічні та клінічні дані, а також результати (індекс Бартел, VI; модифікована шкала Ренкіна, mRS), за якими проводилася оцінка всіх пацієнтів під час госпіталізації та під час подальших візитів через 1, 3 та 12 місяців після МТ. Шкала Ренкіна — це порядкова шкала від 0 (відсутність

симптомів) до 6 (смерть), де бали < 2 вказують на функціональну незалежність, а бали 3–5 — на залежність. Ми припустили, що очікувана частка пацієнтів, які досягнуть mRS 0–2 через 90 днів, становитиме 40 % у контрольній групі та 75 % у групі Церебролізіну. Ці припущення ґрунтувалися на результатах досліджень МТ з використанням КТ для відбору пацієнтів (ESCAPE, SWIFT PRIME, MR CLEAN) та на дослідженні CARS, яке продемонструвало статистично вірогідне поліпшення балів за шкалою mRS при застосуванні Церебролізіну порівняно з контрольною групою (OR 4,52, 95% ДІ 2,72–8,23) [29]. Виходячи з розрахункового розміру ефекту 35 %, для перевірки нульової гіпотези зі значенням 0,05 та потужністю 0,8 потрібно було загалом 100 пацієнтів.

50 контрольних пацієнтів було відібрано з існуючої бази даних пацієнтів, які отримували лікування з червня 2018 року по травень 2021 року ($n = 342$, 15 %) (рис. 1). Ці пацієнти, яких лікувала та сама команда з трьох досвідчених лікарів, що й у групі Церебролізіну, були порівнянні за показником схильності (PSM) з тими, хто отримував Церебролізін [30]. Показник схильності оцінювався за допомогою коваріаційної логістичної регресійної моделі, яка включала десять базових змінних: вік, стать, сторону інсульту та місце оклюзії (середня мозкова артерія (СМА); СМА-M1 або СМА-M2), оцінку колатералей на КТ-ангіографії (2 або 3 бали за даними КТА), mRS до інсульту (0–1), використання r-tPA та змінні після МТ: оцінка за mTICI (2b, 2c або 3), час початку реперфузії, NIHSS при надходженні до інсультного відділення після МТ. Шкала mTICI диференціює рівні реперфузії: відсутність перфузії (0-й ступінь), мінімальний потік після оклюзії, але без перфузії (1-й ступінь), часткова реперфузія менше ніж половини цільової нижньої ділянки (2a ступінь), часткова реперфузія більше ніж половини ділянки (2b ступінь), майже повна перфузія (2c ступінь) та повна реперфузія без будь-яких дефектів потоку (3-й ступінь). КТА-CS використовує 4-бальну систему, де бал 0 означає відсутність колатеральної реперфузії, 1 означає реперфузію < 50 %, 2 означає реперфузію > 50 %, але < 100 %, а 3 означає реперфузію 100 %. Порівняння балів схильності проводилося за допомогою алгоритму порівняння найближчих сусідів з максимальною шириною каліпера 0,2. Баланс коваріат оцінювали шляхом аналізу стандартизованих середніх відмінностей між групами та вивчення графіків розподілу для кожної змінної. Пацієнти без відповідних збігів були виключені, щоб мінімізувати вплив факторів, які впливають на результати.

Втручання

Усі пацієнти проходили лікування у відділенні нейроінтенсивної терапії, відділенні інсульту та лікування інсульту відповідно до рекомендацій. Перед проведенням МТ неврологи, що є спеціалістами з лікування інсульту, вводили внутрішньовенно r-tPA (0,9 мг/кг) пацієнтам, які відповідали критеріям, а відбір пацієнтів для процедури ЕВТ проводився спільно неврологом та інтервенційним радіологом відповідно до рекомендацій АНА/ASA та ESO-ESMINT [1, 31]. Тромбектомію виконували за допомогою будь-якого пристрою, схваленого для тромбектомії (стент-ретривер, аспіраційна

тромбектомія або їх комбінація для досягнення безпечної реканалізації), на вибір спеціаліста з нейроінтервенційних втручань [32]. Усі процедури МТ виконували висококваліфіковані нейрорадіологи, що мали високі показники успішної реперфузії (наприклад, mTICI > 2b у більше ніж 85 % випадків) з низьким рівнем ускладнень. Церебролізін (30 мл/добу, змішаний з 250 мл фізіологічного розчину) вводили внутрішньовенно якомога швидше після ЕВТ та протягом 8 годин від початку інсульту і продовжували його застосування протягом 21 дня (під час госпіталізації або амбулаторно); курс повторювали з 69-го по 90-й день.

Усім пацієнтам проводилася реабілітація (сеанси фізіотерапії, трудотерапії та логопедії) у відділенні інсульту з 1-го дня до виписки та в клініці нейрореабілітації з мінімальною тривалістю 45 хвилин фізіотерапії 5 днів на тиждень та відповідно до місцевих стандартів (середня тривалість реабілітації становить 3 місяці після інсульту, максимальна — 4 місяці).

Протокол нейровізуалізації

Протокол нейровізуалізації при ГП передбачає, що всім пацієнтам, яким планується проведення МТ, виконується неконтрастна комп'ютерна томографія (НКТ), КТ-ангіографія (КТА) та перфузійна КТ (КТП). Контрольна НКТ виконується рутинно через 24 години (у всіх пацієнтів) та пізніше у разі погіршення неврологічного стану. Щоб диференціювати спонтанну ВЧК та контрастне забарвлення після МТ у 24-годинній НКТ, у незрозумілих випадках проводили контрольну візуалізацію через 24–48 годин за допомогою НКТ або МРТ зі зваженою за чутливістю візуалізацією (SWI). Стійка гіперщільність на НКТ або артефакт розквіту через магнітну чутливість свідчать про крововилив, на відміну від контрастного забарвлення.

Симптоматична ВЧК визначалася як внутрішньочерепний крововилив, що супроводжується клінічним погіршенням (збільшення показника за шкалою NIHSS > 4 бали від початкового стану), відповідно до критеріїв ECASS-3 [33]. Автоматизована обробка НКТ, КТА та КТП рутинно виконувалася у кожного пацієнта, який пройшов лікування та був госпіталізований безпосередньо до лікарні, з використанням останньої версії програмного забезпечення e-Stroke з маркуванням CE (Brainomix, Оксфорд, Велика Британія) [34]. У цьому дослідженні ми використовували e-Stroke для полегшення визначення критеріїв включення у потенційних пацієнтів та контрольної групи в минулому.

Неврологічна оцінка

Неврологічні оцінки базувалися на стандартній схемі обстеження, яке проводив старший невролог як у пацієнтів, що отримували Церебролізін, так і в контрольній групі до та після МТ (NIHSS₀), через 24 години після МТ (NIHSS₁), на 7-й день (NIHSS₂, mRS_{7D}) та за шкалою mRS, індексом Бартел через 30 (mRS_{30D}) та 90 днів (mRS_{90D}). Ми включили лише пацієнтів, у яких mRS був < 1, а бал за шкалою NIHSS₀ > 5, що вказує на інсульт середнього або тяжкого ступеня.

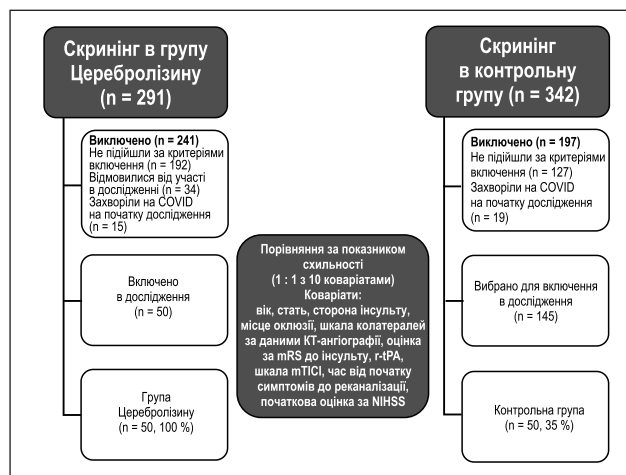


Рисунок 1. Схема дослідження та аналіз чисельності популяції після застосування критеріїв виключення та порівняння за оцінкою схильності (PSM). OTR — час від початку симптомів до реканалізації; mTICI — шкала Thrombolysis in Cerebral Infarction; mRS — модифікована шкала Ренкіна; CTA-CS — шкала колатералей за даними КТ-ангіографії

Оцінка результатів

Показником первинного результату була частка пацієнтів, які отримували Церебролізін, у яких спостерігався сприятливий функціональний результат (mRS 0–2) через 90 днів після початку інсульту порівняно з контрольною групою.

Вторинними цілями було визначити ефективність Церебролізіну порівняно з контрольною групою у зниженні рівня смертності (за 3 місяці) та ризику ВЧК (результати безпеки), поліпшенні неврологічного результату, оціненого за шкалою NIHSS (на 1-й та 7-й день), mRS через 7 та 30 днів, частці пацієнтів з mRS 0–1 через 90 днів та поліпшенні повсякденної активності (оціненої за допомогою індексу Бартел) на 30-й та 90-й дні. Для оцінки на 7-й день за NIHSS було встановлено максимальний бал 42 для померлих пацієнтів, щоб відобразити тяжкість результату та зберегти узгодженість у наборі даних.

Оскільки всі пацієнти з інсультном, які отримують ЕВТ у нашій клініці, проходять стандартне неврологічне обстеження у визначені терміни під час госпіталізації та після виписки, всі клінічні та радіологічні оцінки проводилися, за можливості, за умов засліплення, при цьому оцінювачі не знали ранніх результатів ЕВТ та розподілу на групи лікування. Усі клінічні результати були отримані шляхом особистих обстежень під час госпіталізації або шляхом телефонного спостереження після виписки.

Результати

У період з червня 2021 року по грудень 2023 року ми обстежили 291 пацієнта, госпіталізованого до нашого Комплексного центру лікування інсульту з помірним або тяжким ГП, спричиненим оклюзією передньої мозкової артерії, яким призначали МТ протягом 6 годин від початку інсульту. Зрештою, у дослідження було включено 50 пацієнтів (17 %), які досягли значної реперфузії після МТ (mTICI 2b–3), мали хороший колатеральний кровотік (КТА 2–3)

та значний неврологічний дефіцит після МТ (NIHSS > 5) з кортикальними ознаками, які відповідали іншим клінічним та нейровізуалізаційним критеріям (табл. 1) та могли отримати Церебролізін протягом 8 годин від початку інсульту. Недостатній колатеральний кровотік і тяжка афазія або нехтування, що унеможливило надання інформованої згоди, були найчастішими причинами невдалого скринінгу та низького рівня набору (рис. 1).

Базові характеристики та курс ЕВТ

Пацієнти з групи Церебролізіну та контрольної групи були добре порівнянні за більшістю вихідних змінних (табл. 2). Не було статистично вірогідних відмінностей у демографічних показниках, супутніх захворюваннях, етіології та тяжкості інсульту, а також у результатах, пов'язаних з процедурою. Водночас пацієнти з групи Церебролізіну мали нижчий бал за шка-

Таблиця 1. Критерії включення та виключення (група застосування Церебролізіну та контрольна група)

Клінічні критерії включення	Клінічні критерії виключення	Критерії включення за даними нейровізуалізації	Критерії виключення за даними нейровізуалізації
Вік 18–80 років	Інше, ніж ГП, серйозне, запущене або термінальне захворювання або очікувана тривалість життя ≤ 6 місяців	CT ASPECTS ≥ 6 перед МТ	Гострі симптоматичні артеріальні оклюзії в більш ніж одній судинній ділянці***
Ознаки та симптоми, що відповідають діагнозу ГП в басейні передньої мозкової артерії	Наявне медичне, неврологічне або психіатричне захворювання, яке може спотворити неврологічні або функціональні оцінки**	Оклюзія внутрішньої сонної артерії або сегментів М1 чи М2 середньої мозкової артерії (оклюзії сонної артерії можуть бути шийними або внутрішньомозковими; без послідовних уражень СМА) за даними КТ-ангіографії	Докази внутрішньочерепної пухлини (за винятком малої менінгіоми), гострої внутрішньочерепної кровотечі, новоутворення або артеріовенозної мальформації
Початок проведення втручання < 6 год*	Вагітність або лактація	Цільовий профіль несумісності на перфузійній КТ (об'єм ішемічного вогнища < 70 мл, коефіцієнт несумісності > 1,8 та об'єм несумісності > 15 мл)	Виразений мас-ефект зі зміщенням середньої лінії
mRS ≤ 1 до встановлення діагнозу інсульту (функціональна незалежність щодо виконання будь-якої повсякденної активності)	Відома алергія на йод, що застосовується при ендovasкулярних втручаннях	Помірний або добрий стан колатерального кровообігу за даними багатофазної КТ-ангіографії (> 50 % басейну середньої мозкової артерії)	Лікування іншим досліджуваним препаратом протягом останніх 30 днів, яке може впливати на препарати, що використовуються в цьому дослідженні
Помірний або тяжкий інсульт: бал за шкалою NIHSS ≥ 5 з наявністю будь-яких кортикальних ознак (погляд, поля зору, мовлення або нехтування)	Гостра або хронічна ниркова недостатність з розрахованим кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м ² або неможливість пройти контрастну перфузійну КТ головного мозку	Невідповідність цільового профілю на перфузійній КТ (об'єм ішемічного вогнища < 70 мл, коефіцієнт невідповідності > 1,8 та об'єм невідповідності > 15 мл)	Пацієнти з недіагностичними даними КТ без контрасту або картами перфузії
Початок лікування Церебролізином < 8 год після початку інсульту****	Нездатність дотримуватися процедури дослідження	Помірний або хороший колатеральний статус за даними багатофазного КТ-сканування (> 50 % басейну середньої мозкової артерії)	
Пацієнт підписав форму інформованої згоди****	Будь-який стан, який може бути протипоказанням для застосування Церебролізіну (наприклад, алергія)****	Ефективна реперфузія, mTICI ≥ 2b після МТ	

Примітки: * — початок інсульту визначається як момент, коли у пацієнта мав місце початок неврологічної симптоматики (пацієнти з інсультами під час пробудження допускаються, якщо вони відповідають наведеним вище часовим обмеженням); ** — приклади включають хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, хворобу Паркінсона, демієлінізуючі захворювання, енцефалопатію будь-якої етіології або зловживання алкоголем чи наркотиками в анамнезі; *** — приклади включають двобічні оклюзії СМА або одночасну оклюзію СМА та базилярної артерії; **** — застосовується лише до групи Церебролізіну.

лою ASPECTS порівняно з контрольною групою (медіана 9 проти 10 балів). Обидві групи не відрізнялися за вихідним об'ємом невідповідності (група Церебролізіну проти контрольної: 90 мл [IQR 129] та 100 мл [68], $p = 0,5$) і за об'ємом ішемічного вогнища (визначеного як $rCBF < 30\%$: 10 мл [27] та 7 мл [15], $p = 0,2$ відповідно). В обох групах була схожа кількість пацієнтів з однаковою етіологією інсульту, майже у половини пацієнтів спостерігався кардіоемболічний інсульт, усі випадки зумовлені фібриляцією передсердь (AF).

Не було виявлено вірогідної різниці у вихідних характеристиках між популяціями ITT та PP.

Усі процедури ЕВТ були технічно успішними, і під час них не виникло жодних серйозних ускладнень (таких, що стосуються внутрішньочерепного кровообігу або судинної артерії, дисекції, дистальної емболії, необхідності внутрішньочерепного стентування). Медіана часу від початку інсульту до введення Церебролізіну становила 250 хв [IQR 220]. Ця значна варіабельність була пов'язана з часом від початку інсульту до реканалізації (медіана 217 хв [IQR 168]), а також із затримками процедур, пов'язаних з дослідженням (наприклад, отримання інформованої згоди).

Первинні результати

Дослідження успішно досягло свого первинного результату, продемонструвавши вірогідне поліпшення функціональної незалежності через 3 місяці (вимірної за mRS 0–2) у групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (68 проти 44 %, $\chi^2 p = 0,016$; OR 2,7, 95% ДІ 1,2–6,1; NNT 4,2) (рис. 2). Поліпшення було вищим у підгрупі пацієнтів, які отримували r-tPA (80 проти 47,6 %, $p = 0,03$; OR 4,4, 95% ДІ 1,1–17,7), залишалося значним у тих, у кого ASPECTS < 10 (61,3 проти 26,3 %, $p = 0,02$; OR 4,4, 95% ДІ 1,3–15,5), і мало тенденцію до вірогідності у пацієнтів без будь-якої ВЧК (65,3 проти 34,7 %, $p = 0,07$; OR 2,39, 95% ДІ 0,9–6,4).

Вторинні результати

Пацієнти з групи Церебролізіну частіше досягали відмінного результату (mRS 0–1) через 3 місяці порівняно з контрольною групою (50 проти 30 %, $\chi^2 p = 0,04$; OR 2,3, 95% ДІ 1,02–5,3; NNT 5). Також спостерігалися вірогідні відмінності на користь групи Церебролізіну у всьому діапазоні mRS через 7 днів (OR 0,79, 95% ДІ 0,63–0,99), 30 днів (OR 0,77, 95% ДІ 0,61–0,97) та 3 місяці (OR 0,78, 95% ДІ 0,63–0,97) (рис. 2). Значно більше пацієнтів з групи Церебролізіну порівняно з контрольною групою досягли функціональної незалежності через 7 та 30 днів (mRS_{7д} та mRS_{30д} 0–2 відповідно 60 проти 36 %, $p = 0,02$, та 60 проти 40 %, $p = 0,046$). 16 пацієнтів з групи Церебролізіну (32 %) проти 28 (56 %) з контрольної групи відповідали клінічним критеріям невдалої реканалізації (mRS 3–6 через 3 місяці, RR 0,57, 95% ДІ 0,276–1,184).

Не було виявлено вірогідної різниці в балах за шкалою NIHSS на початку дослідження (NIHSS₀) та через 24 години (NIHSS₁) між групами (рис. 3). Однак пацієнти з групи Церебролізіну показали значно кращі результати, ніж контрольна група, на 7-й день після ЕВТ (NIHSS₇) (медіана 3 [4] проти 6 [9],

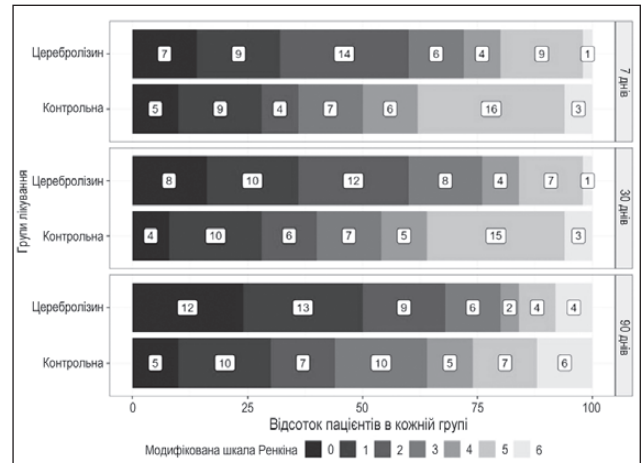


Рисунок 2. Розподіл балів за модифікованою шкалою Ренкіна через 7, 30 та 90 днів для пацієнтів, яким проводилася ЕВТ та призначався Церебролізін, порівняно з контрольною групою

$p = 0,01$). Пацієнти, які отримували Церебролізін, показали швидше та вірогідне поліпшення між початковим рівнем (NIHSS₀) та 1-м днем (NIHSS₁) (різниця в середніх рангах 0,88; $p < 0,01$) та між 1-м та 7-м днем (різниця в середніх рангах 0,82; $p < 0,01$). Натомість контрольна група не показала статистично вірогідного поліпшення (різниця в середніх рангах 0,4; $p = 0,13$ та 0,31, $p = 0,30$ відповідно).

Крім того, спостерігалася різниця в медіанних показниках індексу Бартел між групою Церебролізіну та контрольною групою через 30 днів (77 [32] проти 63 [50], $p = 0,03$) та через 3 місяці (86 [22] проти 75 [29], $p = 0,01$). Ці поліпшення були зумовлені головним чином збільшенням компонентів рухливості, які показали найбільший приріст у групі Церебролізіну (+ 7 балів проти + 3 балів у контрольній групі, $p = 0,04$).

Значно більше пацієнтів з групи Церебролізіну не потребували тривалої госпіталізації, і їх виписували додому безпосередньо з інсультного відділення або реабілітаційного відділення після гострого періоду інсульту (44 проти 30 %, $p = 0,02$). Вони також рідше потребували тривалого стаціонарного догляду протягом 3-місячного періоду спостереження (4 проти 14 %, $p = 0,04$).

Результати безпеки

Між двома групами спостерігалися важливі відмінності в показниках безпеки. Пацієнти групи Церебролізіну мали вірогідно нижчий ризик будь-якої вторинної ВЧК порівняно з контрольною групою (14 проти 40 %, RR 0,37, 95% ДІ 0,14–0,95), вірогідно нижчий ризик симптомної ВЧК (2 проти 24 %, RR 0,08, 95% ДІ 0,07–0,097) (рис. 4).

Кумулятивні показники смертності за 30 днів та 3 місяці були подібними в групі Церебролізіну та контрольній групі (2 проти 6 %, $p = 0,3$, та 8 проти 12 %, $p = 0,5$ відповідно). У групі Церебролізіну причинами смерті були поліорганна та дихальна недостатність, спричинена COVID-19 ($n = 2$), та причини, пов'язані з інсультом, у двох пацієнтів.

Таблиця 2. Базові характеристики пацієнтів

Характеристики	Група Церебралізіну (n = 50)	Контрольна група (n = 50)	p
Вік, роки, середнє значення (IQR)	72 (18)	71 (17)	0,9
Стать (чоловіки), n (%)	28 (56)	29 (58)	0,8
r-tPA, n (%)	20 (40)	21 (42)	0,8
Оцінка за mRS до інсульту = 0	45 (90)	43 (86)	0,4
Сторона інсульту (L), n (%)	22 (44)	25 (50)	0,6
Місце оклюзії судини			
СМА, сегмент М1	40 (80)	38 (76)	0,6
СМА, сегмент М2	10 (20)	12 (24)	
Колатеральний кровоток (CTA-CS) = 3	28 (56)	25 (51)	0,4
Реканалізація (mTICI = 3)	28 (56)	21 (43)	0,6
Початок реканалізації, хвилини, середнє значення (IQR)	217 (168)	228 (208)	0,8
NIHSS перед МТ, середнє значення (IQR)	12 (8)	14 (8)	0,3
NIHSS після МТ, середнє значення (IQR)	7 (8)	8 (8)	0,9
ASPECTS < 10, n (%)	31 (62)	19 (38)	0,01
9-8	24 (76)	15 (79)	
7-6	7 (24)	4 (21)	0,02
ASPECTS, середнє значення (IQR)	9 (2)	10 (1)	
Артеріальна гіпертензія, n (%)	41 (82)	43 (86)	0,6
Фібриляція передсердь, n (%)	19 (48)	22 (44)	0,5
Лікування антикоагулянтами, n (%)	13 (26)	13 (26)	0,9
Гіперліпідемія, n (%)	27 (54)	24 (48)	0,5
Цукровий діабет, n (%)	12 (24)	13 (26)	0,8
Інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, n (%)	4 (8)	7 (14)	0,3
Активне куріння, n (%)	22 (44)	19 (48)	0,7
CAD	15 (30)	20 (40)	0,3
Підтипи TOAST			
ICAS, n (%)	28 (46)	25 (50)	0,6
CE, n (%)	19 (48)	22 (44)	
Інше, n (%)	3 (6)	3 (6)	
Час від початку симптомів до моменту проведення втручання, середнє значення (IQR)	170 (161)	161 (156)	0,9
Час від початку симптомів до моменту введення препарату, середнє значення (IQR)	179 (110)	160 (120)	0,7
Метод ЕВТ	39 (81)	41 (87)	0,3
Аспірація, n (%)	31 (65)	26 (55)	
Тромбектомія, n (%)			
Кількість проведення, середнє значення (IQR)	2 (2)	2 (2)	0,9
Загальна анестезія протягом ЕВТ	45 (90)	47 (94)	0,9
Початок застосування Церебралізіну, хвилини, середнє значення (IQR)	250 (220)	–	–
Тривалість лікування в інсультному відділенні, дні, середнє значення (IQR)	4 (2)	5 (3)	0,8

Побічні ефекти, пов'язані з інфузією Церебролізіну, були зареєстровані у 4 пацієнтів (8 %): 3 під час першого циклу лікування та 1 під час другого. Усі ефекти були легкими, склалися виключно з транзиторного поверхневого венозного тромбозу в місці внутрішньовенного введення, який розвинувся в середньому через 10 днів після початку курсу лікування.

Аналіз чутливості

Аналіз у групі Церебролізіну продемонстрував ключові предиктори сприятливого та несприятливого результату через 3 місяці. Пацієнти з оптимальним колатеральним кровоотоком (CTA-CS 3), повною реканалізацією (mTICI 3) та цукровим діабетом продемонстрували вірогідно вищі показники сприятливих результатів (OR 4,6, 95% ДІ 1,3–16,5; OR 3,1, 95% ДІ 0,9–3,1; та OR 7,1, 95% ДІ 0,8–61 відповідно). На протипагу цьому пацієнти з кардіоемболічним інсультом (OR 0,2, 95% ДІ 0,1–0,9) та ті, хто отримували антикоагулянтну терапію до інсульту (OR 0,17, 95% ДІ 0,04–0,7), мали значно більшу ймовірність виникнення несприятливих результатів. Багатовимірна логістична регресійна модель, що порівнює результати між групою Церебролізіну та контрольною групою, скоригована на дію факторів, що впливають на результат (вихідні характеристики та змінні, пов'язані з лікуванням), визначила лікування Церебролізіном як незалежний предиктор сприятливих результатів (OR 7,5, 95% ДІ 1,8–31) (рис. 5А). Для дослідження потенційних модифікаторів ефектів лікування було розроблено дві моделі, що включають клінічно вірогідні змінні та їх взаємодію з лікуванням Церебролізіном. Модель 1 включала змінні, пов'язані з геморагічним ризиком (ФП, антикоагулянтна терапія,

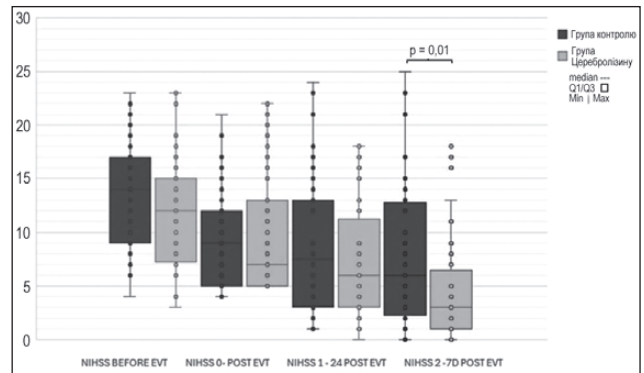


Рисунок 3. Оцінка за шкалою NIHSS до ЕВТ, на початку дослідження, у 1-й та 7-й дні після ЕВТ

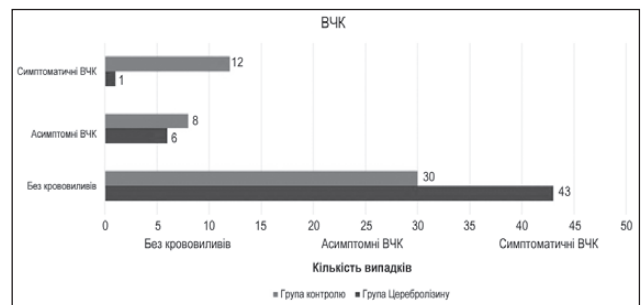


Рисунок 4. Розподіл та тип внутрішньочерепних крововиливів по групах

г-tPA, ASPECTS < 10), тоді як модель 2 зосереджувалася на метаболічних факторах (цукровий діабет та супутнє лікування метформіном). Аналіз показав, що вплив Церебролізіну на сприятливі результати був більшим у пацієнтів з діабетом (OR 9,6, 95% ДІ 1,01–92) (рис. 5В, С).

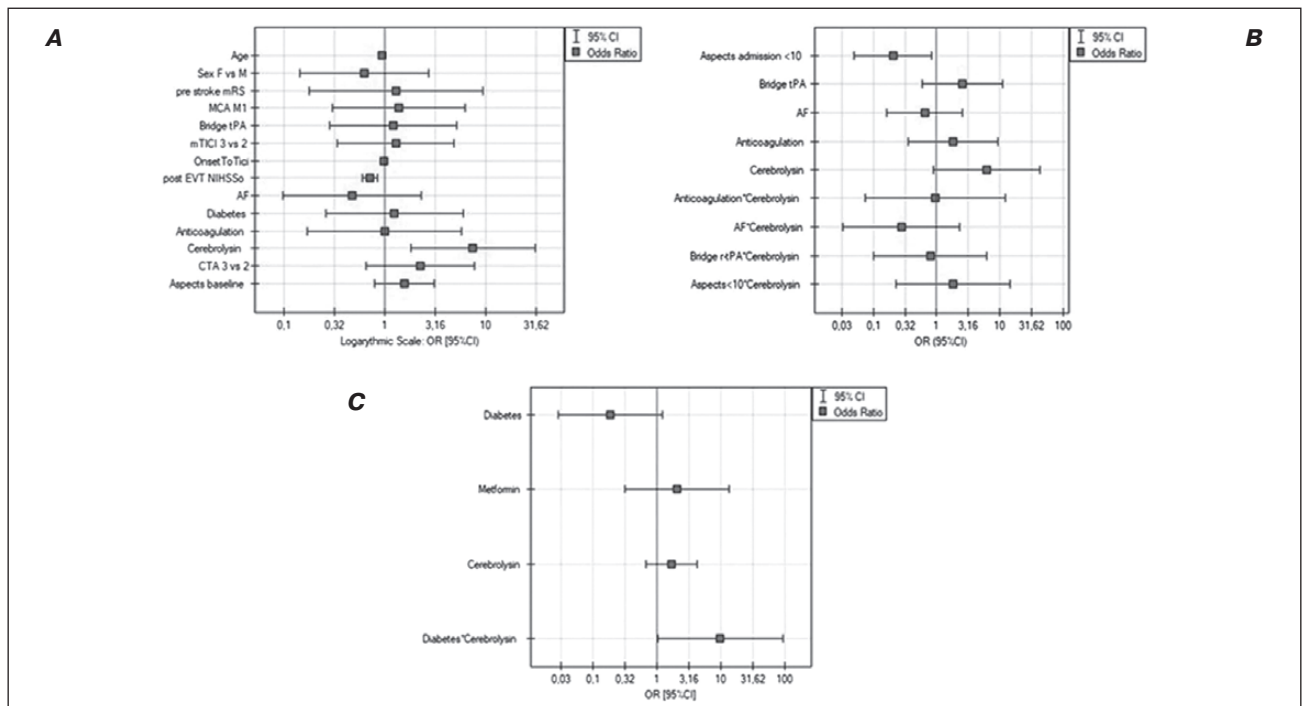


Рисунок 5. Багатовимірний логістичний регресійний аналіз. А. Фактори, пов'язані з досягненням mRS 0–2 через 3 місяці. В, С. Потенційні модифікатори лікувального ефекту Церебролізіну

Обговорення

Результати цього пілотного дослідження свідчать про те, що Церебролізін, який вводять невдовзі після успішної реканалізації після МТ у ретельно відібраній когорті пацієнтів, поліпшує як короткострокові (7 днів), так і довгострокові (30 днів та 90 днів) функціональні результати, одночасно зменшуючи частоту вторинних ВЧК. Наскільки нам відомо, це дослідження є першим, яке оцінює ефективність поєднання МТ з лікуванням Церебролізином, керуючись додатковими критеріями відбору.

Функціональна незалежність (mRS 0–2, первинний результат) через 90 днів була вірогідно частішою в групі Церебролізіну (OR 2,7, NNT 4,2). Ефект був ще більш вираженим у підгрупах, які отримували r-tPA (OR 4,4), або з вихідним ASPECTS < 10 (OR 4,4). Крім того, спостерігалася сильна тенденція до кращого результату у пацієнтів без будь-яких вторинних ВЧК (OR 2,4). Примітно, що пацієнти, які отримували додаткову терапію Церебролізином, продемонстрували менший неврологічний дефіцит (оцінка за шкалою NIHSS на 7-й день). Вони досягли ранньої функціональної незалежності (що було підтверджено на 7-й день, і результат зберігався протягом 30 днів після ЕБТ) та мали вірогідно вищі шанси (OR 2,3, NNT 5) відмінного результату (mRS 0–1) через 90 днів. Не було вірогідної різниці в рівнях смертності між групами; однак Церебролізін вірогідно знизив ризик як симптоматичної, так і безсимптомної внутрішньочерепної гіпоксії на 37 %. Лікування продемонструвало сприятливий профіль безпеки, без повідомлень про серйозні побічні ефекти під час інфузії Церебролізіну, що ще більше підтверджує його безпеку.

Найбільш виражений лікувальний ефект послідовно спостерігався з 7-го по 90-й день, що підтверджується результатами mRS за допомогою як порядкового зсуву, так і дихотомічного аналізу. Поліпшення неврологічного статусу також було помітним за балами за шкалою NIHSS на 7-й день та за балами індексу Бартел з 30-го дня. Ці відмінності вказують на те, що Церебролізін може прискорювати та поліпшувати функціональну незалежність у пацієнтів, які одужують після інсульту. Хоча різниця між індексом Бартел у досліджуваній групі не була помітною, навіть невелике збільшення балів індексу Бартел може свідчити про більш виражену незалежність пацієнтів, наприклад, перехід від потреби в допомозі до самостійного виконання певних завдань, зменшення навантаження на осіб, що доглядають за хворим, та поліпшення якості життя.

Раннє неврологічне поліпшення в групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою є новим результатом; однак інші дослідження також показали тенденцію до прискореного відновлення на ранніх етапах оцінки [29, 35]. Цю перевагу можна пояснити як сприятливими клінічними та радіологічними профілями відібраних пацієнтів у нашому дослідженні, так і позитивним впливом раннього введення Церебролізіну на численні неврологічні компоненти, які є важливими для церебрального гомеостазу та реакції на травму в гострому та підгострому періодах інсульту.

Різні, здебільшого доклінічні дослідження показали подібні результати позитивного впливу Церебролізіну на функціональне відновлення після інсульту через численні патофізіологічні шляхи [17, 18, 26, 36]. До них належать зниження оксидативного стресу, стабілізація кальцієвого гомеостазу та запобігання загибелі нейронів при збереженні цілісності гематоенцефалічного бар'єра, зниження ризику ВЧК та сприяння нейрогенезу, ангиогенезу та посиленню мозкового кровотоку. Подібні результати були зареєстровані в єдиному іншому опублікованому пілотному дослідженні комбінованого застосування реперфузійної терапії (r-tPA та/або МТ) з Церебролізином порівняно з контрольною групою, проведеному Poljakovic et al. [25]. Спостерігалася помітна тенденція до зниження ризику ранньої ВЧК (13 проти 38 %, $p = 0,05$), менш вираженого неврологічного дефіциту (медіана за шкалою NIHSS на 7-й день: 6 проти 9, $p = 0,12$) та кращих функціональних результатів через 12 місяців (mRS 0–2: 70 проти 48 %, $p = 0,1$). Крім того, спостерігалася вірогідне зниження 12-місячної смертності (13 проти 43 %, $p = 0,03$). Хоча ми не змогли підтвердити значний вплив Церебролізіну на 90-денну смертність, це може бути пов'язано з відбором пацієнтів на користь тих, хто мав сприятливіший прогноз (наприклад, хороші колатералі, ефективна реканалізація), невеликим розміром вибірки, що обмежує статистичну потужність, та відсутністю даних комплексного 12-місячного спостереження на даний момент.

Вірогідне поліпшення неврологічного статусу протягом першого тижня після початку інсульту, про що свідчать показники NIHSS та когнітивних тестів, було раніше задокументовано в дослідженні CERE-LYSE серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з r-tPA та Церебролізином, порівняно з плацебо [23]. Однак дослідження не показало статистично вірогідної різниці в первинному результаті функціонального відновлення через 90 днів. Аналогічно дослідження CERENETIS продемонструвало, що рання додаткова терапія Церебролізином (що застосовувався протягом 14 днів) разом з r-tPA була безпечною та вірогідно зменшила як ранній неврологічний дефіцит (NIHSS на 14-й день), так і частоту ВЧК [24]. Ці ефекти, ймовірно, були зумовлені стабілізацією гематоенцефалічного бар'єра, зменшенням вазогенного набряку та іншими церебропротекторними механізмами, про що свідчить поліпшення показників нейровізуалізації, як-от добуток площі поверхні проникності, об'єм інфаркту та індекс латеральності. Однак значного впливу на функціональні результати через 90 днів не спостерігалася. Варіабельність результатів дослідження, на яку вплинув сприятливіший профіль пацієнтів та результати в нашому дослідженні, також може відображати критичну важливість відмінностей у часі введення Церебролізіну (медіана 250 хв у нашому дослідженні проти 24 год) та тривалості лікування (21 день проти 10–14 днів). Часткова нездатність повністю перенести лікування Церебролізином з експериментальних досліджень у клінічне застосування може бути пов'язана з недостатнім урахуванням обмеженого часового вікна в патофізіологіч-

ному каскаді. Раннє та своєчасне введення Церебролізіну в нашому дослідженні (подібно до одночасного введення з r-tPA в дослідженні CERENETIS) відповідає критичному терапевтичному вікну для нейропротекції, протягом якого втручання можуть пом'якшити ексайтотоксичність, оксидативний стрес та запалення. На противагу цьому відстрочене введення, як це спостерігалось в інших дослідженнях (наприклад, через 1 годину після r-tPA у дослідженні CERE-LYSE, понад 6 годин у дослідженнях Ladurner et al., Heiss et al. та Chang et al.), імовірно, послаблює ефективність Церебролізіну щодо неврологічного функціонального відновлення [20, 37, 38]. У шурячій моделі вогнищового ГП Церебролізін, що вводився через 24 або 48 годин після початку захворювання, забезпечив кращі сенсомоторні результати та зменшив об'єм інфаркту порівняно із введенням через 72 години [39]. Однак оптимальний час та тривалість лікування у людей залишаються невизначеними. Хоча Церебролізін, імовірно, забезпечує нейропротекцію навіть після 72 годин, сприяючи нейропластичності та кращому відновленню, метааналіз показав, що початок лікування протягом 24–72 годин вірогідно поліпшує функціональні результати [22, 26]. Більше того, дослідження послідовно вказують на те, що введення Церебролізіну протягом критичного 12–24-годинного вікна після травми головного мозку значно поліпшує результати порівняно з пізнішим введенням [40]. Грунтуючись на цих висновках, як EFNR, так і Польське неврологічне товариство рекомендують розпочинати прийом Церебролізіну якомога раніше у разі помірно-тяжкого ГП протягом цього вікна та продовжувати лікування протягом 10–21 доби, хоча для уточнення точної часової динаміки необхідні подальші клінічні дослідження [25].

Для полегшення перенесення нейропротекторної терапії з досліджень у клінічну практику нещодавно було запропоновано нову шестикласову структуру нейропротекторних засобів, адаптовану до різних процесів та часових фаз пошкодження в еру реперфузії [41]. Нейропротекторні ефекти Церебролізіну, включаючи його здатність пом'якшувати пошкодження, спричинені реперфузією, та стабілізувати нейроваскулярну одиницю шляхом зменшення оксидативного стресу, модуляції запальних реакцій, посилення механізмів нейронного відновлення та стабілізації ГЕБ, можуть допомогти зменшити ці ризики, як показано на доклінічних моделях [42, 43]. Теоретично очікується, що нейропротекторні засоби будуть особливо ефективними у пацієнтів з успішною реканалізацією (що нагадує доклінічну модель оборотної ішемії середньої мозкової артерії), хорошим колатеральним кровотоком (що забезпечує ефективну доставку ліків до ішемічного вогнища або ішемічної напівтіні) та кортикальними інсультами (які мають вищу метаболічну потребу та більш схильні до оксидативного стресу порівняно з підкірковими ділянками) [44]. Ці міркування були центральними для дизайну цього дослідження, хоча потрібні подальші підтвердження. Крім того, враховуючи, що менш ніж п'ята частина пацієнтів у нашому дослідженні відпо-

відала суворим критерієм включення — чинник, який сприяв низьким темпам набору, — майбутні дослідження з нейропротекції повинні також застосовувати менш обмежувальні критерії, щоб охопити ширшу популяцію пацієнтів з ГП.

Неочікуваним відкриттям став сприятливий вплив Церебролізіну на стан інсультних пацієнтів з цукровим діабетом, що свідчить про те, що пацієнти з діабетом непропорційно отримують користь від лікування Церебролізином порівняно з пацієнтами без діабету, і це суперечить типовим упередженням, що пацієнти з цукровим діабетом мають гірші наслідки інсульту. Це може відображати невимірювані фактори, як-от кращий глікемічний контроль або упередженість відбору (довірчий інтервал широкий, що вказує на певну невизначеність) і потребує подальших досліджень. Цілком ймовірно, що спостережувана позитивна взаємодія обумовлена посиленою здатністю Церебролізіну пом'якшувати прозапальний стан, пов'язаний із діабетом, а також посиленою нейропротекторною дією одночасної терапії метформіном [45]. Доклінічні дослідження показали, що Церебролізін поліпшує когнітивні дефіцити у моделях з цукровим діабетом шляхом зменшення оксидативного стресу та модуляції запальних реакцій. Крім того, було показано, що метформін має нейропротекторні властивості, включаючи стимуляцію ендогенних механізмів нейрорепарації і сприяння проліферації та диференціації нервових стовбурових клітин [46].

Профіль безпеки Церебролізіну, особливо при використанні в комбінованій терапії, є ще одним критичним фактором. У контрольованих клінічних дослідженнях частота побічних ефектів була подібною до тієї, що спостерігалася при застосуванні плацебо. Побічні ефекти, про які повідомлялося, були, як правило, легкими та тимчасовими, зокрема запаморочення, головний біль, почервоніння шкіри, тромбоз флебіт та нудота [47]. Об'єднаний аналіз 2202 пацієнтів не виявив жодних доказів проблем безпеки, пов'язаних з Церебролізином [23]. Інший комплексний метааналіз, проведений Bornstein et al., показав, що серйозні побічні ефекти виникли у 8,5 % пацієнтів, які отримували Церебролізін, порівняно з 8,1 % у групі плацебо [22]. Наш аналіз безпеки підтвердив наявні дані та вказує на те, що Церебролізін добре переноситься та суттєво не збільшує кількість побічних ефектів. Крім того, нещодавно опублікований метааналіз, що охоплює 8 систематичних оглядів/метааналізів та 6 фармакоеконічних досліджень, підтвердив, що Церебролізін забезпечує економічну ефективність, поліпшуючи відновлення неврологічних функцій, зменшуючи інвалідність, поліпшуючи рухову функцію верхніх кінцівок та сприяючи відновленню повсякденної діяльності, зберігаючи при цьому профіль безпеки, порівнянний з контрольною групою [48].

Сильні сторони

Сильні сторони дослідження включають комплексну оцінку результатів з кількома клінічно вірогідними кінцевими точками, зокрема це функціональний та не-

врологічний статус у різні моменти часу та результати безпеки. Цей багатовимірний підхід посилює актуальність дослідження для реальної клінічної практики. Аналіз включає детальну оцінку пацієнтів із цукровим діабетом, популяції, відомої гіршими результатами інсульту. Використання порівняння за оцінкою схильності мінімізує упередженість відбору при порівнянні групи Церебролізіну з контрольною групою, підвищуючи надійність результатів. Визначення діабету як потенційного модифікатора ефекту лікування (взаємодія OR 9,6) є значним внеском. Нарешті, дослідження демонструє чітку перевагу Церебролізіну у поліпшенні функціональних результатів та зменшенні ускладнень, включно з симптоматичною ВЧК та смертністю, що забезпечує вагоме обґрунтування для подальших досліджень. Ці результати дають уявлення про практичне застосування Церебролізіну в поєднанні з МТ, особливо для складних випадків, як-от пацієнти з цукровим діабетом, у яких лікування продемонструвало значні переваги. Результати дослідження також узгоджуються з існуючими доклінічними даними про нейропротекторну дію Церебролізіну, підкреслюючи біологічну природу його переваг при ГП.

Перспективи подальших досліджень

Рандомізовані контрольовані дослідження мають вирішальне значення для підтвердження ефективності Церебролізіну як доповнення до МТ. Для зміцнення доказової бази також необхідні довгострокові подальші дослідження, що оцінюють функціональні результати та якість життя, а також когнітивні функції. Майбутні дослідження повинні оцінювати вплив нейропротекторних препаратів, що призначаються якомога раніше після початку інсульту, включно з догоспітальною фазою або безпосередньо перед ЕВТ. Ці дослідження також повинні включати пацієнтів з інсультами після пробудження та тих, хто був відібраний на основі критеріїв змін мозкової тканини [49]. Планується подальший аналіз зібраних даних у нашому дослідженні, зокрема це радіологічні дані (на основі КТ-спостереження через 1 місяць) та нейропсихологічні оцінки (батарея тестів на афазію, депресію та нехтування в групі Церебролізіну), а також результати через 12 місяців, для яких зараз триває упорядкування бази даних.

Висновки

Церебролізін, що використовувався як доповнення до ЕВТ у пацієнтів з ГП з хорошим колатеральним кровотоком і успішною реканалізацією, вірогідно поліпшив як ранні, так і віддалені (3 місяці) функціональні та неврологічні результати та знизив частоту вторинної ВЧК. Він був особливо ефективним у пацієнтів із цукровим діабетом, що підкреслює його потенціал для персоналізованих стратегій лікування ГП. Проте для підтвердження цих висновків, вивчення довгострокових переваг і визначення оптимального застосування Церебролізіну в клінічній практиці потрібно провести подальші рандомізовані багатоцентрові дослідження.

Список літератури

1. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) — European society for minimally invasive neurological therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg.* 2019;15(8):e8. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014569>.
2. Zaidat OO, Fifi JT, Nanda A, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke with the Penumbra System in routine practice: complete registry results. *Stroke.* 2022;53(3):769-78. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034268>.
3. Deb-Chatterji M, Pinnschmidt H, Flottmann F, et al. Stroke patients treated by thrombectomy in real life differ from cohorts of the clinical trials: a prospective observational study. *BMC Neurol.* 2020;20:81. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01653-z>.
4. Jayaraman MV, Grossberg JA, Meisel KM, Shaikhouni A, Silver B. The clinical and radiographic importance of distinguishing partial from near-complete reperfusion following intra-arterial stroke therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:135-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3278>.
5. Deng G, Xiao J, Yu H, et al. Predictors of futile recanalization after endovascular treatment in acute ischemic stroke: a metaanalysis. *J NeuroIntervent Surg.* 2021;14(9):881-5. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017963>.
6. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of intracranial hemorrhage after endovascular treatment for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Interv Neurol.* 2017;6(1-2):57-64. <https://doi.org/10.1159/000454721>.
7. Sun D, Jia B, Tong X, et al. Predictors of parenchymal hemorrhage after endovascular treatment in acute ischemic stroke: data from ANGEL-ACT registry. *J NeuroIntervent Surg.* 2022;15(1):20-6. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018292>.
8. Cao Y, Zhao L, Jia Z, et al. Cerebral blood volume Alberta Stroke Program early computed tomography score predicts intracranial hemorrhage after thrombectomy in patients with acute ischemic stroke in an extended time window. *Acta Radiol.* 2021;63(3):393-400. <https://doi.org/10.1177/0284185121990843>.
9. Shen H, Killingsworth MC, Bhaskar SMM. Comprehensive metaanalysis of futile recanalization in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular thrombectomy: prevalence, factors, and clinical outcomes. *Life.* 2023;13:1965.
10. Buchan A, Regenhardt R, Dmytriw A, Hirsch J, Buchan A. Cerebroprotection in the endovascular era: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;94(4):267-71. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330379>.
11. Lyden P, Buchan A, Boltze J, et al. Top priorities for cerebroprotective studies — a paradigm shift: report from STAIR XI. *Stroke.* 2021;52:3063-71. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034947>.
12. Wang L, Xiong X, Zhang L, Shen J. Neurovascular unit: a critical role in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27:7-16. <https://doi.org/10.1111/cns.13561>.
13. Xiong X, Liu L, Yang Q. Refocusing neuroprotection in cerebral reperfusion era: new challenges and strategies. *Front Neurol.* 2018;9:249. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00249>.
14. Lapchak PA. Translational stroke research opportunities and a strategy to develop effective cytoprotection. *Transl Stroke Res.* 2017;8(4):318-21. <https://doi.org/10.1007/s12975-017-0529-3>.
15. Rejdak K, Sienkiewicz-Jarosz H, Bienkowski P, Alvarez A. Modulation of neurotrophic factors in the treatment of dementia, stroke,

and TBI: effects of cerebrolisin. *Med Res Rev.* 2023;43(5):1668-700. <https://doi.org/10.1002/med.21960>.

16. Heiss W, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolisin in patients with acute ischemic stroke in Asia. *Stroke.* 2012;43(3):630-6. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.628537>.

17. Zhang L, Chopp M, Wang C, et al. Prospective, double-blinded, comparative assessment of the pharmacological activity of cerebrolisin and distinct peptide preparations for the treatment of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2019;398:22-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.017>.

18. Teng H, Li C, Zhang Y, et al. Therapeutic effect of cerebrolisin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. *NeuroReport.* 2021;32:359-66. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001598>.

19. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolisin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013;8:95-104. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x>.

20. Khasanova DR, Kalinin MN. Cerebrolisin as an early add-on to reperfusion therapy: risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke (CEREHETIS), a prospective, randomized, multicenter pilot study. *BMC Neurol.* 2023;23:121. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03159-w>.

21. Poljakovic Z, Supe S, Ljevak J, et al. Efficacy and safety of Cerebrolisin after futile recanalisation therapy in patients with severe stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106767. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106767>.

22. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolisin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018;39:629-40. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>.

23. Strilciuc S, Vecsei L, Boering D, et al. Safety of cerebrolisin for neurorecovery after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of twelve randomized-controlled trials. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14:1297. <https://doi.org/10.3390/ph14121297>.

24. Beghi E, Binder H, Birle C, 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 Neurol.* 2021;28:2831-45. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>.

25. Blazejewska-Hyzorek B, Czernuszenko A, Czlonkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2019;15(Suppl A):1-156. <https://doi.org/10.5603/PPN.2019.0001>.

26. Chang WH, Lee J, Shin YI, et al. Cerebrolisin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits. *J Pers Med.* 2021;11:545. <https://doi.org/10.3390/jpm11060545>.

27. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>.

28. Staszewski J, Stepień A, Piusinska-Macoch R, et al. Efficacy of cerebrolisin treatment as an add-on therapy to mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion: study protocol for a prospective, open-label, single-center study with 12 months of follow-up. *Front Neurol.* 2022;13:910697. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.910697>.

29. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoemberg V, et al. Cerebrolisin and Recovery After Stroke (CARs): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016;47(1):151-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>.

30. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.

31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:e344-418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.

32. Mokin M, Ansari SA, McTaggart RA, et al.; Society of NeuroInterventional Surgery. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:215-220. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014640>.

33. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.

34. Brinjikji W, Benson J, Campeau N, et al. Brainomix easpects software improves interobserver agreement and accuracy of neurologist and neuroradiologists in interpretation of aspects score and outperforms human readers in prediction of final infarct. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:A112-113. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-SNIS.188>.

35. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z; Cerebrolisin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolisin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012;43(3):630-636.

36. Amiri-Nikpour M, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolisin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2014. Dec 3;10:2299-306. <https://doi.org/10.2147/ndt.s75304>.

37. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolisin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm.* 2004;112(3):415-28. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0248-2>.

38. Chang WH, Park C, Kim DY, et al. Cerebrolisin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>.

39. Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolisin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25(1):25-31.

40. Jarosz K, Kojder K, Andrzejewska A, Solek-Pastuszka J, Jurczak A. Cerebrolisin in patients with TBI: systematic review and metaanalysis. *Brain Sci.* 2023;13(3):507. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030507>.

41. Mersedeh Bahr-Hosseini, Jeffrey L Saver. A New Taxonomy of Neuroprotective Agents for Stroke Appropriate for the Reperfusion Era. *Front. Neurol. Sec. Stroke.* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1514924>.

42. Sarode LP, Ghatage T, Mardhekar V, Verma BL, Prakash A, Ugale RR. Cerebrolysin reduces excitotoxicity by modulation of cell-death proteins in delayed hours of ischemic reperfusion injury. *Metab Brain Dis.* 2023;38(7):2401–16. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01240-4>.

43. Marghani BH, Rezk S, Ateya AI, et al. The effect of cerebrolysin in an animal model of forebrain ischemic-reperfusion injury: new insights into the activation of the Keap1/Nrf2/antioxidant signaling pathway. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12080. <https://doi.org/10.3390/ijms241512080>.

44. Perez-Mato M, Lopez-Arias E, Bugallo-Casal A, et al. New perspectives in neuroprotection for ischemic stroke. *Neuroscience.* 2024;550:30–42. <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2024.02.017>.

45. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin ameliorates cognitive deficits in type III diabetic rats. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e64847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064847>.

46. Chris-Tiann R, Raabe N, Wiegand L, Kadar Shahib A, Raastegar M. Diverse applications of the anti-diabetic drug metformin in treating human disease. *Pharmaceuticals.* 2024;17(12):1601. <https://doi.org/10.3390/ph17121601>.

47. Thome J, Doppler E. Safety profile of Cerebrolysin: clinical experience from dementia and stroke trials. *Drugs of Today.* 2012;48(Suppl. A):63–9. [https://doi.org/10.1358/dot.2012.48\(Suppl.A\).1739724](https://doi.org/10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739724).

48. Wan M, Yang K, Zhang G, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness analysis of cerebrolysin in acute ischemic stroke: a rapid health technology assessment. *Medicine.* 2024;103(13). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000037593>.

49. Sylaja P, Sreedharan S, Arun K, et al. The impact of time to reperfusion on recanalization rates and outcome after mechanical thrombectomy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(2):256–60. https://doi.org/10.4103/aian.aian_909_21.

Оригінал статті надруковано в *Transl. Stroke Res.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s12975-025-01355-z>

Jacek Staszewski^{1, 6}, Aleksander Dębiec¹, Stefan Strliciuć⁴, Katarzyna Gniadek-Olejniczak², Renata Piusinska-Macoch¹, David Balo³, George Harston³, Adam Stępień¹, Krzysztof Brzozowski⁵, Piotr Zięcina⁵, Jerzy Narloch⁵, Marek Wierzbicki⁵, Piotr Piasecki⁶

¹Clinic of Neurology, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Szaserow, Warsaw, Poland

²Neurorehabilitation Clinic, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

³Brainomix Ltd., Oxford University Hospitals NHSFT, Oxford, UK

⁴Department of Genomics, MEDFUTURE Institute for Biomedical Research, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

⁵Department of Radiology, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

⁶Faculty of Medicine, University of Warsaw, Warsaw, Poland

Efficacy of Cerebrolysin treatment as an add-on therapy to mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in anterior circulation: results of a 3-month follow-up of a prospective, open label, single-center study

Abstract. This study hypothesized that Cerebrolysin, a multimodal neuroprotective agent, enhances the efficacy and safety of mechanical thrombectomy (MT) in both acute ischemic stroke and recovery stroke phases in selected patients with good collateral status (CTA-CS 2–3) and effective recanalization (mTICI 2b–3). A single-center, prospective, open-label, single-arm study was conducted with blinded outcome assessment of 50 consecutive patients with moderate-to-severe acute ischemic stroke treated with MT < 6 h of stroke onset followed by Cerebrolysin (30 ml intravenously within 8 h of onset and continued to day 21, first cycle) and in a recovery phase (between 69–90 days, second cycle) compared to 50 historical controls matched by propensity scores. Key outcomes included functional independence (mRS 0–2 at 90 days), safety endpoints, and neurological recovery (NIHSS at 24 h and 7 days post-MT). Patients receiving Cerebrolysin achieved higher rates of mRS 0–2 at 90 days (68 vs. 44 %, $p = 0.016$, OR 2.7, 95% CI 1.2–6.1; NNT: 4.2), had reduced risk of secondary ICH (14 vs. 40 %, $p = 0.02$; RR 0.37, 95% CI 0.14–0.95), and had

lower NIHSS on day 7 (median [IQR]: 3 [4] vs. 6 [9], $p = 0.01$). There was a significant difference in Barthel index between the Cerebrolysin and the control group at 30 days (median [IQR]: 77 [32] vs. 63 [50], $p = 0.03$) and at 3 months (86 [22] vs. 75 [29], $p = 0.01$) primarily driven by an increase in the mobility and transfer components. Multivariate analysis identified Cerebrolysin as an independent predictor of favorable outcomes at 3 months (OR 7.5, 95% CI 1.8–30.9), particularly in patients with diabetes (interaction OR 9.6, 95% CI 1.01–92). The overall mortality rates at 30 and 90 days were similar in both groups (2 vs. 6 % and 8 vs. 12 %, $p > 0.1$). Cerebrolysin improved functional outcomes at 90 days, accelerated neurological recovery, and reduced complications post-MT in patients with small ischemic core, good collateral circulation, and effective recanalization at baseline. These findings warrant further randomized trials to validate its efficacy and explore its long-term benefits.

Keywords: add-on therapy; thrombectomy; stroke; Cerebrolysin; neuroprotection

UDC 616.831-009.11:615.8:616.12-073.97

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1213>O.O. Kachmar¹, N.V. Kozyavkina¹, A.D. Kushnir¹, O.V. Kozyavkina¹, D.V. Popovych², N. Zeniou³, A.M. Kuzan¹¹Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine³Physiotherapy & Acupuncture Centre, Limassol, Cyprus

The effect of spinal manipulation on heart rate variability in children with cerebral palsy: a pilot study

Abstract. Background. The purpose of this pilot study was to investigate the effects of spinal manipulation (SM), applied within the framework of Professor Kozyavkin's Method, on heart rate variability (HRV) in children with cerebral palsy (CP). HRV is a non-invasive marker of autonomic nervous system function and overall adaptive capacity. Reduced HRV has been associated with impaired autonomic regulation, which is commonly observed in children with CP, particularly in cases with greater motor dysfunction. **Materials and methods.** Seven children with CP aged 4–18 years participated in a two-week rehabilitation program based on the Kozyavkin Method. HRV was assessed six times at three stages of the course — at the beginning, in the middle, and end of rehabilitation. During each session, two HRV recordings were obtained: before and after SM. In total, 42 recordings were analyzed, resulting in 21 paired measurements. **Results.** The results demonstrated statistically significant changes in all measured HRV parameters. Median SDNN, reflecting overall heart rate variability, increased from 59.9 to 67.3 ms ($p < 0.01$). RMSSD, primarily associated with parasympathetic activity, increased from 67.0 to 82.2 ms ($p < 0.01$). The LF/HF ratio decreased from 0.73 to 0.69 ($p < 0.05$), indicating a shift toward enhanced vagal activity. A slight but statistically significant reduction in mean heart rate was also observed ($p < 0.05$). **Conclusions.** These findings suggest that spinal manipulation may improve autonomic regulation and enhance parasympathetic activity in children with CP. HRV appears to be a useful objective biomarker for evaluating the effectiveness of neurorehabilitation interventions. Further large-scale randomized controlled studies are needed to confirm these results and explore the long-term effects of SM on functional rehabilitation outcomes.

Keywords: spinal manipulation; heart rate variability; cerebral palsy; autonomic nervous system

Introduction

Heart rate variability (HRV), a non-invasive marker of autonomic nervous system (ANS) function, reflects the balance between sympathetic and parasympathetic inputs to the heart and is increasingly recognized as a key indicator of cardiovascular and general health [1]. Decreased HRV has been associated with various clinical conditions, including hypertension, pain, and neurodevelopmental disorders, highlighting the need for therapeutic interventions that may favorably modulate autonomic regulation [2, 3].

Spinal manipulation (SM), particularly high-velocity low-amplitude (HVLA) technique is a potential method for influencing autonomic nervous system [2, 4]. Growing evidence suggests that SM can lead to measurable changes in HRV, with implications for cardiovascular and neurophysiological parameters. Budgell and Polus (2006) demonstrated that thoracic SM in healthy adults significantly altered HRV parameters, specifically increasing the low-frequency to high-frequency (LF/HF) ratio, indicative of a shift in sympathetic-vagal balance. Notably, these

changes were not observed following sham procedures, supporting the hypothesis that HVLA manipulations may have specific neurophysiological effects on autonomic function.

A systematic review by Monteiro et al. (2025) reported that cervical SM was associated with reductions in systolic blood pressure in 80 % of the included studies, alongside enhancements in parasympathetic activity and sympathetic-vagal balance in 66 % of cases [2]. These findings suggest that spinal manipulation may support autonomic stability and cardiovascular regulation. Additional studies have reported complementary effects: increases in parasympathetic tone and baroreflex sensitivity following SM in patients with acute back pain; reductions in cortisol levels after cervical mobilization, indicating modulation of the stress response; and changes in muscle oxygenation following thoracic manipulation, suggesting a broader systemic effect [5–8]. Moreover, a recent systematic review emphasized that the autonomic effects of HVLA-SM may vary based on the spinal level of application and patient population, with potentially different responses observed in healthy individuals compared to those with chronic pain [8].

ANS plays a central role in regulating nearly all physiological functions, including cardiovascular activity, respiration, digestion, thermoregulation, urinary control, and bone remodeling. It also modulates pain perception, salivation, and sweating. These diverse roles of the ANS are especially relevant in children with cerebral palsy (CP), where multiple physiological systems may be disrupted due to early brain injury [10]. Given the ANS's pervasive influence, it is essential to monitor its function. Heart rate variability not only reflects the current state of autonomic regulation but also serves as predictors of a child's capacity to adapt to stress and maintain physiological resilience. HRV is increasingly recognized as a biomarker of both psychological and physical well-being, highlighting its value in clinical interventions for children with CP — especially as they often exhibit reduced HRV and impaired autonomic responsiveness, particularly in cases with greater motor impairment [3].

Several studies suggest that spinal manipulation by itself or integrated with other therapeutic interventions may influence the function of the autonomic nervous system in children with cerebral palsy. A retrospective analysis of outcomes following the application of the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System, which includes spinal manipulation as a core component, reported improvements in autonomic nervous system function in 23 % of children with CP [11]. Furthermore, a recent randomized controlled trial demonstrated that spinal manipulation applied to the cervical, thoracic, and lumbar spine significantly reduced wrist muscle spasticity, as measured quantitatively [12]. This reduction in muscle tone supports the hypothesis that spinal manipulation may produce acute modulatory effects on both neuromotor and autonomic function in children with CP.

However, most research to date has been conducted in adult populations, and the application of SM in children, especially those with neurodevelopmental conditions such as cerebral palsy, remains underexplored [3, 13].

The purpose was to investigate the effects of the spinal manipulation on heart rate variability in children with cerebral palsy. In addition, this pilot aims to assess the feasibility of conducting a larger randomized controlled trial in this population.

Materials and methods

Study subjects

The study involved patients undergoing a two-week rehabilitation program based on the Intensive Neurophysiological Rehabilitation System, also known as the Kozyavkin Method.

Participants were selected according to the following inclusion criteria: a confirmed diagnosis of cerebral palsy, age between 4 and 18 years, absence of cardiac pathology, and cooperative behavior. All participants and their parents were fully informed about the study details, and parents provided written informed consent.

HRV was analyzed in seven patients with cerebral palsy (CP), aged 10.7 ± 3.9 years, with a Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level of 2 ± 1 , weight 34.7 ± 12.3 kg, and height 138.0 ± 19.1 cm.

Each patient was assessed six times across three different days: at the beginning, middle, and end of the rehabilitation course. On each assessment day, HRV recordings were taken both before and after spinal manipulation. In total, 42 recordings were obtained and analyzed, forming 21 paired measurements (pre- and post-manipulation).

Examination procedure

Heart rate variability was measured using a Polar H10 heart rate monitor (Polar Electro, Kempele, Finland), which was secured to the chest with a strap. Recordings were made using the Kubios HRV App installed on a smartphone. All data from each session were stored in the Kubios Cloud and subsequently analyzed using the Kubios HRV Scientific software.

HRV recordings and analyses followed the guidelines of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [14]. Each recording lasted five minutes, preceded by a 2–3-minute rest period to allow the child to calm down.

Examinations were conducted in a separate room under quiet conditions, at a comfortable temperature, with the child lying in a supine position. On the day of the assessment, the heart rate monitor was placed on the patient, after the short rest while lying on the examination couch, a 5-minute HRV recording was taken. Afterward, spinal manipulation was performed, and a second five-minute recording was conducted 2–3 minutes later.

Intervention

Spinal manipulation was applied to the thoracic, lumbar, and cervical regions using Professor Kozyavkin's original technique, also known as biomechanical spinal correction [15]. All manipulations were performed by the same orthopedic medical doctor, a certified manual therapy (MT) specialist with over 10 years of clinical experience.

Cervical spine correction was performed with the patient in a seated position, securely stabilized by an assistant. Correction involves a spiral, polysegmental movement that begins from the inferior aspect of the cervical spine and projects toward the contralateral superior segment. This trajectory extends from the base of the cervical spine upward to the first cervical vertebra and occiput, targeting not only the locally restricted segments but also the compensatory biomechanical blocks above and below. The movement follows the physiological end range of motion, and a controlled, gentle thrust is applied at the final range.

Thoracic spine correction was carried out with the patient in a prone position. Using the medial phalanx of the index fingers, posterior-to-anterior pressure is applied to the thoracic spine at the physiological end range of motion. A controlled thrust is then delivered slightly beyond this range, targeting the primary segmental blockage while also influencing adjacent compensatory restrictions.

Lumbar spine correction was performed with the patient in a lateral recumbent position using a specialized technique that facilitates the release of biomechanically restricted segments. This is achieved through a simultaneous mobilization of the lumbar spine combined with a gentle backward rotational movement (often referred to as a “reverse technique”) and slight inferior traction of the pelvis.

Data analysis procedure

All the HRV recordings were processed using Kubios HRV Scientific Lite 4.1.0 software (Kubios Oy, Kuopio, Finland). Raw HRV data was thoroughly reviewed, and any errors or anomalies were corrected following rigorous criteria, ensuring a corrected artefact rate of less than 0.001 %, as recommended in the scientific literature [16]. Following HRV data indices were calculated for each recording [17]:

1) mean HR is an average number of heart beats per minute (bpm) over a specific period of time;

2) standard deviation of NN intervals (SDNN) is a time-domain index of heart rate variability that **reflects overall autonomic modulation** by measuring the standard deviation of all normal-to-normal (NN) intervals during the recording period. It is commonly used as a general marker of cardiac autonomic function and overall heart rate variability;

3) root mean square of successive differences (RMSSD) is a time-domain measure of heart rate variability that **reflects short-term variability** in heart rate. It is calculated as the square root of the mean squared differences between successive normal-to-normal (NN) intervals. RMSSD is primarily associated with parasympathetic (vagal) activity

and is considered a reliable index of vagal tone and cardiac autonomic regulation;

4) the LF/HF ratio is a frequency-domain measure of heart rate variability that represents the ratio of low-frequency (LF) power (typically 0.04–0.15 Hz) to high-frequency (HF) power (typically 0.15–0.4 Hz). It has traditionally been **interpreted as an index of the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system** activity, where higher values were thought to indicate sympathetic dominance and lower values, parasympathetic dominance. However, this interpretation has been debated, and recent literature suggests that the LF/HF ratio may not reliably reflect autonomic balance in all contexts.

Statistical analysis

Our sample size was relatively small and did not follow a normal distribution; therefore, the Wilcoxon signed-rank test was employed. This is a non-parametric statistical test used for comparing two related samples (serving as an alternative to the paired t-test when the data is not normally distributed).

The value of the W-statistic and the corresponding p-value were calculated. The test was computed online using the Social Science Statistics platform, with a significance level of 0.05 and a two-tailed hypothesis [18].

Results

The results of heart rate variability (HRV) measurements before and after spinal manipulation in children with cerebral palsy are presented in Table 1. The following parameters were recorded: mean heart rate, SDNN, RMSSD, and LF/HF ratio. Table 1 includes values at rest, after spinal manipulation, the difference between pre- and post-manipulation values, the Wilcoxon signed-rank test statistic (W), and the corresponding p-value. Data are presented as medians and interquartile ranges (IQR).

Heart rate was measured in beats per minute over a 5-minute period. At rest the median heart rate was 87.4 bpm and decreased to 85.2 bpm following spinal manipulation. The median change in heart rate was –2.1 bpm. Changes in heart rate — and in all other parameters listed — were assessed not as differences between sample medians, but as the median of the individual differences for each of the 21 paired measurements.

The interquartile ranges for all measurements were relatively wide, indicating considerable variability in the data. The Wilcoxon signed-rank test was used to assess statistical significance. For a sample of 21 paired measurements, a W value below 58 corresponds to a 95% confidence level.

Table 1. Main heart rate variability parameters before and after spinal manipulation

HRV parameters	Before SM, median [IQR]	After SM, median [IQR]	Difference, median [IQR]	Wilcoxon test, statistic W*	P-value
Mean heart rate (bpm)	87.4 [17.7]	85.2 [20.2]	–2.1 [5.5]	50	< 0.05
SDNN (ms)	59.9 [28.8]	67.3 [41.4]	13.6 [25.8]	41	< 0.01
RMSSD (ms)	67.0 [50.8]	82.2 [72.4]	19.6 [32.1]	37	< 0.01
LF/HF ratio	0.73 [1.12]	0.69 [0.77]	–0.18 [0.55]	57.5	< 0.05

Note: * — the critical value for W at N = 21 (p < 0.05) is 58.

All four HRV parameters demonstrated statistically significant changes with at least $p < 0.05$, changes in SDNN and RMSSD were especially robust, with $p < 0.01$.

SDNN reflects overall heart rate variability and represents both sympathetic and parasympathetic influences. The median change in SDNN was 13.6 ms (IQR: 25.8), increasing from a median value of 59.9 ms at rest to 67.3 ms after the intervention.

RMSSD reflects short-term HRV and primarily indicates parasympathetic (vagal) activity, showed a median increase of 19.6 ms (IQR: 32.1). This change was statistically significant at $p < 0.01$, with the smallest W value among all parameters, indicating the highest level of statistical significance.

The **LF/HF ratio** is a frequency-domain measure of the balance between sympathetic and parasympathetic activity, had a median change of -0.18 (IQR: 0.55). Although this change was also statistically significant ($p < 0.05$), it was

marginally, and the W value was 57.5, just below the threshold of 58 required for statistical significance at the 95% confidence level.

To provide a visual representation, these results are also shown in Fig. 1, which consists of four graphs — one for each HRV parameter. Each line in the graphs represents a pair of measurements (before and after manipulation), with a total of 21 paired observations.

The red line indicates the median of the sample before and after the intervention. It reflects the main changes observed: a decrease in heart rate, an increase in overall heart rate variability (SDNN), an increase in RMSSD, which reflects parasympathetic activity, and a decrease in the LF/HF ratio, further suggesting enhanced vagal activation. The graphs also illustrate the variability of all measured parameters across the sample, as well as individual differences in physiological responses to spinal manipulation.

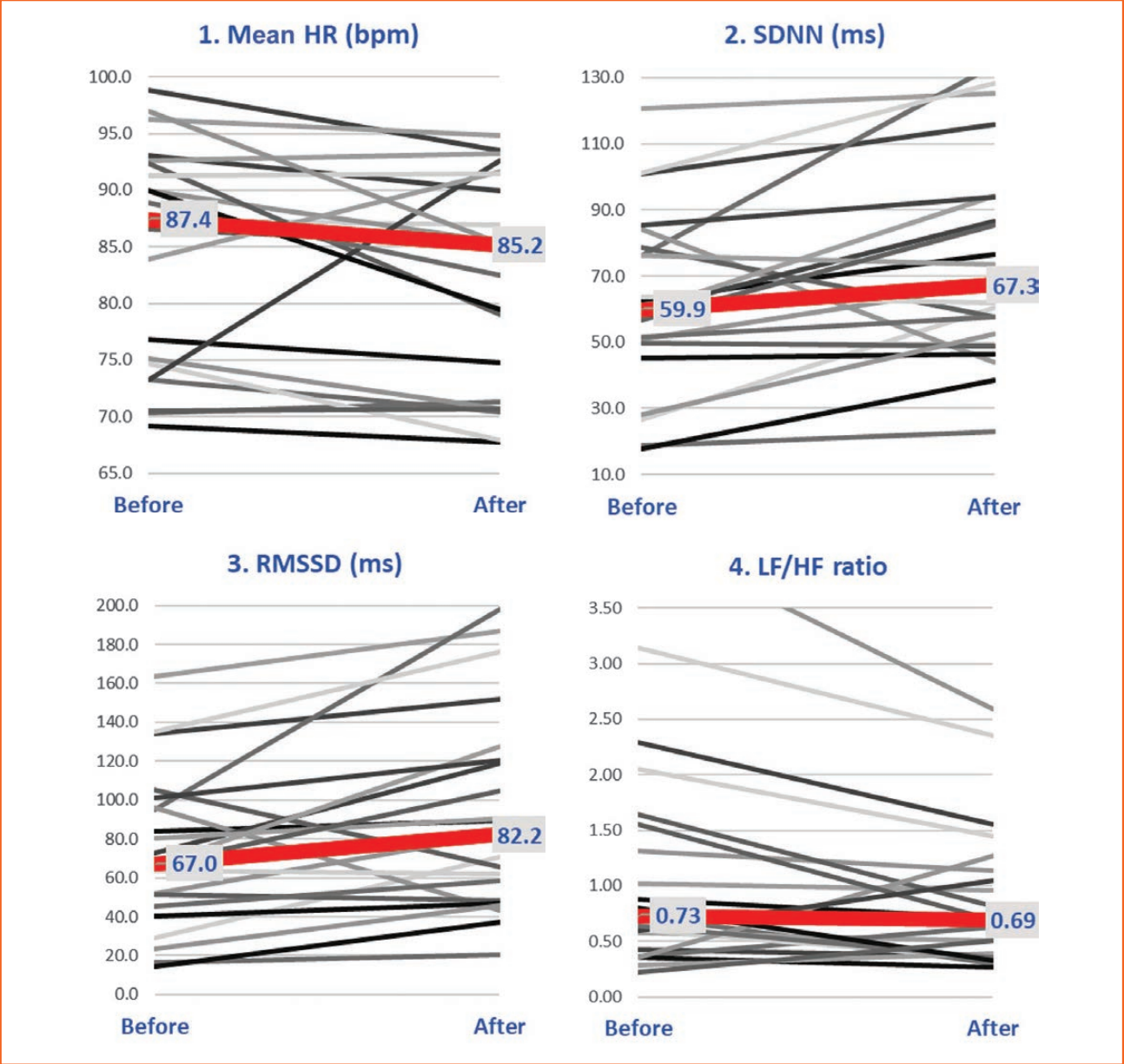


Figure 1. Main heart rate variability parameters before and after spinal manipulation

Discussion

This pilot study explored the short-term effects of SM, as implemented within the Kozyavkin Method, on HRV in children with CP. The findings support the hypothesis that SM can positively influence autonomic regulation in this population. Statistically significant changes were observed across all measured HRV parameters, suggesting a shift toward enhanced parasympathetic activity and improved autonomic balance immediately following intervention.

The increase in SDNN and RMSSD values was particularly noteworthy. SDNN, an indicator of overall heart rate variability reflecting both sympathetic and parasympathetic input, increased significantly following manipulation, indicating a general enhancement in autonomic adaptability. The increase in RMSSD suggests that SM acutely stimulates vagal tone in children with CP. These findings are consistent with earlier studies in adults, where SM has been associated with increased parasympathetic output and baroreflex sensitivity [4].

A modest yet statistically significant reduction in heart rate was also observed, supporting the interpretation of increased vagal activity. Additionally, the LF/HF ratio, though often debated in terms of interpretation, showed a significant decrease, further pointing toward a parasympathetic shift. These physiological changes are in line with broader evidence indicating that SM may modulate ANS activity through spinal segmental input and somatosensory pathways [2].

Importantly, this study expands existing knowledge by applying these observations to children with cerebral palsy — a group in which autonomic dysfunction is clinically significant. Reduced HRV in children with CP has been associated with greater motor impairment and reduced adaptability to stressors, underscoring the relevance of these findings [3].

This study builds on earlier reports showing that the Kozyavkin Method, which incorporates biomechanical spinal correction, can reduce spasticity and potentially influence neuromotor control [11, 12]. Our findings, which demonstrate concurrent changes in HRV, provide further physiological evidence of this integrated neuromodulatory response. Given the central role of the ANS in regulating functions such as cardiovascular control, digestion, thermoregulation, and motor tone, interventions that modulate autonomic output may carry broad therapeutic potential.

Despite promising results, several limitations must be acknowledged. The study included a small sample size; additionally, the absence of a control group prevents from fully isolating the effects of SM from non-specific factors such as therapeutic touch or relaxation. The study also examined only short-term outcomes, and the duration of autonomic changes remains unknown.

Nevertheless, methodological strengths include the use of standardized HRV measurement protocol, validated software, and controlled environmental conditions. All manipulations were performed by the same, experienced practitioner, ensuring intervention consistency. Moreover, statistical analysis was appropriately adjusted for small sample size using a non-parametric approach.

Future directions

These findings support the feasibility of using HRV as an objective biomarker in future trials investigating the physiological effects of SM in children with CP. Further research with larger sample sizes, longer follow-up periods, and randomized controlled designs is warranted. Exploring the relationship between autonomic shifts and functional outcomes, such as effects on spasticity, and motor function, may further elucidate the clinical relevance of autonomic modulation in this population.

Conclusions

In conclusion, this pilot study demonstrates that spinal manipulation within the Professor Kozyavkin Method can induce short-term improvements in heart rate variability in children with cerebral palsy. The observed enhancement in parasympathetic activity suggests that SM may serve as a promising tool to support autonomic balance and resilience in this vulnerable population. These preliminary findings justify further investigation in controlled studies designed to evaluate both physiological mechanisms and functional benefits of spinal manipulation in pediatric neurorehabilitation.

References

1. Olivieri F, Biscetti L, Pimpini L, Pelliccioni G, Sabbatinelli J, Giunta S. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: Potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging. *Ageing Res Rev.* 2024;101:102521. doi: 10.1016/j.arr.2024.102521.
2. Monteiro ER, de Oliveira Muniz Cunha JC, de Souza Horsth T, et al. Effect of cervical manipulation on blood pressure and heart rate variability responses in adults: A scoping review. *J Bodyw Mov Ther.* 2025;42:1120-1127. doi: 10.1016/j.jbmt.2025.03.023.
3. Gąsior JS, Zamuner AR, Silva LEV, et al. Heart rate variability in children and adolescents with cerebral palsy — a systematic literature review. *J Clin Med.* 2020;9(4):1141. doi: 10.3390/jcm9041141.
4. Budgell B, Polus B. The effects of thoracic manipulation on heart rate variability: A controlled crossover trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29(8):603-610. doi: 10.1016/j.jmpt.2006.08.011.
5. Kovanur Sampath K, Mani R, Katare R, Neale J, Cotter J, Tumilty S. Thoracic spinal manipulation effect on neuroendocrine response in people with Achilles tendinopathy: A randomized crossover trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2021;44(5):420-431. doi: 10.1016/j.jmpt.2021.06.001.
6. Younes M, Nowakowski K, Didier-Laurent B, Gombert M, Cottin F. Effect of spinal manipulative treatment on cardiovascular autonomic control in patients with acute low back pain. *Chiropr Man Therap.* 2017;25:33. doi: 10.1186/s12998-017-0167-6.
7. Farrell G, Reilly-Bell M, Chapple C, et al. Autonomic nervous system and endocrine system response to upper and lower cervical spine mobilization in healthy male adults: A randomized crossover trial. *J Man Manip Ther.* 2023;31(6):421-434. doi: 10.1080/10669817.2023.2177071.
8. Valenzuela PL, Pancorbo S, Lucia A, Germain F. Spinal manipulative therapy effects in autonomic regulation and exercise performance in recreational healthy athletes: A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(9):609-614. doi: 10.1097/BRS.0000000000002908.

9. Wirth B, Gassner A, de Bruin ED, et al. Neurophysiological effects of high velocity and low amplitude spinal manipulation in symptomatic and asymptomatic humans: A systematic literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(15):E914–E926. doi: 10.1097/BRS.0000000000003013.
10. Dan B. Understanding the autonomic nervous system in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(7):668. doi: 10.1111/dmcn.13440.
11. Kozyavkin V, Kachmar O, Lysovych V. A retrospective analysis of the results of treatment with intensive neurophysiological rehabilitation system. *International Neurological Journal*. 2021;3.97:13–22. doi: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133677.
12. Kachmar O, Kushnir A, Matiushenko O, Hasiuk M. Influence of spinal manipulation on muscle spasticity and manual dexterity in participants with cerebral palsy: Randomized controlled trial. *J Chiropr Med*. 2018;17(3):141–150. doi: 10.1016/j.jcm.2018.03.004.
13. Amichai T, Katz-Leurer M. Heart rate variability in children with cerebral palsy: Review of the literature and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*. 2014;35:113–122.
14. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043–1065.
15. Kozyavkin V, Babadahly M, Lun H, Kachmar O, Hordiyevych S, Lysovych V, Voloshyn B. Intensive Neurophysiological Rehabilitation System — the Kozyavkin Method. A Manual for Rehabilitation Specialists. Lviv: “Papuga” Publishing House; 2012. 240 p.
16. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research — Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol*. 2017;8:213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213.
17. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
18. Wilcoxon Signed-Rank Test Calculator. Available from: <https://www.socscistatistics.com/tests/signedranks/default2.aspx>.

Received 28.07.2025

Revised 01.09.2025

Accepted 05.09.2025

Information about authors

Oleh Kachmar, MD, PhD, Senior Researcher, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine; e-mail: okachmar@ic.reha.lviv.ua
 Nataliya V. Kozyavkina, PhD in Medicine, Director of the Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Ukraine; Assistant Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Physical Education of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: nataliakozyavkina72@gmail.com, clinic@kozyavkin.com; <https://orcid.org/0009-0004-8194-5176>
 Anna Kushnir, MD, Pediatrician, Senior Researcher, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine
 Olha Kozyavkina, MD, PhD, Child Neurologist, Deputy Director for International Affairs, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine
 Dariya Popovych, Professor, DSc, PhD, MD, Head of the Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Physical Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
 Nikos Zeniou, MSc, MA, PGDip in Acupuncture, Senior Physiotherapist at Physiotherapy & Acupuncture Centre, Limassol, Cyprus
 Adrian Kuzan, MD, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Kozyavkin International Rehabilitation Clinic, Truskavets, Lviv Region, Ukraine

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

Качмар О.О.¹, Козьявіна Н.В.¹, Кушнір А.Д.¹, Козьявіна О.В.¹, Попович Д.В.², Zeniou N.³, Кузан А.М.¹

¹Міжнародна реабілітаційна клініка Козьявіна, м. Трускавець, Україна

²Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

³Physiotherapy & Acupuncture Centre, Limassol, Cyprus

Вплив спінальної маніпуляції на варіабельність серцевого ритму в дітей із церебральним паралічем: пілотне дослідження

Резюме. Актуальність. Мета цього пілотного дослідження полягала у вивченні впливу спінальної маніпуляції (СМ), що застосовується в рамках методу професора Козьявіна, на варіабельність серцевого ритму (ВСР) у дітей із дитячим церебральним паралічем (ДЦП). ВСР є неінвазивним показником функціонального стану вегетативної нервової системи (ВНС) та загальної адаптаційної здатності організму. Зниження ВСР пов'язане з порушенням регуляції ВНС, що часто спостерігається в дітей із ДЦП, особливо при виражених моторних розладах. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь сім пацієнтів із ДЦП віком 4–18 років, які проходили двотижневу програму реабілітації за методом Козьявіна. Варіабельність серцевого ритму вимірювали шість разів на трьох етапах курсу — на початку, у середині та наприкінці. Під час кожної сесії проводили два вимірювання ВСР: перед і після СМ. Усього було проаналізовано 42 записи (21 парне вимірювання). **Результати.** Виявлено статистично значущі зміни всіх досліджуваних показників ВСР. Середнє значення SDNN, що відображає загальну варіабельність серцевого

ритму, зросло з 59,9 до 67,3 мс ($p < 0,01$). Показник RMSSD, який переважно характеризує парасимпатичну активність, збільшився з 67,0 до 82,2 мс ($p < 0,01$). Середнє значення LF/HF знизилося з 0,73 до 0,69 ($p < 0,05$), що свідчить про зміщення балансу ВНС у бік підвищення вагусної активності. Також зафіксовано незначне, але статистично значуще зниження частоти серцевих скорочень ($p < 0,05$). **Висновки.** Отримані результати демонструють, що спінальна маніпуляція може сприяти поліпшенню автономної регуляції та підвищенню парасимпатичної активності в дітей із ДЦП. Дослідження вказує на можливість використання ВСР як об'єктивного біомаркера для оцінки ефективності нейрореабілітаційних втручань. Подальші масштабні рандомізовані дослідження необхідні для визначення довгострокових ефектів СМ та її потенційного впливу на функціональні результати реабілітації.

Ключові слова: спінальна маніпуляція; варіабельність серцевого ритму; церебральний параліч; вегетативна нервова система

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.6.2025.1214>A.E. Asanova¹, O.O. Khaustova¹, R.A. Abdriakhimov²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Academy of Labour, Social Relations, and Tourism, Kyiv, Ukraine

Chronic pain in the psychiatric dimension: clinico-psychopathological predictors of operant behavior risk based on the DIRE assessment

Abstract. Background. Chronic pain is a complex biopsychosocial phenomenon that integrates somatic, psycho-emotional, and social dimensions. One of its key complications is the development of operant (dysfunctional) pain behavior, which increases the risk of therapeutic inefficacy and dependence on opioid analgesia. **Materials and methods.** The study included 302 outpatients aged 18–70 years diagnosed with chronic pain lasting more than 3 months. Sociodemographic, clinical, and clinico-psychopathological characteristics of patients with chronic pain disorders and syndromes were analyzed. All participants were divided into 5 groups: primary psychogenic pain (PPP1); psychophysiological pain (PPP2); mixed primary psychogenic and psychophysiological pain (PPP3); secondary mixed pain (SMP); secondary organic pain (SOP). All patients were assessed using the DIRE scale to determine suitability for opioid therapy and behavioral risk. **Results.** Significant differences between groups were observed, primarily associated with the pathogenesis of pain, rather than sociodemographic characteristics. Patients in group PPP3 demonstrated the highest risk of operant behavior and opioid dependence, while those in group SOP had the lowest risk. The findings in groups PPP1, PPP2, and SMP indicate that PPP1 and PPP2 did not differ significantly and showed intermediate risk levels, whereas SMP was associated with slightly lower risks. **Conclusions.** The transition from secondary organic pain to secondary mixed pain should not be considered a physiological evolution of pain but rather a consequence of unrecognized psychosocial factors. Prevention of such transition is possible only through integrated patient management in which the clinician simultaneously addresses the somatic process and modulates the psycho-emotional response.

Keywords: operant behavior; dysfunctional pain behavior; chronic pain; opioid therapy; psychosocial factors; DIRE scale

Introduction

Chronic pain is a prolonged and complex condition in which pain persists for more than three months after the normal tissue-healing period or occurs in the absence of any biological source of pain, becoming maladaptive and no longer performing its natural protective functions [1].

Operant/dysfunctional pain behavior in chronic pain is a complex of maladaptive reactions that may arise as a result of prolonged pain and lead to a deterioration in the patient's functioning [2]. This term is used to describe illness-related behavior that cannot be explained by physiological causes.

It should be noted that the development of dysfunctional pain behavior results from a complex interaction between biological, psychological, social factors, and individual coping behaviors of the patient [3, 4].

Accordingly, to understand how maladaptive pain behavior develops, it is necessary to explore the multifaceted mechanisms that transform acute pain reactions into chronic, dysfunctional behavior patterns. This behavior encompasses not only the experience of pain itself but also includes cognitive, emotional, and behavioral responses that may influence the duration, as well as intensify the sensation and perception of pain [5].

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Асанова Азізе Ельдарівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини і психотерапії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: azizeasanova83@gmail.com; тел.: +380 (50) 590-91-10

For correspondence: Azize Asanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com; phone: +380 (50) 590-91-10

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

Behavioral mechanisms. Pain behavior serves as a form of communication to signal the presence of pain to others, including vocalizations, facial expressions, gestures, postural manifestations, and the use of analgesics or other medications. This behavior, initially adaptive, can become maladaptive when it persists and is reinforced by environmental responses [6].

The principles of operant conditioning also significantly contribute to chronic pain disorders through both classical and operant learning mechanisms. These processes enhance the experience of pain, increase susceptibility to recurrent injuries, promote central sensitization, and reinforce disability-related behaviors. Medication use and physical activity are forms of behavior that may increase or decrease depending on positive or negative reinforcement [7].

Studies have identified two main types of maladaptive responses to pain: *avoidance behavior*, which manifests as anxiety-depressive reactions, helplessness, hopelessness, catastrophizing, and avoidance of social and physical activity; and *endurance behavior*, a cognitive and behavioral tendency to tolerate intense pain in order to complete current activities, regardless of the pain's aggravation [8].

Psychological factors and mechanisms. The fear-avoidance model is one of the most important concepts in understanding the development of maladaptive (avoidant) pain behavior [6, 8]. This model suggests that a catastrophic interpretation of pain leads to pain-related fear, which in turn triggers avoidance behavior [9]. The fear-avoidance cycle begins when an individual interprets pain as threatening, leading to hypervigilance and protective behaviors that ultimately maintain and intensify pain [10]. Studies show that the anticipation of pain pre-activates brain regions involved in both the sensory and emotional processing of pain, thereby amplifying the initial pain response. Such a chain reaction of activation may result in pathological muscle tone, increasing the risk of further injury [11]. For example, fear of movement (kinesiophobia) is commonly observed in patients with chronic low back pain. Psychological characteristics of patients with a high level of kinesiophobia lead to impaired normal muscle tone and reduced activation during appropriate exercise on the one hand, and disturbed relaxation on the other. When pain behavior persists over time, a vicious cycle develops in which increased motor activity of muscles with altered tone results in muscular pain and progressive functional limitations [12].

Catastrophizing is a common cognitive distortion that significantly affects the development of chronic pain [13]. It involves the exaggeration of the perceived threat value of pain, feelings of helplessness in controlling pain, and the inability to suppress pain-related thoughts. Catastrophizing is considered one of the major negative psychological factors contributing to pain chronicity and the formation of pain-related behavior [14].

Neuroimaging studies demonstrate that catastrophizing is associated with increased activation of temporal cortical areas involved in maintaining “attentional focus” and, possibly, in the intensification of pain perception [11]. In the study by A. Rusu (2008), patients with maladaptive pain responses reported higher levels of anxiety, depression, helplessness,

and catastrophizing compared to adaptive patients [8]. Cognitive distortions become an obstacle not only to physical activity but also contribute to the development of dysfunctional behavior and both physical and psychological disability [15]. Learned helplessness is another psychological mechanism that develops as a result of prolonged exposure to uncontrollable pain [16].

It is important to note that patients suffering from chronic pain often have comorbid mental disorders and conditions such as depression, anxiety, substance abuse, personality disorders, post-traumatic stress disorder (PTSD), traumatic childhood experiences, and other psychological or life difficulties that exacerbate disability and hinder recovery [17–19]. Depressive disorders and syndromes are the most common comorbid mental disorders among patients with chronic pain. They are characterized by symptoms such as low mood, loss of interest in life, and fatigue, which may intensify the perception of pain, contribute to pain-related behavior, and increase the risk of disability [20]. In turn, somatic symptom disorders (somatoform disorders), characterized by excessive focus on physical symptoms, are also frequently observed in individuals with chronic pain syndromes and disorders. These conditions may lead to increased medical service utilization and the persistence of pain-related behavior [21]. The relationship between chronic pain and mental disorders or conditions is reciprocal and partly mediated by shared neural mechanisms, which complicate pharmacological management and require comprehensive treatment approaches [17]. Furthermore, it is important to remember that primary mental disorders (such as depressive disorders, anxiety disorders, PTSD, etc.) and psychosomatic disorders often include pain symptoms within their structure, which may complicate diagnosis.

One of the negative consequences of chronic pain may be the increased use of prescription opioids, which in turn elevates the long-term risk of substance abuse [22]. The study by A. Lambarth et al. (2023) found that individuals who had experienced chronic pain or had been exposed to analgesic use during childhood had a 17 % higher risk of substance abuse in adulthood [23]. The presence of comorbid psychological symptoms, particularly among young people with chronic pain, may intensify pain, reduce quality of life, and hinder recovery, which — as noted above — leads to the formation of a pathological cycle of deteriorating mental health and increased risk of substance abuse [24].

Studies indicate that the use of opioids for chronic non-cancer pain among patients with comorbid mental disorders and conditions is disproportionately increasing, raising concerns about the potential for addiction and the need for careful management of possible adverse consequences [25]. Furthermore, chronic pain is often prevalent among individuals with co-occurring post-traumatic stress disorder, substance use disorders, anxiety, and depression, which may further exacerbate the problem of substance misuse [26].

Therefore, a reliable and valid tool is needed to assess the risk factors for the development of operant behavior — one of which is substance misuse — as well as to evaluate the appropriateness of prescribing opioid therapy to patients with chronic pain disorders and syndromes.

For this purpose, we selected the Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy (DIRE) scale, which plays an important role in identifying patients at increased risk of opioid misuse — a factor that is crucial for preventing abuse and other adverse outcomes associated with opioid therapy. By incorporating this tool into clinical practice, healthcare professionals can better tailor treatment plans to the individual needs of patients, thereby reducing the likelihood of pain-related maladaptive behavior and improving the overall success of short-term opioid therapy [27]. It should be noted that the validity and clinical usefulness of this scale have been confirmed in studies conducted by both international and domestic researchers [28, 29].

The scale makes it possible to determine a more personalized approach to pain management by considering various dimensions of the patient's condition, including psychosocial factors and the potential for treatment effectiveness. The formation of pain-related behavior in chronic pain disorders and syndromes is the result of a complex interaction of neurobiological, psychological, behavioral, and social mechanisms [30]. Understanding these processes is critically important for developing effective diagnostic and therapeutic strategies that take into account not only the biological but also the psychosocial aspects of chronic pain.

Accordingly, successful treatment requires the timely application of effective diagnostic tools to identify the risks of substance misuse or the development of operant behavior.

Aim. To identify the clinical and psychopathological predictors of operant behavior formation in patients with different etiopathogenetic types of chronic pain (primary, secondary, and mixed) and to assess the prognostic effectiveness of the DIRE scale in risk stratification for dependency and in determining the appropriateness of opioid therapy.

Materials and methods

General characteristics of the study population

We conducted a screening of 340 patients with chronic pain disorders and syndromes lasting more than three months who were receiving outpatient treatment at the Rehabilitation Department of the University Clinic of the Bogomolets National Medical University and at the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy of the Bogomolets National Medical University located at the Kyiv Clinical Hospital on Railway Transport 1 of the Health Care Center Branch of the Joint Stock Company "Ukrainian Railways".

A three-year experience of working with and observing patients with chronic pain disorders and syndromes revealed significant heterogeneity of the sample; therefore, all patients with chronic pain were divided into five groups according to etiopathogenetic pain mechanisms.

During the screening of patients with chronic pain, we applied a proactive psychiatric approach using an examination chart and an advanced diagnostic algorithm in accordance with the ICD-11 criteria. Preliminary diagnoses of secondary chronic pain disorders were established by internal medicine specialists (rheumatologists, neurologists, gastroenterologists, cardiologists) and confirmed by primary medical documentation (outpatient medical records, refer-

als for examination), as well as organized according to the ICD-11 nosological units prior to psychiatric diagnosis.

Diagnoses of primary chronic pain disorders were established only after the exclusion of secondary pain disorders. The following nosological units were classified as chronic secondary pain: MG30.1-MG30.6 — chronic postoperative (MG30.21) or post-traumatic pain (MG30.20); chronic neuropathic pain (MG30.5); chronic secondary musculoskeletal pain (MG30.3); chronic secondary visceral pain (MG30.4); chronic secondary headache or orofacial pain (MG30.6). The following nosological units were classified as chronic primary pain: MG30.1 — chronic widespread pain (MG30.01); complex regional pain syndrome (MG30.00.Y; MG30.0, MG30.02); chronic primary musculoskeletal pain (MG30.02); chronic primary visceral pain (MG30.00); chronic primary headache or orofacial pain (MG30.3). Patients with chronic cancer-related pain were not included in the study.

Diagnosis of primary or comorbid (to pain disorders) mental and psychosomatic disorders/syndromes was carried out by a psychiatrist in accordance with the diagnostic criteria of the ICD-11. All patients were examined according to the diagnostic algorithm and ICD-11 criteria for the presence of depressive disorder, anxiety disorder, anxiety-depressive disorder, PTSD, bodily distress disorder (somatic form disorder), and panic disorder.

After signing informed consent, verification of inclusion and exclusion criteria, and administration of screening diagnostic scales, 302 patients aged 18 to 70 years were included in the study program. All participants had a diagnosis of primary, secondary, or mixed chronic pain lasting more than three months. According to clinical and psychopathological characteristics and compliance with the ICD-11 diagnostic criteria, the patients were divided into the following groups.

Group PPP1 — primary psychogenic pain: included 64 patients with pain symptoms within the structure of non-psychotic mental disorders.

Group PPP2 — psychophysiological pain: included 58 patients with primary chronic pain.

Group PPP3 — mixed primary psychogenic and psychophysiological pain: included 60 patients with pain symptoms within the structure of non-psychotic mental disorders combined with primary chronic pain.

Group SMP — secondary mixed pain: included 58 patients with secondary pain disorders and comorbid non-psychotic mental disorders/syndromes.

Group SOP — secondary organic pain: included 62 patients without mental disorders.

In addition, all patients underwent an assessment using the Chronic Pain Patient Examination Form, which included socio-demographic characteristics (sex, age, marital status, education, financial status, place of residence, employment), clinical indicators (somatic comorbidity and specific characteristics related to chronic pain), and were also evaluated using the DIRE scale.

The DIRE is a clinical tool designed to predict the appropriateness and effectiveness of long-term opioid analgesic therapy in patients with chronic non-cancer pain. In addition, the scale allows for the assessment of the risk of

developing operant pain behavior. Therefore, the scale was chosen as the key assessment instrument in our study.

The assessment method involves the analysis of four main factors: D — Diagnosis, I — Intractability, R — Risk, and E — Efficacy. The Risk factor is further divided into four sub-categories: psychological (mental health), chemical health (substance abuse), reliability (compliance with medical recommendations), and social support. Each factor and subfactor is evaluated using a Likert scale ranging from 1 to 3 points: 1 point indicates the least favorable condition for opioid prescription, and 3 points indicate the most favorable condition.

The total DIRE score may range from 7 to 21. A higher overall score (for example, 14 or above) indicates a greater likelihood of successful and safe use of opioid analgesia, as well as a lower risk of developing chronic pain behavior driven by psychological or social factors. Conversely, the DIRE scores in the range of 7–13 points indicate the inappropriateness of long-term opioid analgesia, primarily due to the high risk of developing pain-related operant behavior and its associated complications.

The use of the DIRE scale allows the clinician to focus on the key barriers to effective treatment of patients with chronic pain syndrome, in particular: a pronounced subjective perception of pain with minimal objective clinical findings or in the absence of a verified diagnosis; abuse of alcohol, tranquilizers, hypnotics, or other psychoactive substances; the presence of mental disorders, including anxiety, depressive, somatoform, and addictive conditions; low compliance (lack of cooperation with the physician), unsatisfactory outcomes of previous treatment; and an unfavorable social environment, isolation, lack of support, and maladaptive lifestyle.

Thus, the DIRE scale is not only a tool for assessing the appropriateness of opioid therapy but also a valuable means of identifying psychosocial factors that may complicate the course of chronic pain disorders and syndromes.

Statistical data analysis

Statistical analysis was performed using the software package StatPlus (version 7.0) (AnalystSoft Inc., USA) and RStudio (ver. 2025.05.1+513) (Posit Software, PBC). The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the primary data distribution. Variable series that deviated from the normal distribution were assessed using the nonparametric Kruskal-Wallis test, followed by multiple post hoc comparisons using Dunn’s test. Correlation analysis was performed

using Spearman’s criterion (Rho). The strength of the correlation was evaluated according to Chaddock’s scale, where 0.1–0.3 indicates a weak correlation, 0.3–0.5 — a noticeable, 0.5–0.7 — a moderate, 0.7–0.9 — a high, and 0.9–1.0 — a very high correlation. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Data in the tables are presented as Me (Q1–Q3).

Results

A total of 302 patients with chronic pain were examined, including 153 men (50.6 %) and 149 women (49.4 %). Most patients lived in urban areas (n = 260; 86.1 %), while a smaller proportion resided in rural areas (n = 42; 13.9 %). The mean age of the patients was 36.40 ± 0.67 years (Me [Q1–Q3] = 35 [26–45]). Regarding marital status, 124 (41.1 %) were married, 132 (43.7 %) unmarried, and 46 (15.2 %) divorced. Most participants had higher education (n = 225; 74.5 %), whereas nearly four times fewer had secondary education (n = 77; 25.5 %). Employment distribution was as follows: employed — 217 (71.9 %), unemployed — 71 (23.5 %), and military personnel — 14 (4.6 %). The distribution of patients by satisfaction with their financial status was as follows: satisfied — 162 (53.6 %), dissatisfied — 112 (37.1 %), and completely dissatisfied — 28 (9.3 %).

In the total sample of examined patients, the median pain intensity was 6 (5–7) points, and this indicator did not differ significantly between the groups (Table 1). The median duration of the pain disorder/syndrome was 36 (12–84) months; however, a statistically significant difference between the groups was found (H = 15.8; df = 4; p < 0.001). Patients in groups SMP and PPP3 had a longer duration of pain disorders, whereas those in PPP1 and SOP had a shorter duration (significant differences were observed between PPP1 vs. SMP at p = 0.01; SMP vs. SOP at p = 0.008; and SOP vs. PPP3 at p = 0.04). This indicates that patients with mixed pain disorders have a more complex clinical picture and etiopathogenetic mechanisms that are more difficult to diagnose. Analysis of the age factor revealed that patients differed significantly by age (H = 37.6; df = 4; p < 0.001): group SMP consisted of older patients (significant differences between SMP vs. PPP1 at p = 0.008; SMP vs. PPP2 at p = 0.001), while younger patients predominated in group PPP3 (PPP3 vs. PPP1 at p = 0.03; PPP3 vs. SOP at p < 0.001). This may suggest that the likelihood of developing secondary mental disorders in chronic pain conditions increases with age, whereas mixed stress-associated and pri-

Table 1. Characteristics of respondents by age and pain, mean ± SE or Me (Q1–Q3)

Indicator	Total sample (n = 302)	PPP1 (n = 64)	PPP2 (n = 58)	SMP (n = 58)	SOP (n = 62)	PP3 (n = 60)	Kruskal-Wallis test
Mean age, years	36.40 ± 0.67 35 (26–45)	35.60 ± 1.23 35 (27–40.2)	33.40 ± 1.23 34 (25–39)	44.10 ± 1.81 44 (32–55)	38.70 ± 1.61 38.7 (25–47)	30.10 ± 0.92 29 (25–33.5)	p < 0.001
Pain intensity	6 (5–7)	6 (5–7)	5 (5–6.7)	6 (5–7)	5 (4–7)	6 (5–7)	p > 0.05
Duration of disorder, months	36 (12–84)	26.5 (10–48)	33 (12.7–58.7)	60 (24–96)	22 (6–84)	55 (18.7–89.7)	p < 0.001

mary psychogenic pain disorders and syndromes tend to develop and therefore occur more frequently at a younger age.

A correlation analysis was performed between several indicators characterizing the pain syndrome, revealing an age-related association in the overall group of examined patients (Table 2). A weak positive correlation was found between age and pain intensity ($Rho = 0.15$, $p = 0.01$). This correlation increased to a moderate level in patients of group SOP ($Rho = 0.32$; $p = 0.01$).

A moderate correlation was also observed between age and the duration of pain syndrome development ($Rho = 0.31$, $p < 0.01$). This relationship was more pronounced in patients of group SOP ($Rho = 0.52$; $p = 0.01$). In addition, the duration and intensity of the pain syndrome were characterized by a weak correlation ($Rho = 0.16$, $p = 0.01$).

Group-wise analysis showed no such correlations in group PPP2, whereas in group PPP3, both pain characteristics were independent of age. In group PPP1, a correlation was found between pain duration and age.

Special attention should be given to the results of groups SMP and SOP, as two factors showed a significant correlation with age, while no relationship was found between pain intensity and the duration of the pain syndrome. The absence of correlations between pain duration, pain intensity, and age in group PPP2 can be explained by the presence of stress-associated factors (chronic psycho-emotional stres-

sors, stressful life events, psychological vulnerability) in the pathogenesis of the pain syndrome, which significantly influence the subjective perception and self-assessment of pain. In other words, in group PPP2, pain intensity and duration are determined not by physiological parameters (such as age or disease duration) but by the context of stress-related experiences. This explains the possible variability in questionnaire responses and the weak dependence on biological indicators.

Table 3 presents the results of the statistical analysis of the DIRE questionnaire. Statistical processing was performed taking into account the DIRE subscales using the Kruskal-Wallis test, and pairwise intergroup comparisons of the total result on the scale and its subscales were carried out using Dunn's post hoc test. Based on the results, it was concluded that all DIRE scale indicators, except for the "Efficacy (E)", differed significantly between the groups (variability of results within 1–2 points indicates a partial and inconsistent effect of previous treatment among the examined patients).

Groups SOP and SMP had a significantly higher number of points on the "Diagnosis (D)" subscale compared to all other groups ($H = 173.8$; $df = 4$; $p < 0.001$) (with a significant difference also found between SOP vs. SMP, $p < 0.001$).

The results for the "Intractability (I)" subscale were similar, showing the highest scores in groups SOP and SMP (a significant difference between SOP vs. SMP at $p = 0.03$), in-

Table 2. Results of the correlation analysis between the studied indicators of the pain syndrome

Indicator	Total sample (n = 302)		PPP1 (n = 64)		PPP2 (n = 58)		SMP (n = 58)		SOP (n = 62)		PPP3 (n = 60)	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Duration of disorder vs. age	0.31	< 0.01	0.31	0.01	0.20	0.13	0.27	0.04	0.52	< 0.01	0.19	0.14
Pain intensity vs. age	0.15	0.01	-0.01	0.92	0.18	0.19	0.26	0.05	0.32	0.01	0.07	0.61
Duration of disorder vs. pain intensity	0.16	0.01	0.28	0.02	0.19	0.16	0.03	0.83	0.04	0.78	0.46	< 0.01

Table 3. Comprehensive (detailed) assessment of patients using the DIRE scale, Me (Q1-Q3)

DIRE	Total sample (n = 302)	PPP1 (n = 64)	PPP2 (n = 58)	SMP (n = 58)	SOP (n = 62)	PPP3 (n = 60)	Kruskal-Wallis test
Diagnosis (D)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–1)	$p < 0.001$
Intractability (I)	2 (1–3)	2 (1–2.2)	2 (2–3)	3 (2–3)	3 (3–3)	2 (1–2)	$p < 0.001$
Risk (R)	9 (7–10)	8 (7–9)	8.5 (7–10)	9 (8–10)	12 (10–12)	6 (5–8)	$p < 0.001$
Psychological	2 (1–3)	2 (1–2)	2 (1–3)	2 (2–2)	3 (3–3)	1 (1–2)	$p < 0.001$
Chemical health	2 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	2 (2–3)	3 (2.2–3)	2 (1–2)	$p < 0.001$
Reliability	2 (2–3)	2 (1–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	2 (2–3)	$p < 0.001$
Social support	2 (2–3)	2 (1–2)	2 (2–2)	2 (2–3)	3 (3–3)	1 (1–2)	$p < 0.001$
Efficacy (E)	2 (2–2)	2 (1–2)	2 (2–2)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (1–2)	0.07
Total score	14 (12–16)	13 (11–14.2)	13 (12–15)	14.5 (13–17)	18 (17–19)	11 (10–12)	$p < 0.001$

Table 4. General suitability for opioid therapy and the formation of operant behavior depending on the types of pain stratification

Group	Diagnosis (D)	Intractability (I)	Risk (R)	General suitability for opioid therapy
SOP	High scores	High scores	Lowest risk	Most favorable group
SMP	High scores	High scores	Low risk	Favorable group
PPP1	Low scores	Low scores	Intermediate risk	Intermediate suitability
PPP2	Low scores	Low scores	Intermediate risk	Intermediate suitability
PPP3	Low scores	Low scores	Highest risk	Least favorable group

dicating a higher likelihood that these categories of patients have a lower risk of adverse outcomes associated with opioid prescription.

For the “Risk (R)” subscale, Dunn’s test revealed statistically significant differences between groups SOP and PPP3 in relation to all other comparison groups ($p < 0.001$) and also between each other ($p < 0.001$), whereas no significant differences in the “Risk (R)” factor values were found between groups PPP1 and PPP2 ($p = 0.48$) or PPP2 and SMP ($p = 0.82$). Thus, group SOP demonstrated the most favorable profile for opioid prescription, followed by group SMP, whereas patients in group PPP3 showed the least favorable outcomes. The general suitability for opioid therapy and the formation of operant behavior depending on the types of pain stratification are shown in Table 4.

Discussion

Age and pain intensity

A relationship was found between age and pain intensity among the examined patients with chronic pain ($Rho = 0.15$; $p = 0.01$). With increasing age, pain intensity tends to rise. This weak positive correlation ($Rho = 0.15$; $p = 0.01$) becomes moderate in patients of group SOP ($Rho = 0.32$; $p = 0.01$). The tendency for pain intensity to increase with age may indicate that older patients more often report more severe pain; however, age itself is not a determining factor in pain severity. This may be associated with comorbid somatic diseases, reduced compensatory capacity of the nervous system, and/or psycho-emotional factors.

Our data are consistent with the study by I.A. Boggero et al. (2015), which demonstrates that the prevalence and severity of chronic pain increase with age up to 65 years and then stabilize. Moreover, this relationship is modulated by psycho-emotional factors and somatic comorbidity [31]. A study conducted in European cohort groups of elderly individuals also showed that pain intensity is closely associated with affective distress and engagement in activities, rather than with biological age alone [32].

Age and duration of pain syndrome

A moderate correlation was established between age and the duration of pain syndrome ($Rho = 0.31$; $p < 0.01$). This relationship was more pronounced in patients of group SOP ($Rho = 0.52$; $p = 0.01$). With age, most chronic conditions tend to become prolonged, which complicates therapy and contributes to the development of operant behavior and secondary mental disorders, particularly depression and anxi-

ety. In a Norwegian study by Rustøen et al. (2005), the older age group reported a longer duration of pain, more comorbidities, and more frequent use of analgesic treatment [33]. According to an American study by R.L. Nahin (2023), the prevalence and impact of chronic pain also increase with age (at the age of 45–64 and ≥ 65 years, they were significantly higher than among those aged 18–44 years), which is consistent with the general trend of increasing chronic pain with advancing age [34].

Duration and pain intensity

A weak correlation was found between the duration and intensity of pain ($Rho = 0.16$; $p = 0.01$), indicating that longer-lasting pain tends to be more intense; however, this relationship is unstable. From a clinical perspective, this suggests that not every prolonged pain condition necessarily intensifies: in some patients, it stabilizes, while in others, it worsens under the influence of psycho-emotional factors, social isolation, or the absence of adequate treatment. Thus, the duration of pain is not a determining factor of its intensity, which confirms the multifactorial nature of chronic pain.

Variability of the DIRE scale

Subscale “Diagnosis (D)”. The highest scores were observed in groups SOP and SMP, indicating that in these patients, pain has a clear organic basis, which clinically predicts greater effectiveness and appropriateness of opioid therapy and a lower risk of developing operant behavior. The significant difference between SOP and SMP suggests that SOP represents the most “pure” (no comorbid mental disorders) and predictable category, in which opioid prescription is the safest and the likelihood of operant behavior is the lowest.

Subscale “Intractability (I)”. The highest scores were also observed in groups SOP and SMP, indicating that patients with these etiopathogenetic mechanisms of pain are less prone to adverse consequences from opioid use; they have a lower risk of developing dependence and operant behavior. Thus, organic forms of pain (SOP, SMP) are the most suitable candidates for long-term opioid analgesia.

Subscale “Risk (R)”. The lowest risks were found in group SOP, followed by group SMP, confirming their high clinical suitability for opioid therapy. The poorest indicators were observed in group PPP3, indicating a high tendency toward dependence formation, the ineffectiveness of opioid therapy, and the need to seek alternative treatment strategies. This finding suggests that patients with primary psychogenic and psychophysiological disorders are more likely to develop

complications in the form of operant and opioid-dependent behavior. These results are consistent with numerous studies demonstrating the negative impact of mental disorders on the development of dependent and operant behaviors [35–37].

The absence of significant differences between groups PPP1 and PPP2, as well as between PPP2 and SMP indicates that the risk in these groups is intermediate: they are not as “safe” as SOP, but they also do not demonstrate critically high risk levels, as seen in PPP3.

Study limitations

The study was conducted at two clinical centers, which increases the reliability and representativeness of the sample; however, minor differences in patient structure, clinical approaches, and the context of care provision may have partially influenced the results. Further multicenter studies will allow for expanding the external validity of the obtained data.

Despite the use of standardized psychiatric assessment, the spectrum of mental disorders (depression, anxiety, PTSD, somatoform disorders) was unevenly represented across different groups, which may have affected the strength of the identified associations between psychopathological factors and the DIRE scale indicators.

Psychosocial functioning was assessed using self-report questionnaires, which does not exclude the influence of emotional state, cognitive attitudes, or secondary gain during the completion of the questionnaires.

The study focused on clinical and psychometric data; biological markers (inflammatory cytokines, hormonal profiles, results of functional magnetic resonance imaging) were not taken into account, which somewhat limits the integration of psychophysiological mechanisms into the overall model.

Conclusions

1. Based on the analysis of the results obtained using the DIRE scale, it can be considered that the factors of education level, marital status, financial status, and place of residence do not influence the assessment of the risk associated with the use of opioid medications in the treatment of chronic pain; however, this statement is valid only within the studied patient groups.

2. In patients with somatically justified pain — SMP and SOP — age influences the risk and prognostic factors according to the DIRE scale but does not determine either pain intensity or duration. This confirms the more “objective” (secondary) nature of these pain syndromes. In patients with PPP2, psycho-emotional mechanisms predominate, so the intensity and duration of pain reflect rather stress reactivity than biological age.

3. All the DIRE subscales, except for “Efficacy (E)”, differed significantly between the groups. Minor fluctuations (1–2 points) in the “Efficacy (E)” subscale indicate a partial and unstable effect of previous therapeutic strategies in patients with chronic pain syndrome. This suggests that none of the groups demonstrated a stable positive treatment response at the time of assessment. Clinically, this highlights the importance of using new, multimodal, and personalized

approaches rather than relying solely on standard therapy regimens.

4. The identified differences between the groups are evidently associated with the pathogenesis of the disorder rather than with the socio-demographic characteristics of the patients. The obtained data indicate that the intergroup differences in the DIRE scale indicators are mainly determined by the pathogenetic features of pain syndrome formation rather than by socio-demographic factors. This means that the clinical nature of pain — psychogenic or somatic — is the key factor in predicting the risk of developing operant behavior, dependence, and the effectiveness of opioid analgesia, which is also consistent with the findings of the study on the prognostic value of the DIRE scale [28].

Patients in group PPP3 demonstrated the highest risk scores, which clinically indicates instability of pain control, the presence of operant behavior elements, and a high likelihood of developing dependence with long-term opioid use. These results emphasize the need for restricted opioid administration in this group and for reorienting treatment toward multimodal psychotherapeutic and rehabilitation programs, focusing on the modification of emotional, behavioral, and cognitive patterns — in other words, prioritizing the treatment of mental disorders [38].

In contrast, patients in group SOP showed the lowest risk scores, reflecting a clear pathophysiological basis of pain and predicting high clinical effectiveness and relative safety of opioid therapy under medical supervision. For this category of patients, opioid use can be considered a justified component of the analgesic strategy.

Groups PPP1 and PPP2 did not show significant differences between each other, confirming the unity of their psychogenic mechanisms and the predominant role of emotional-cognitive factors in pain formation. At the same time, patients in group SMP demonstrated an intermediate level of risk, which suggests relatively better predictability of the clinical response but still requires careful monitoring of behavioral patterns and treatment of comorbid mental disorders and syndromes [39].

Conceptual conclusion. The transition from SOP to SMP is not a physiological evolution of pain but a consequence of untimely recognized psychosocial factors. Its prevention is possible only under conditions of integrated patient management, where the doctor simultaneously manages the somatic process and modulates the psycho-emotional response. Thus, the best prevention of the transition from SOP to SMP is early proactive diagnosis, psycho-emotional correction, cognitive-behavioral training, and social activation, implemented within multimodal personalized management of chronic pain.

References

1. *Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. NICE guideline [NG193]. 2021 Apr 7. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>.*
2. *De Oliveira JT. Behavioral aspects of chronic pain syndromes. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58(2A):360–365. doi: 10.1590/s0004-282x2000000200027.*

3. Innes SI. Psychosocial factors and their role in chronic pain: a brief review of development and current status. *Chiropr Osteopat*. 2005 Apr 27;13(1):6. doi: 10.1186/1746-1340-13-6.
4. Kovačević I, Pavić J, Filipović B, et al. Integrated approach to chronic pain — the role of psychosocial factors and multidisciplinary treatment: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(9):1135. doi: 10.3390/ijerph21091135.
5. Asanova A, Mukharovska I. Study of psychological phenomena in the structure of chronic pain: depression, anxiety, catastrophizing. Literature review. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2023;8(4). Available from: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/505>.
6. Estlander AM. Determinants of pain behaviour in patients with chronic low back pain. *Ann Med*. 1989;21(5):363-367. doi: 10.3109/07853898909149225.
7. Gatzounis R, Schrooten MGS, Crombez G, et al. Operant learning theory in pain and chronic pain rehabilitation. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Jan. doi: 10.1007/s11916-012-0247-1.
8. Rusu A, Hasenbring M. Multidimensional pain inventory derived classifications of chronic pain: evidence for maladaptive pain-related coping within the dysfunctional group. *Pain*. 2008;134(1-2):80-90. doi: 10.1016/j.pain.2007.03.031.
9. Vandael K, Vervliet B, Peters M, Meulders A. Excessive generalization of pain-related avoidance behavior: mechanisms, targets for intervention, and future directions. *Pain*. 2023 Nov 1;164(11):2405-2410. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002990.
10. Ryum T, Stiles TC. Changes in pain catastrophizing, fear-avoidance beliefs, and pain self-efficacy mediate changes in pain intensity on disability in the treatment of chronic low back pain. *Pain Rep*. 2023 Sep 13;8(5):e1092. doi: 10.1097/pr9.0000000000001092.
11. Borkum JM. Maladaptive cognitions and chronic pain: epidemiology, neurobiology, and treatment. *J Ration Emot Cogn Behav Ther*. 2010;28(1):4-24. doi: 10.1007/s10942-010-0109-x.
12. Ovdii M, Asanova A. Assessment of kinesiophobia in patients with chronic low back pain. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2025 Mar 31;10(1). Available from: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/519>.
13. Asanova A, Ovdii M, Mukharovska I, et al. The role of catastrophizing, depression and anxiety in chronic pain: a cross-sectional pilot study. *Int Neurol J*. 2024;20(7):334-342. doi: 10.22141/2224-0713.20.7.2024.1113.
14. Asanova A, Khaustova O, Skrynnyk O, et al. Psychological, clinical and socio-demographic predictors of pain catastrophizing in chronic pain patients: insights from a cross-sectional study. *Int Neurol J*. 2024;20(8):411-421. doi: 10.22141/2224-0713.20.8.2024.1124.
15. Asanova A. Pain and disability: indirect assessment of quality of life using the WHODAS 2.0 scale in patients with chronic pain. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2025 Jun 9;10(2). doi: 10.26766/pmgp.v10i2.619.
16. Samwel HJA, Evers AWM, Crul BJP. The role of helplessness, fear of pain, and passive pain-coping in chronic pain patients. *Clin J Pain*. 2006 Mar-Apr;22(3). doi: 10.1097/01.ajp.0000173019.72365.f5.
17. Hooten WM. Chronic pain and mental health disorders: shared neural mechanisms, epidemiology, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jul;91(7):955-970. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.029.
18. Nishihara M. Psychiatric issues in chronic pain. *Brain Nerve*. 2012;64(11):1323-1329. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131744>.
19. Bair MJ, Owen-Smith AA. Other psychiatric disorders, psychosocial factors, sleep, and pain. In: Scherrer JF, Ballantyne JC, eds. *Pain, the opioid epidemic, and depression*. Oxford University Press; 2025. 80-116. doi: 10.1093/9780197675250.003.0006.
20. Outcalt SD, Kroenke K, Krebs EE, et al. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of post-traumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. *J Behav Med*. 2015;38:535-543. doi: 10.1007/s10865-015-9628-3.
21. Thomas MV, van Ryckeghem DML, Schulz A, et al. Mental disorders in chronic pain patients seeking treatment at a tertiary pain hospital: a cross-sectional study. *Eur J Health Psychol*. 2024;31(1):28-42. doi: 10.1027/2512-8442/a000142.
22. Vogt S, Pfau G, Vielhaber S, et al. Long-term opioid therapy and mental health comorbidity in chronic pain patients. *Pain Med*. 2023;24(7):837-845. doi: 10.1093/pm/pnad004.
23. Lambarth A, Katsoulis M, Ju C, et al. Prevalence of chronic pain or analgesic use in children and young people and its long-term impact on substance misuse, mental illness, and prescription opioid use: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Nov 15;35:100763. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100763.
24. Baweja RK, Arshad SH, Samsel C, et al. Chronic pain and its impact on child mental health: management challenges and clinical guidance for child and adolescent psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(12):1411-1414. doi: 10.1016/j.jaac.2022.04.00.
25. Campbell G, Larance B. Commentary on Yang et al. The need for a renewed focus on identifying and responding to chronic pain among people with substance use disorders. *Addiction*. 2024. doi: 10.1111/add.16654.
26. Olayinka O, Alemu BT, Nkemjika S, et al. Nationwide assessment of chronic pain among hospitalized individuals with co-occurring post traumatic stress disorder and substance use disorder in the United States. *J Dual Diagn*. 2024;1-10. doi: 10.1080/15504263.2024.2347489.
27. Dale R, Edwards J, Ballantyne J. Opioid risk assessment in palliative medicine. *J Community Support Oncol*. 2016;14(3):94-100. doi: 10.12788/jcso.0229.
28. Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR. The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *J Pain*. 2006;7(9):671-681. doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.001.
29. Avramenko O, Khaustova O. Pain behavior in patients with chronic pain syndromes. *Clinical Psychiatry*. 2015;21(1):63-67. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2015_21_1_18.
30. Langford DJ, Tauben DJ, Sturgeon JA, et al. Treat the patient, not the pain: using a multidimensional assessment tool to facilitate patient-centered chronic pain care. *J Gen Intern Med*. 2018;33(8):1235-1238. doi: 10.1007/s11606-018-4456-0.
31. Boggero IA, Geiger PJ, Segerstrom SC, et al. Pain intensity moderates the relationship between age and pain interference in chronic orofacial pain patients. *Exp Aging Res*. 2015;41(4):463-474. doi: 10.1080/0361073x.2015.1053770.
32. Dragioti E, Gerdle B, Levin L-Å, Bernfort L, Dong H-J. Association between participation activities, pain severity, and psychological distress in old age: a population-based study of Swedish older adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2795. doi: 10.3390/ijerph18062795.
33. Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR, et al. Age and the experience of chronic pain: differences in health and quality of life among

younger, middle-aged, and older adults. *Clin J Pain*. 2005 Nov-Dec;21(6):513–523. doi: 10.1097/01.ajp.0000146217.31780.ef.

34. Nahin RL, Feinberg T, Kapos FP, et al. Estimated rates of incident and persistent chronic pain among US adults, 2019–2020. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2313563. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2023.13563.

35. Webster LR. Risk factors for opioid-use disorder and overdose. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1741–1748. doi: 10.1213/ane.0000000000002496.

36. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk factors for misuse of prescribed opioids: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2019;74(5):634–646. doi: 10.1016/j.annemerg-med.2019.04.019.

37. Chen J, Fang X, Zhang F, et al. The associations of chronic pain and 24-h movement behaviors with incident mental disorders: evidence from a large-scale cohort study. *BMC Med*. 2024;22:313. doi: 10.1186/s12916-024-03534-5.

38. Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag*. 2014 Apr 10;7:115–124. doi: 10.2147/prbm.s44762.

39. Avramenko O. Multifactorial characteristics of patients with non-psychotic mental disorders and chronic pain syndromes. *Arch Psych*. 2015;2(81). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ap-suh_2015_21_2_19.

Received 01.09.2025

Revised 12.09.2025

Accepted 09.10.2025

Information about authors

Azize Asanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com; phone: +380 (50) 590-91-10; <https://orcid.org/0000-0001-9326-0618>

Olena Khaustova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8262-5252>

Rostyslav Abdriakhimov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Psychology and Social Protection, Academy of Labour, Social Relations, and Tourism, Kyiv, Ukraine; e-mail: r.abdryahimov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5504-3468>

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. Asanova A. — concept and design of the study, collection and processing of materials, data analysis, writing the text; Khaustova O., Abdriakhimov R. — critical review.

Асанова А.Е.¹, Хаустова О.О.¹, Абдряхімов Р.А.²

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

²Академія праці, соціальних відносин і туризму, м. Київ, Україна

Хронічний біль у психіатричному вимірі: клініко-психопатологічні маркери ризику оперантної поведінки за даними шкали DIRE

Резюме. Актуальність. Хронічний біль — це складний біопсихосоціальний феномен, що поєднує соматичні, психоемоційні та соціальні компоненти. Одним із ключових ускладнень хронічного болю є формування оперантної (дисфункціональної) поведінки, яка підвищує ризик не-ефективності терапії та залежності від опіоїдної аналгезії. **Матеріали та методи.** У програму дослідження були включені 302 амбулаторні пацієнти віком від 18 до 70 років із діагнозом хронічного болю, що тривав більше трьох місяців. Проаналізовано соціально-демографічні, клінічні та клініко-психопатологічні характеристики учасників із хронічними больовими розладами й синдромами. Усі пацієнти були розподілені на наступні групи: первинно-психічний біль (ППБ1), психофізіологічний біль (ПФБ2), змішаний первинно-психічний та психофізіологічний біль (ППБ3), вторинний змішаний біль (ВЗБ), вторинний органічний біль (ВОБ). Проведено обстеження за шкалою DIRE. **Результати.** Виявлені відмінності між групами, очевидно, асоційовані з патогенезом захворювання, а не соціально-демогра-

фічними характеристиками хворих. Пацієнти групи ППБ3 мають найбільші ризики формування оперантної поведінки та залежності від опіоїдних препаратів, особи з групи ВОБ — найменші або такі, що можна розглядати як малоймовірні. Результати в групах ППБ1, ПФБ2 і ВЗБ вказують на те, що ППБ1 і ПФБ2 не відрізняються і мають проміжні ризики, а ВЗБ гіпотетично може мати нижчі. **Висновки.** Перехід ВОБ у ВЗБ — це не фізіологічна еволюція болю, а наслідок невчасно розпізнаних психосоціальних чинників. Його профілактика можлива лише за умов інтегрованого ведення пацієнта, коли лікар одночасно керує соматичним процесом і модулює психоемоційну відповідь. Таким чином, найкращою профілактикою переходу ВОБ в ВЗБ є рання проактивна психоемоційна корекція, когнітивно-поведінкове навчання й соціальна активізація, що реалізуються в межах мультимодальної персоналізованої curaції хронічного болю.

Ключові слова: оперантна поведінка; дисфункціональна больова поведінка; хронічний біль; опіоїдна терапія; психосоціальні фактори; шкала DIRE

Для нотаток

А. Л. Сиделковский

Нейро реабилитация



Основы теории
и практики

Перше повнокольорове видання, присвячене широкому колу проблем реабілітації хворих з ураженням нервової системи й опорно-рухового апарату.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- різної етіології
- з 1-го тижня лікування^{1, 2}
- одним препаратом



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,2,3}

АРЛЕВЕРТ® продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням^{1, 2}

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

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

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

Виробник. Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

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

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

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Арлеверт®, РП № UA/14331/01/01.
UA_ARL-06-2024_V1_press, останнє оновлення 04.11.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**