НЕЙРО NEWS©

психоневрологія та нейропсихіатрія

Спеціальний випуск

№ 1

2025

Хвороби похилого і старечого віку

Чаювання в замку,
Яцек Єрка

Подвійна ефективність у зменшенні ознак запаморочення

Як ПОЛЕГШИТИ ЗАПАМОРОЧЕННЯ?

- *різної етіології*
- *з 1-го тижня лікування*[1,2]
- *одним препаратом*

Цинаризин . Дименгідринат

АРЛЕВЕРТ® продемонстрував швидше зменшення симптомів запаморочення

порівняно з бетагістином, цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним або периферичним запамороченням.[1,2]

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

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

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

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

1. Scholtz AW, Hahn A, Steffl ova B, et al. Effi cacy 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 fi xed 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

Прамістар

єдиний* прамірацетам в Україні!*

Літній вік?[1]

Порушення пам'яті?[1]

Зниження концентрації уваги?[1]

Усуває розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру[1]

Покращує здатність до концентрації уваги[1]

Має антидепресивну дію[1]

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 ПРАМІСТАР РП № UA/10837/ 01/01.
Діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить прамірацетаму сульфату 818,4 мг, що відповідає прамірацетаму 600 мг. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги та розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу; крововилив у мозок; тяжка ниркова недостатність; печінкова недостатність; період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Часто: Збудження, безсоння, запаморочення, нудота, біль у верхній ділянці живота та інш. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза - 600 мг кожні 12 годин, добова – не більше 1200 мг на добу. Клінічно значущий ефект - протягом 4–8 тижнів лікування. У разі тривалого лікування у пацієнтів літнього віку слід регулярно перевіряти рівень креатиніну. Застосовувати у дітей не рекомендується. Виробник. Космо С.П.А.Італія, Віа К. Коломбо 1, Лайнате (MI), 20045, Італія.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прамістар РП № UA/10837/ 01/01.

*єдиний зареєстрований прамірацетам в Україні за даними www.drlz.com.ua станом на 13.02.2025.

UA_PRA-01-2025_V1_press останнє оновлення 24.02.2025.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ВІСНИК
online

щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал

Видавничий дім
«Здоров'я України»

Health-ua.com

ISSN 2312–2064

редакційна колегія

Берадзе Т.І.
Міжнародний центр «Психічне здоров'я», м. Київ

Долішня Н.І.
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів

Дубенко А.Є.
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України», м. Харків

Карабань І.М.
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України», м. Київ

Каспер З.
Президент Всесвітньої федерації біологічної психіатрії,
Віденський медичний університет, Австрія

Левада О.А.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти
МОЗ України», м. Запоріжжя

Маляров С.О.
«Центр психосоматики та депресій» Універсальної клініки
«Оберіг», м. Київ

Мартинюк В.Ю.
ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним
ураженням нервової системи МОЗ України», м. Київ

Марценковський І.А.
ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Міщенко Т.С.
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України», м. Харків

Московко С.П.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Пінчук І.Я.
Інститут психіатрії Київського національного університету
імені Тараса Шевченка, м. Київ

Сердюк А.І.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Слободін Т.М.
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичний журнал
«Нейроньюс»
код ЄДРПОУ 38391828

Видання
Журнал «НейроNews:
психоневрологія
та нейропсихіатрія»

Ідентифікатор медіа R30-05248

Передплатний індекс 96489

Шеф-редактор
Тетяна Ільницька
ilnytska@health-ua.com

Відділ реклами
+38 (095) 940-47-55
karina@health-ua.com

**Відділ передплати
та розповсюдження**
+38 (095) 476-72-79
podpiska@health-ua.com

Підписано до друку 31.03.2025

Друк: ФОП Ленко Ігор Валерійович
вул. Симиренка, 5-В, кв. 32, м. Київ, 03134

Загальний наклад 8 500 прим.

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

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

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

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

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

Поштова адреса:
вул. Світлицького, 35, офіс 23-д,
м. Київ, 04123
e-mail: zu@health-ua.com
www.neuronews.com.ua
Тел.: +380 95 117 34 36

Шановні колеги!

На сторінках журналу «НейроNEWS» представлена рубрика **«Клінічний випадок»**

Пропонуємо вам надсилати найцікавіші, на ваш погляд, випадки з практики, що будуть розміщені у наступних випусках видання. Авторів опублікованих робіт додаватимуть до бази безкоштовного розповсюдження журналу

Звертаємо вашу увагу на правила оформлення рукописів статей:

- обсяг статті – від 10 до 20 тис. знаків;
- дані про автора (прізвище, ім'я, по батькові; місце роботи, посада; контактний номер телефону та електронна адреса);
- стаття має бути структурована за такими розділами: анамнез; діагноз та його обґрунтування; лікування; обговорення; висновки;
- ілюстративний матеріал подавати окремим файлом бажано у форматах JPG, TIFF, EPS

Матеріали надсилайте за адресою:
ilnytska@health-ua.com

Дякуємо за співпрацю!

НЕЙРО NEWS©

зміст

Як піклуватися про психічне здоров'я в похилому віці? 6

Когнітивні порушення судинного генезу: діагностування, профілактика та лікування 8

Лікування ажитації за деменції, спричиненої хворобою Альцгеймера 20

Постінсультні нейропсихіатричні ускладнення: типи, патогенез і терапевтичні втручання 26

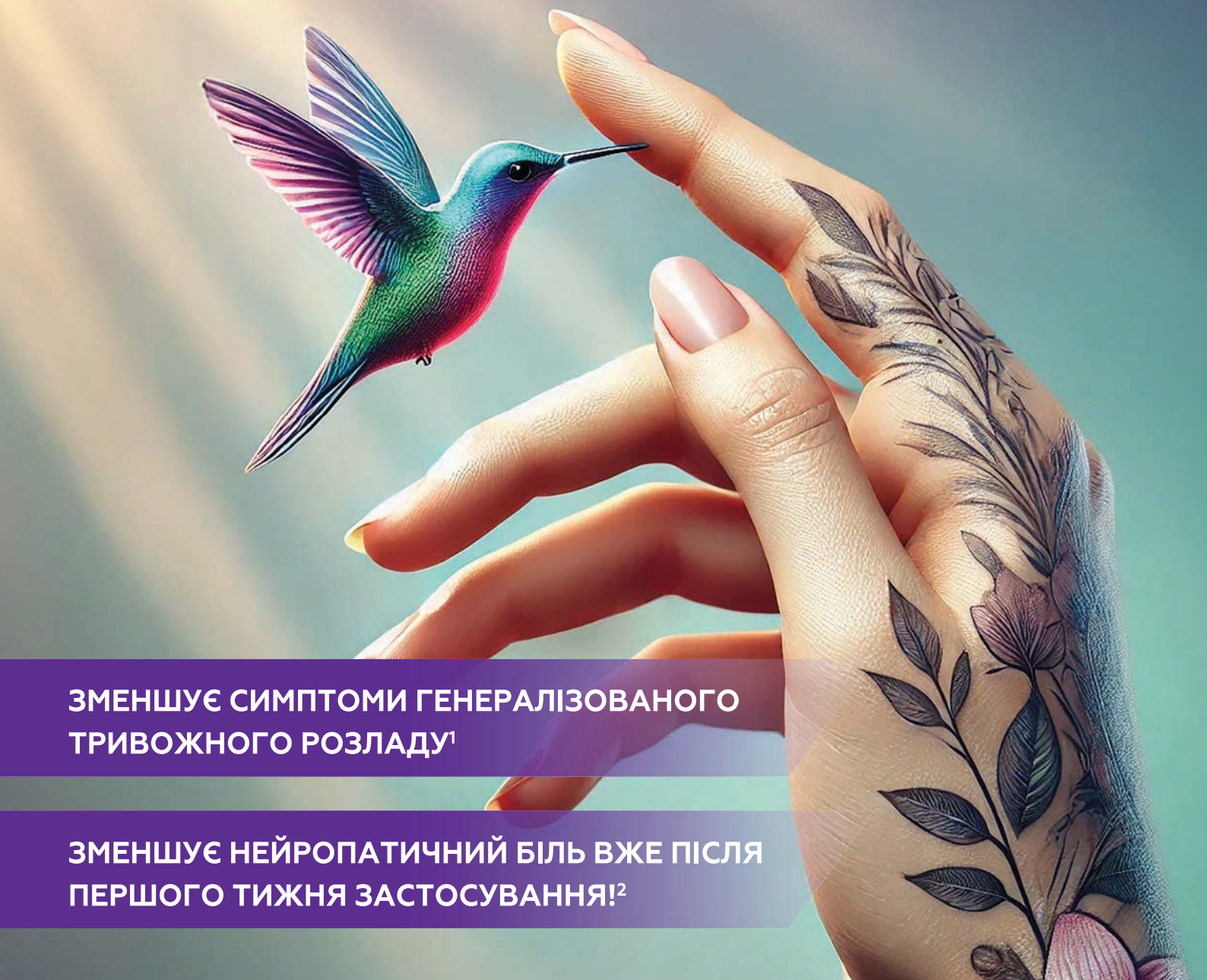
Перспективи застосування препаратів на основі рослинних компонентів для лікування депресії 40

Застосування диклофенаку за неврологічних станів: перевірена ефективність і пошук нових підходів 46

Постінсультний емоціоналізм: патофізіологія, поширеність та лікування 50

ЗОНІК

це ПРЕГАБАЛІН



ЗМЕНШУЄ СИМПТОМИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ТРИВОЖНОГО РОЗЛАДУ[1]

ЗМЕНШУЄ НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ ВЖЕ ПІСЛЯ ПЕРШОГО ТИЖНЯ ЗАСТОСУВАННЯ![2]

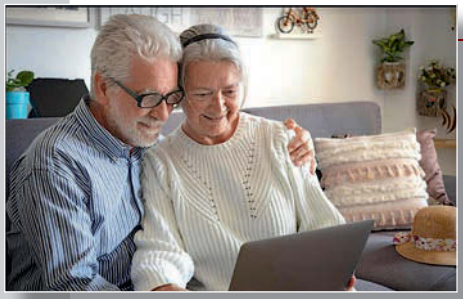
ЗОНІК (ZONIC®) Pregabalin. РП МОЗ України № UA/19526/01/01, UA/19526/01/02, UA/16350/01/01, UA/16350/01/02. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Склад.** 1 капсула містить 25, або 50, або 75, або 150 мг прегабаліну. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль, епілепсія, генералізований тривожний розлад, фіброміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** *З боку крові та лімфатичної системи:* нейтропенія. *З боку імунної системи:* гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції. *З боку обміну речовин, метаболізму:* підвищення апетиту, втрата апетиту, гіпоглікемія. *З боку психіки:* ейфорія, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння тощо. *З боку серця:* тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня. *З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, головний біль, атаксія, порушення координації тощо. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Згідно з інструкцією до лікарського засобу ЗОНІК, зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривожності (HAM-A) спостерігалося вже на першому тижні застосування прегабаліну.
2. Згідно з інструкцією до лікарського засобу ЗОНІК, при застосуванні прегабаліну для лікування нейропатичного болю курсом до 12 тижнів зменшення болю периферичного та центрального походження спостерігалося після першого тижня та зберігалося протягом усього періоду лікування.

Gladpharm

Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.
Власник реєстраційного посвідчення: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88, www.gladpharm.com

Для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах, професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Зображення згенеровано штучним інтелектом та не зображує реальних людей та подій



www.neuronews.com.ua

Як піклуватися про психічне здоров'я в похилому віці?

Психічне здоров’я є основною та невід’ємною частиною загального фізичного стану людини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я, понад 14 % осіб віком від 60 років мають психічний розлад та / або деменцію. У Міністерстві охорони здоров’я України в межах Всеукраїнської програми за підтримки Олени Зеленської «Ти як?» розповіли, як підтримати психічне здоров’я в старшому віці. Відомо, що деменція не має зворотної дії, подекуди після інсульту мовлення чи розуміння мови порушується назавжди. Але, власне, є речі, яким можна і навіть треба запобігти, а за можливості — подолати їх. Це, зокрема, депресія, тривожні розлади та психотичні симптоми.

Турбота поліпшує якість життя

Люди старшого віку під час війни — це особливо вразлива група населення, яка потребує уваги. Турбота та піклування може покращити їхнє психічне здоров’я та якість життя. Вчасна та ефективна підтримка осіб похилого віку допомагає значно зменшити рівень стресу та налагодити побут під час війни. Ефективні стратегії та практичні поради, які запропоновано нижче, спрямовані не лише на піклування про психічне здоров’я, а й на сприяння активному та збалансованому способу життя людей старшого віку.

Взаємодія з особами старшого віку

Рівень соціальної активності має значний вплив на психічне здоров’я людей незалежно від віку. Власне, така взаємодія допомагає уникнути соціальної ізоляції та зберегти стабільний емоційний стан представників цієї популяції. Під час спілкування з людьми старшого віку варто звертати увагу на тон голосу та загальну емоційну атмосферу. Зокрема, зацікавленість до потреб і побажань співрозмовника демонструє турботу, розуміння та повагу. Це дає їм можливість вільно поділитися спогадами, досвідом та емоціями. Важливо запитати, чого саме вони потребують у цей момент і як можливо допомогти. Крім того, варто не нав’язувати свою увагу, але дати зрозуміти, що ви готові бути поряд. Іноді кожному достатньо просто відчути себе потрібним і цікавим. Люди старшого віку можуть мати поганий слух, тому важливо говорити чітко та повільно, не перебивати їх під час спілкування, а дати можливість висловити власні думки та почути відповідь. Більше порад для коректної взаємодії з людьми, які мають порушення слуху, можна знайти у відповідному матеріалі «Довідника безбар’єрності». Це гід із коректної передачі інформації у будь-якій формі від однієї особи до іншої безпосередньо або за допомогою засобів зв’язку будь-якого типу, у якому наведено нові норми безбар’єрного спілкування.

Його розробили за ініціативи першої леді Олени Зеленської у співпраці з громадськими організаціями, правозахисниками, психологами, українськими та міжнародними експертами. Довідник доступний за посиланням — https://bf.in.ua. Він містить чотири розділи: «Складові безбар’єрності», «Правила мови», «Словник» і «Безбар’єрний календар». Так, у першому розділі описано, що таке бар’єри, стереотипи, інклюзія, залучення, недискримінація, толерантність, прийняття, доступність, гендерна рівність, універсальний дизайн тощо. У другому розділі наведено та пояснено принципи безбар’єрного спілкування, у якому немає слів, фраз, що демонструють упереджене, стереотипне або дискримінаційне ставлення до певних людей чи груп. Третій розділ

охоплює поняття, які некоректно вживати стосовно різних людей, а також містить запропоновані варіанти того, як слід говорити, і пояснення, чому саме так. У четвертому розділі йдеться про важливі дати, визначні та пам'ятні дні, а також про те, як їх відзначати, та коли привітання є недоречними.

Медичний огляд та вчасне лікування

Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 14 % осіб віком від 60 років потребують професійної допомоги і лікування розладів психічного здоров'я. Вчасний медичний огляд допомагає виявити проблеми і розпочати необхідне лікування, що передбачає як застосування фармакологічних препаратів, так і консультації з фахівцем із психічного здоров'я. Крім того, залучення цих спеціалістів сприятиме поліпшенню якості життя осіб згаданої популяції та зменшенню ризику розвитку серйозних ускладнень. Завдяки професійній консультації можливо визначити діагноз та вибрати оптимальні методи лікування, підібрати відповідні вправи, дієту та активності, або призначити ліки. Попри це, особи старшого віку рідко звертаються по допомогу. Тож дуже важливо створювати довірливе середовище, де вони почуватимуть себе комфортно та зрозуміло.

Важливість різнобічної підтримки та задоволення базових потреб

Люди старшого віку часто стикаються з різними викликами, але належна турбота і підтримка можуть значно полегшити їхнє становище. Зокрема, важливо брати до уваги всі аспекти їхніх потреб — від фізичного самопочуття до повноцінного відпочинку, що сприятиме збалансованому й повноцінному життю та позитивному впливу напсихічне здоров'я представників цієї популяції.

Також важливо забезпечити людям старшого віку всі необхідні базові потреби, як-от якісні харчові продукти, теплий одяг, доступ до чистої води, ліки тощо. Але не менш важливо дбати про щоденні звички, які мають велике значення для загального самопочуття. Доцільно допомогти людям старшого віку скласти план тижня, щоб вони мали збалансований графік дня. Це може додати до їхнього життя певної стабільності та контролю.

Фізична та розумова активність

Залучення людей старшого віку до легкої фізичної активності сприятиме як підтримці їхнього фізичного здоров'я, так і поліпшенню настрою. Навіть якщо людина маломобільна, можна використовувати прості та безпечні вправи. Для цього слід проконсультуватися із сімейним лікарем і фізичним терапевтом, щоб розробити план індивідуальних вправ із найбільшою користю таких занять. Це зменшить ризик травм і випадків падінь, що особливо важливо для людей старшого віку. Ба більше, рухова активність збільшує впевненість у собі та приносить додаткове задоволення від життя. Рекомендовано пропонувати легкі розумові навантаження, як-от настільні ігри або інтелектуальні завдання, що підтримують когнітивні функції.

Важливість відпочинку від новин

Ще один важливий аспект — обмеження часу, витраченого на перегляд новинних каналів, оскільки постійне занурення в потік негативної інформації шкодить психічному здоров'ю. Також необхідно допомогти людині старшого віку вибрати надійні джерела, які не маніпулюють фактами.

Техніки самоконтролю

Навчання технік заспокоєння, наприклад вправ повільного дихання, є корисним інструментом для зменшення рівня стресу та зміцнення психічного здоров'я. Практичні рекомендації та відповідні вправи для саморегуляції представлено на сторінці «Самодопомога». Усі вони мають доказову ефективність, зручні для виконання будь-де і будь-коли та не потребують багато часу.

Зокрема, «Аптечка швидкої психологічної допомоги» буде корисною для тих, хто рідко чи часто відчуває емоційне спустошення, підвищену втомлюваність, напругу в тілі, паніку, злість, роздратування, гнів чи сум, а також тим, хто хоче підтримати своїх близьких.

Спільна активність та підтримка

Регулярні зустрічі з друзями чи ровесниками або участь у заходах, які організовують різні волонтерські організації, також можуть зробити життя людей похилого віку насиченішим. Таке спілкування позитивно впливає на загальне самопочуття та дарує приємні моменти.

Невід'ємною частиною нашого життя є емпатія, яка допомагає в умовах війни впоратися із зовнішніми обставинами та бути опорою одне для одного. А відкритість дає можливість людині поділитися власними переживаннями та впевнитися, що її не засудять і не знецінять.

Це корисний інструмент у протистоянні різним формам дискримінації, що допомагає формувати толерантне та рівноправне суспільство. Уміння відчувати та розуміти емоції інших може стати своєрідним містком до взаєморозуміння й поліпшення стосунків.

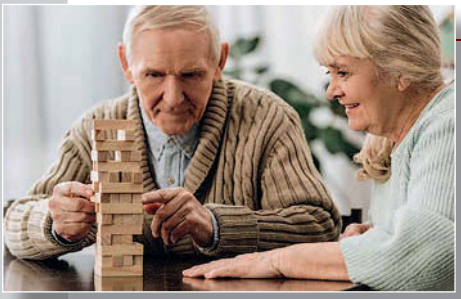
Висновки

Війна — це складний емоційний період для кожної людини. Для людей похилого віку стан психічного здоров'я і психосоціальні наслідки війни є стійкими і хвилюючими. Через розлуку з близькими, самотність або ізоляцію, суперечки з родичами та втрату близьких війна вплинула на них емоційно. Ситуацію в Україні описують як «найстарішу» гуманітарну кризу у світі, де 8,9 млн людей, або 24 % населення, належать до вікової категорії понад 60 років. Люди похилого віку сьогодні стикаються з неймовірними бар'єрами в доступі до предметів першої необхідності та підтримки, через бідність та обмежений доступ до допомоги, послуг та інформації. Ризики, із якими стикаються люди похилого віку в Україні, продовжують зростати з віком.

Піклування про психічне здоров'я значно виходить за межі самої людини, і певних таблеток чи щоденних ритуалів замало, аби плекати її психічний добробут. Багато шляхів до нього є непрямими та йдуть через фізичне здоров'я, родину, інфраструктуру й безбар'єрність і громаду.

Підготувала ***Лариса Мартинова***

Матеріал підготовлено в межах впровадження Всеукраїнської програми психічного здоров'я «Ти як?» за ініціативою Олени Зеленської



www.neuronews.com.ua

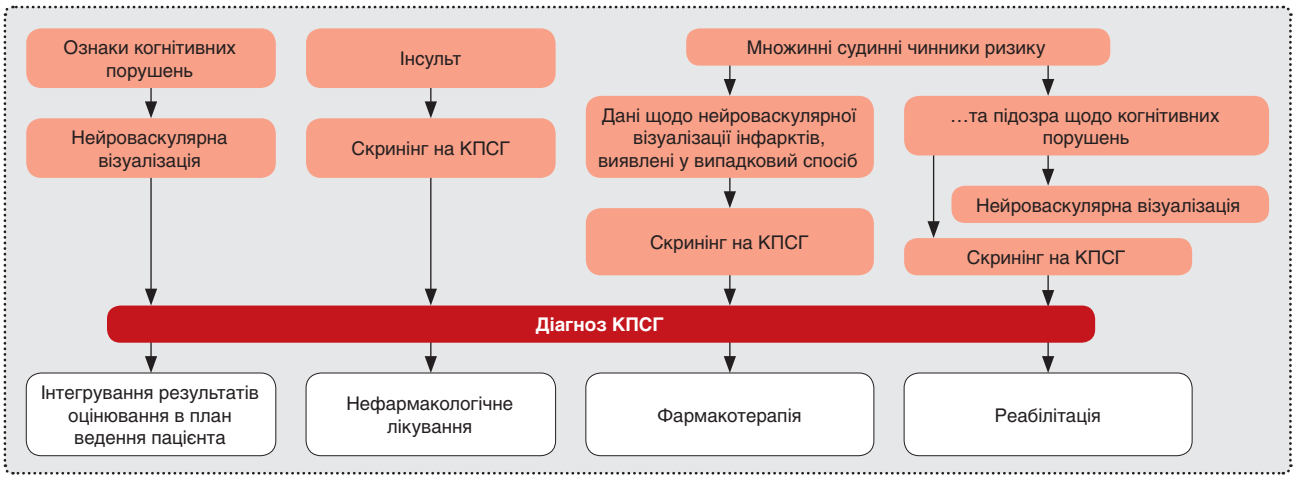
Когнітивні порушення судинного генезу: діагностування, профілактика та лікування

Порушення когнітивних функцій, спричинені ураженням судин, є поширеними ускладненнями перенесеного інсульту, що можуть виникати на тлі цереброваскулярних і нейродегенеративних патологій. Оновлена сьома редакція Канадських рекомендацій щодо передової практики в галузі інсульту (CSBPR, 2024) містить окремі положення для розпізнавання симптомів когнітивного порушення судинного генезу, скринінгу, оцінювання, діагностування, медикаментозного та немедикаментозного лікування, а також вторинної профілактики, відповідної реабілітації та догляду цих пацієнтів наприкінці життя. До вашої уваги представлено огляд цих настанов, викладених у статті R.H. Swartz et al. «Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Vascular cognitive impairment, 7th edition practice guidelines update, 2024», опублікованої у виданні *Alzheimer's Dement* (2024; 21 [1]: e14324).

Когнітивні порушення судинного генезу (КПСГ) є дуже поширеними постінсультними ускладненнями, які утруднюють відновлення пацієнтів і підвищують ризик госпіталізації, інвалідизації та смерті (Pendlebury and Rothwell, 2009, 2019; Craig et al., 2022; Koton et al., 2022; (VanGilder et al., 2020; Obaid et al., 2020). Серед осіб, які перенесли інсульт, поширеність когнітивних порушень становить близько 20 % після першого гострого стану, під час якого вражаються кровоносні судини головного мозку, та понад 30 % за більш ніж одного такого випадку (Craig et al., 2022; Pendlebury and Rothwell, 2019). До незалежних предикторів значного порушення когнітивних функцій належать старший вік, тяжкість інсульту та його рецидив (Pendlebury and Rothwell, 2019). Однак КПСГ може виникати не лише в разі явного інсульту. Приховані цереброваскулярні захворювання, зокрема інфаркти й церебральна мікроангіопатія (CSVD), часто виявляють у літніх пацієнтів із порушенням когнітивних функцій. Багато з них також страждають на нейродегенеративні захворювання, як-от хвороба Альцгеймера (ХА) (Boyle et al., 2019). Хірургічні втручання, зокрема з приводу серцево-судинних захворювань (ССЗ), можуть призводити до нових когнітивних порушень, а інші судинні патології, як-от серцева недостатність (СН), вроджені вади серця та фібриляція передсердь (ФП), асоційовані з вищою частотою КПСГ (Cannon et al., 2017; Legdeur et al., 2019; Li et al., 2020).

Через стигму, матеріально-технічні бар'єри, недостатню обізнаність та терапевтичний нігілізм, затримки зі встановленням діагнозу порушення когнітивних функцій часто недооцінюють, а такі пацієнти не отримують відповідного лікування (Swartz et al., 2016; McGuff et al., 2022).

Основним чинником ризику як судинних, так і нейродегенеративних захворювань є старший вік.



Примітка: КПСГ — когнітивні порушення судинного генезу.

Рисунок 1. Алгоритм діагностування та лікування когнітивних порушень судинного генезу

Адаптовано згідно з R.H. Swartz et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Vascular cognitive impairment, 7th edition practice guidelines update, 2024. *Alzheimer's Dement*. 2024. Vol. 21, № 1: e14324.

Крім того, судинні чинники ризику збільшують імовірність явних (симптоматичних) і прихованих (без раптових явних неврологічних дефіцитів) інсультів, захворювань дрібних судин і нейродегенеративних патологій (Ferrari-Souza et al., 2024; Skampardoni et al., 2024).

Не дивно, що найпоширенішою причиною когнітивних порушень є поєднання як симптомів судинного генезу, так і нейродегенеративних захворювань. Також необхідно брати до уваги статеві та гендерні чинники, що впливають на розвиток і симптоми КПСГ. Розроблені настанови допоможуть клініцистам широкого спектра спеціальностей та місць практики ефективно й результативно виявляти, оцінювати та контролювати КПСГ та його наслідки у співпраці з пацієнтами та їхніми родинами.

Визначення когнітивних порушень судинного генезу

КПСГ належать до когнітивних розладів, пов'язаних із цереброваскулярним ушкодженням, що виникли вперше або їхня тяжкість посилилася (Paradise and Sachdev, 2019). Когнітивний дефіцит за КПСГ може охоплювати будь-яку або всі когнітивні сфери, як-от увага, навчання та пам'ять, мовлення, сприйняття, швидкість обробки інформації або виконавчі функції (соціальне пізнання, вирішення проблем і прийняття рішень), а також порушення, пов'язані із синдромами вогнищевого інсульту, як-от афазія або просторове ігнорування.

Серед етіологічних чинників переважають судинна патологія з різними проявами (симптоматичними або прихованими), зокрема кортикальний або підкірковий інфаркт(и), інфаркти у «стратегічно важливих» ділянках, ураження дрібних судин та білої речовини, лакунарні інфаркти або крововиливи в мозок. Ці цереброваскулярні патології можуть бути спричинені різними станами, як-от інсульт, СН, артеріальна гіпертензія (АГ), ФП, зупинка серця, цукровий діабет (ЦД), ниркова недостатність, інші судинні порушення.

Зазначені стани можуть виникати окремо або разом з іншими нейродегенеративними процесами, як-от ХА, що, своєю чергою, призводить до змішаної патології (деменції змішаного типу).

Скринінг, оцінювання та діагностування когнітивних порушень судинного генезу

Термін «зниження когнітивних функцій судинного генезу» передбачає серйозні та легкі нейрокогнітивні розлади (за наявності ураження судин); КПСГ та зумовлену ними деменцію; судинну деменцію; легкі когнітивні порушення судинного генезу; КПСГ без деменції; постінсультну деменцію; судинну деменцію, спричинену ішемією в підкірковій ділянці; мультиінфарктну деменцію; деменцію змішаного генезу (за супутніх нейродегенеративних захворювань, найчастіше ХА та/або деменції з тільцями Леві); церебральну мікроангіопатію, що спричиняє когнітивні порушення (Snyder et al., 2015; Skrobot et al., 2018).

Діагностування КПСГ охоплює три основні компоненти: 1) оцінювання когнітивні здібностей пацієнта за допомогою валідованих інструментів; 2) ідентифікацію цереброваскулярної патології за допомогою нейровізуалізації; 3) визначення функціонального впливу на підставі даних анамнезу, додаткової інформації, інколи спостережень за функціонуванням особи в домашньому чи реабілітаційному середовищі. На рисунку 1 наведено етапи виявлення осіб із КПСГ.

Скринінг, оцінювання та діагностування КПСГ базуються на: виявленні наявності та тяжкості нейроваскулярних уражень (за даними нейровізуалізації); визначенні наявності, тяжкості та впливу порушень когнітивних функцій оцінюванні впливу порушень когнітивних функцій на повсякденну діяльність. Результати нейровізуалізації важливі для встановлення характеру й тяжкості судинного ураження головного мозку після інсульту. Дані комп'ютерної томографії (КТ) використовують для оцінювання таких параметрів, як об'єм інфаркту, об'єм мозку, наявні інфаркти та тяжкість уражень білої речовини, проте вважається, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) має більшу чутливість для виявлення цих параметрів (Rost et al., 2022).

Застосування нейровізуалізації також дуже важливе для виявлення супутніх патологій, які можуть призводити до порушень когнітивних функцій. Особливо важливий скринінг на когнітивні порушення для пацієнтів, які перенесли інсульт незначної тяжкості та чий когнітивний

Таблиця 1. Скринінгові інструменти для початкового оцінювання пацієнтів на наявність КПСГ

Інструменти для швидкого оцінювання (≤ 5 хв на застосування)
6-Пунктовий тест на когнітивні порушення (6-CIT) (Brooke and Bullock, 1999)
6-Пунктовий скринінговий тест для виявлення когнітивних порушень (SIS) (Callahan et al., 2002)
Тест на малювання годинника (CDT) (Sunderland et al., 1989)
Скринінговий тест на депресію, обструктивне апное уві сні та когнітивні порушення (DOC Screen) (Swartz et al., 2017)
8-пунктове інтерв'ю для диференціації хвороби Альцгеймера (AD8) (Galvin et al., 2005)
Скринінговий тест для оцінювання когнітивних функцій лікарем загальної практики (GPCOG) (Brodaty et al., 2002)
Скринінговий тест на виявлення погіршення пам'яті (MIS) (Buschke et al., 1999)
Міні-тест для обстеження когнітивних функцій Адденбрука (Mini ACE) (Hsieh et al., 2015)
Міні-тест для скринінгу на деменцію (Mini Cog) (Borson et al., 2003
Інструменти для скринінгу (≥ 5 хв на застосування)
Шкала для оцінюванняння когнітивної функції Адденбрука (ACE) (Hsieh et al., 2013)
Шкала для оцінювання когнітивних та виконавчих функцій* (Free Cog) (Burns et al., 2021)
Коротка шкала для оцінювання психічного статусу (MMSE) (Folstein et al., 1975)
Монреальська шкала для оцінювання когнітивних здібностей MoCA (Nasreddine et al., 2005)
Багатофакторний опитувальник для оцінювання пам'яті (MMQ) (Troyer and Rich, 2002)
Універсальна шкала оцінювання деменції Роуланда (RUDAS) (Storey et al., 2004)
Тест для перевірки пам'яті (TYM) (Larner, 2021)
Скринінгові інструменти для дистанційного використання
Телефонне інтерв'ю для оцінювання когнітивного статусу (Tele-Free-Cog) (Brandt et al., 1988)
Телефонне інтерв'ю для визначення когнітивного статусу (TICS) (Tamara et al., 2009)
Телефонне інтерв'ю для визначення когнітивного статусу модифіковане (TICS-M) (Welsh et al., 1993)
Телефонна версія шкали MMSE з 26 пунктів (Tele-MMSE) (Newkirk et al., 2004)
Інструменти для скринінгу на деменцію, спричинену когнітивними порушеннями судинного генезу
Кембриджський інструмент для скринінгу на деменцію у пацієнтів з інсультом (CAMCOG) (Roth et al., 1986)
Шкала для оцінювання когнітивних функцій і функціональної незалежності (Cognitive-FIM) (Keith et al., 1987)
Батарея тестів на лобову дисфункцію (FAB) (Dubois et al., 2000)
Узгоджена батарея тестів для виявлення когнітивних порушень судинного генезу Національного інституту з вивчення неврологічних порушень та інсульту США / Канадської мережі боротьби з інсультом (NINDS-CSN Harmonization VCI Neuropsychology Protocols) (Hachinski et al., 2006)
Повторювана батарея тестів з оцінювання нейропсихологічного стану (RBANS) (Randolph et al., 1998)

Примітка. * Нова гібридна шкала для використання в клінічній практиці, яка інтегрує показники оцінювання когнітивних та виконавчих здібностей.

Адаптовано згідно з R.H. Swartz et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Vascular cognitive impairment, 7th edition practice guidelines update, 2024. *Alzheimer's Dement.* 2024. Vol. 21, № 1: e14324.

дефіцит може бути спочатку невиявленим, оскільки порушення когнітивних функцій із часом можуть поглибитися. Є низка валідованих інструментів скринінгу та оцінювання КПСГ (табл. 1).

Для скринінгу на порушення когнітивних функцій після інсульту найчастіше використовуваними інструментами є Монреальська шкала оцінювання когнітивних здібностей (MoCA) і коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE). MoCA є чутливішою для виявлення КПСГ, ніш MMSE, особливо за легкого когнітивного дефіциту (Godefroy et al., 2011; Toglia et al., 2011; Pendlebury et al., 2012).

Якщо під час скринінгового тестування виявлено потенційні порушення когнітивних функцій, може бути доречним детальніше нейропсихологічне обстеження, яке передбачає оцінювання стану пацієнта «біля ліжка» (виконання тесту на заміну цифрових символів), тестування окремого домену (застосування батареї тестів на лобову дисфункцію) або детальніше оцінювання (за допомогою узгодженої батареї тестів для виявлення КПСГ Національного інституту з вивчення неврологічних порушень та інсульту США / Канадської мережі боротьби з інсультом (Zaidi et al., 2020; Dubois et al., 2000; NINDS / CSN; Hachinski et al., 2006).

На підставі інтерактивних даних пацієнтів із КПГ було створено «дорожню карту» (рис. 2). Її метою є допомога лікарям у розробці персоналізованого підходу доведення таких пацієнтів, а особам із КПСГ та членам їхніх родин — у застосуванні сприятливих чинників та подоланні наявних проблем (McGuff et al., 2022).

Рекомендації щодо скринінгу, оцінювання й діагностування когнітивних порушень судинного генезу

Діагностування когнітивних порушень судинного генезу

- Розглядайте осіб із клінічно виразним інсультом, транзиторною ішемічною атакою (TIA) або інсультом із прихованим перебігом, підтвердженим даними візуалізації головного мозку (без симптомів інсульту, явного ССЗ чи значних судинних чинників ризику в анамнезі), як групу підвищеного ризику розвитку КПСГ (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Особам, які мають ознаки когнітивних порушень, виконайте нейровізуалізацію (*сильна рекомендація; низька якість доказів*) (табл. 2).

Скринінг на когнітивні порушення судинного генезу

- Пацієнтам з інсультом або TIA рекомендуйте проходження скринінгу на виявлення будь-яких змін когнітивних функцій після інсульту порівняно з їхнім когнітивним статусом до інсульту; це слід зробити перед випискою з медзакладу, де надавали невідкладну допомоги або послуги з реабілітації (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).

Примітка. Про зміни може повідомляти як сам пацієнт, так і члени його родини, опікуни або клініцисти.

- Особи, які мають значний ризик розвитку КПСГ (цереброваскулярні захворювання за результатами нейровізуалізації та/або декілька судинних чинників

Таблиця 2. Симптоми когнітивних порушень судинного генезу

	Приклади симптомів, про які повідомляють особи з КПСГ та члени їхніх родин	Приклади результатів клінічних інтерв'ю, клінічних спостережень або результатів клінічного обстеження пацієнта	Дані, відображені у «Дорожній карті», створеній на основі досвіду пацієнтів із КПСГ (див. рис. 2)
Виконавча функція	Труднощі з визначенням нових стратегій	Порушення: • підтримання уваги • швидкості обробки інформації • формування вербальних та/або невербальних понять • вербального та/або невербального міркування • усвідомлення власних недоліків	Зміни, які помилково пов'язують зі стресом, зумовленим зміною способу життя, втратою слуху, віком
	Неналежний моніторинг довкілля з метою безпеки	Зниження когнітивної гнучкості (перемикання уваги)	Проблеми з участю у повсякденній діяльності та виконанні ролі в суспільстві
	Небезпечне керування автомобілем	Персеверації мовлення або виконання завдань	Розробка та використання стратегій для організації повсякденної діяльності
	Складнощі з багатозадачністю	Порушення контролю реакції	Приховування проблем за рахунок розробки компенсаторних стратегій
	Неприязнь до багатолюдного оточення та відволікаючих чинників	Підвищена схильність до делірію	Адаптація для повернення до роботи
	Зміни в здатності керувати оплатою рахунків, фінансами, прийманням ліків, зустрічами, плануванням та/або соціальними планами	Зниження здатності аналізувати ситуацію, розробляти ефективний план та доносити цей план до інших	Переживання втрат
	Потреба в нових стратегіях для управління повсякденними справами або приховування проблем	Проблеми з виконанням завдань під час тестування (як-от завдання на віднімання за спаданням, парадигма Go/No-Go) або скринінгу «біля ліжка» (наприклад, тестів на малювання годинника та копіювання куба)	Невизначеність
	Потреба в додатковій підтримці партнера / подружжя / дитини / опікуна	Не є ініціатором виконання завдань, розмов	Обговорення плану на майбутнє
	Легке відволікання від ходу думок	Нездатність до правильного міркування: не оцінює наслідків неправильних рішень	
	Втрачання / загублення предметів і думки про те, що їх вкрали		
	Проблеми з прийняттям рішень і визначенням зворотного зв'язку		
	Прийняття неправильних рішень		
	Проблеми з продуктивністю праці		
	Порушення соціального пізнання: проблеми з інтерпретацією соціальних контекстів, розпізнаванням емоцій, емпатією		
Пам'ять	Незвичайні труднощі з пригадуванням імен або пошуком слів	Труднощі із запам'ятовуванням: • нової інформації • останніх дій • того, чи вимкнута плита • того, чи закритий кран • необхідності приймати ліки • необхідності оплачувати рахунки • того, як дістатися до знайомих місць	Зміни, які помилково пов'язують зі стресом, зумовленим зміною способу життя, втратою слуху, віком
	Повторювані питання або історії	Порушення процесів навчання та пошуку інформації (вербальної / невербальної)	
	Забування про зустрічі, приймання ліків	Погане запам'ятовування 3–5 слів	
	Потреба у використанні нових стратегій для управління повсякденною діяльністю		
	Легке втрачання ходу думок		
	Потреба в додатковій підтримці партнера / подружжя / дитини / опікуна		
	Втрачання / загублення предметів і думки про те, що їх вкрали		

Закінчення таблиці 2

	Приклади симптомів, про які повідомляють особи з КПСГ та члени їхніх родин	Приклади результатів клінічних інтерв'ю, клінічних спостережень або результатів клінічного обстеження пацієнта	Дані, відображені у «Дорожній карті», створеній на основі досвіду пацієнтів із КПСГ (див. рис. 2)
Інші симптоми	Проблеми з мовленням	Порушення пошуку слів або називання предметів	Проблеми з когнітивними функціями, не розпізнані пацієнтами, їхніми близькими та/або медпрацівниками
	Нові труднощі з підрахунками	Акалькулія	Розробка та застосування стратегій для керування щоденною діяльністю
	Нові проблеми з дотриманням маршрутів, діставання до певних місць	Занепад, занедбаність	Пристосування житлового приміщення
	Труднощі з розумінням напрямів «ліворуч» і «праворуч»	Проблеми із зорово-просторовою орієнтацією	Обмежений доступ до надання медичних послуг
	Заблукання	Плутання напрямів «ліворуч» і «праворуч»	Зміни в ролях і стосунках як допомога сім'ї
	Проблеми з використанням предметів або інструментів, як-от телефон, зубна щітка тощо	Апраксія	Невизначеність
			Вплив на ідентичність і самовизначення
Загальні / функціональні порушення	Складнощі в повсякденній діяльності та виконанні ролі в суспільстві	Пацієнт: • легко відволікається • може зосередитися лише на одній справі одночасно • легко втомлюється при виконанні завдань, що вимагають пізнавальних зусиль • не проявляє ініціативи • повільно думає / говорить • дратівливий, легко «виходить із себе» • має повторювану поведінку	Зміни в ролях і стосунках у міру того, як сім'я надає допомогу
	Зміни, які помилково пов'язують зі стресом, зумовленим зміною способу життя, втратою слуху, віком	Не погоджується з іншими щодо того, що він може робити самостійно чи безпечно	Вплив на ідентичність і самовизначення
	Члени сім'ї та опікуни потребують додаткової підтримки	Чи буде пацієнт із КПСГ, члени його родини / опікуни почуватися комфортно, якщо дозволити йому самостійно опікуватися маленькою дитиною або близькою людиною?	Вплив на здатність давати згоду або виконувати власні повноваження
			Невизначеність
			Діагноз може / не може бути встановлено
			Адаптація для повернення до роботи
			Переживання втрат
			Обговорення планів на майбутнє

Примітки: КПСГ — когнітивні порушення судинного генезу; парадигма Go/No-Go — методика нейропсихологічних досліджень функції когнітивного контролю із завданнями, виконуючи які, слід реагувати на один стимул, пригнічуючи відповідь на інший.

Адаптовано згідно з R.H. Swartz et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Vascular cognitive impairment, 7th edition practice guidelines update, 2024. *Alzheimer's Dement*. 2024. Vol. 21, № 1: e14324.

ризику) і клінічно очевидні або задокументовані (самостійно або доглядальником) когнітивні, перцептивні чи функціональні зміни, мають пройти скринінг на КПСГ (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*):

- під час скринінгу на КПСГ використовуйте валідовані інструменти (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).

- Якщо результати скринінгу є недостатньо інформативними, не відповідають функціональним навичкам або вказують на очікувані ризики для безпеки, розгляньте можливість скерування такого пацієнта для офіційного оцінювання когнітивних, мовленнєвих та/або загальних функцій (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Оцінювання стану особи з КПСГ

- Пацієнти з КПСГ, які мають порушення когнітивних функцій (клінічні, задокументовані в анамнезі, згідно з інформацією пацієнта чи члена родини, виявлені під час скринінгу), незалежно від того, пов'язані вони з інсультом в анамнезі чи ні, мають пройти детальне оцінювання стану медпрацівниками, які мають відповідний досвід обстеження для виявлення нейрокогнітивних розладів та КПСГ (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*) (табл. 2).
- Оцінювання тяжкості КПСГ передбачає визначення впливу когнітивного дефіциту на функціонування, безпеку в побутовій / інструментальній повсякденній діяльності, керуванні автотранспортом, соціальному, дозвільному, фінансовому, професійному та/

ДЕНІГМА® 20 мг

Мемантину гідрохлорид

Зручна частота прийому
1 таблетка 1 раз на добу*

Перший місяць:

- 5 — 1-й тиждень: **5 мг/добу**
- 10 — 2-й тиждень: **10 мг/добу**
- 5 10 — 3-й тиждень: **15 мг/добу**
- 10 10 — 4-й тиждень: **20 мг/добу**

Починаючи з другого місяця:

- 20 — **20 мг/добу**

ДЕНІГМА® , таблетки, вкриті плівковою оболонкою. РП UA/13254/02/01, UA/13254/01/02. *Діюча речовина:* мемантину гідрохлорид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 або 20 мг мемантину гідрохлориду. **Лікарська форма**. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при деменції. Код АТХ N06D X01. **Показання.** Хвороба Альцгеймера від середнього ступеня тяжкості до тяжких форм. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря. Терапію слід розпочинати тільки за умови наявності опікуна, який буде контролювати прийом лікарського засобу пацієнтом. Таблетки слід приймати 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час незалежно від вживання їжі. **Дорослі.** Максимальна добова доза становить 20 мг. З метою зниження ризику появи негативних реакцій підтримуючу дозу визначати шляхом поступового збільшення дозування на 5 мг на тиждень протягом перших 3 тижнів таким чином: 1-й тиждень (1–7-й день): приймати 5 мг* на добу протягом тижня; 2-й тиждень (8–14-й день): приймати 10 мг* на добу протягом тижня; 3-й тиждень (15–21-й день): приймати 15 мг* на добу протягом тижня; починаючи з 4-го тижня: приймати 20 мг на добу протягом тижня. *У разі призначення разової дози <20 мг – застосовувати у відповідному дозуванні. Рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг на добу. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: грибкові інфекції. *З боку імунної системи:* реакції підвищеної чутливості. *З боку психіки:* сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації, психотичні реакції. *З боку нервової системи:* запаморочення, порушення рівноваги, порушення ходи, судомні напади. *З боку серця:* серцева недостатність. *З боку судин:* артеріальна гіпертензія, венозний тромбоз/тромбоемболія. *З боку дихальної системи:* диспное (задишка). *З боку травного тракту:* запор, блювання, панкреатит. *З боку гепатобіліарної системи:* підвищення показників функціональних проб печінки, гепатит. **Загальні порушення:** головний біль, підвищена втомлюваність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу Денігма® 20 мг слід приймати 1 раз на добу кожного дня в один і той самий час незалежно від вживання їжі.

Для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах, професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник: Кусум Хелткер Пвт Лтд.
Власник реєстраційного посвідчення:
ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: +38 (044) 495-82-88,
www.gladpharm.com
Gladpharm

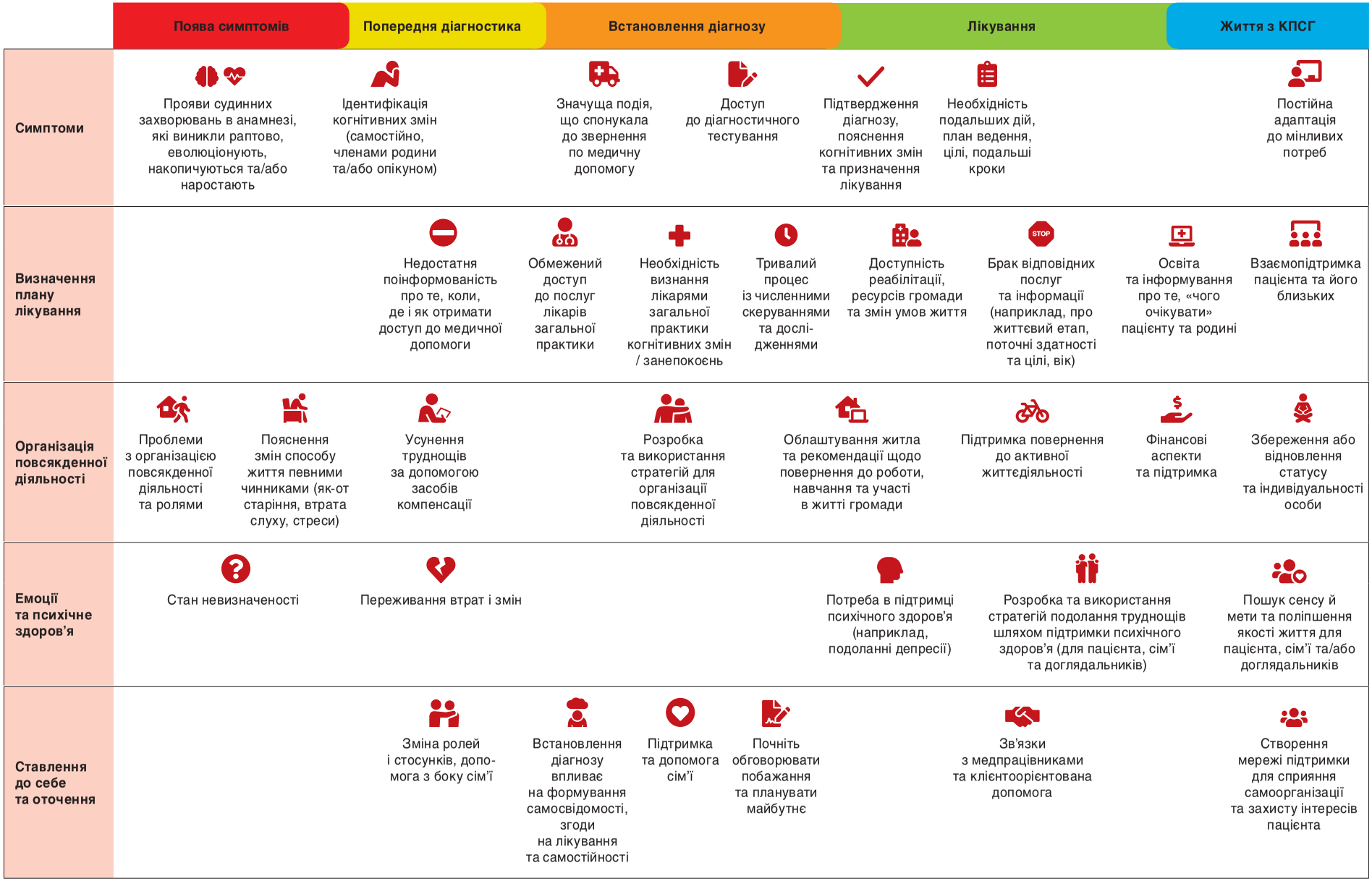


Рисунок 2. «Дорожня карта», створена на підставі даних життєвого досвіду пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу

Адаптовано згідно з R.H. Swartz et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Vascular cognitive impairment, 7th edition practice guidelines update, 2024. *Alzheimer's Dement*. 2024. Vol. 21, № 1: e14324.

або академічному функціонуванні (*сильна рекомендація; низька якість доказів*) (табл. 1).
- Запропонуйте пацієнту з КПСГ пройти скринінг на супутні захворювання (як-от нейродегенеративні порушення, розлади сну або настрою, депресія, тривожні розлади або апатія), які також можуть чинити вплив на когнітивні функції (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Для вибору та впровадження відповідних стратегій корекційного, компенсаційного та/або адаптивного втручання відповідно до особистісно-орієнтованих потреб і цілей беріть до уваги результати такого оцінювання (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).

Діагностична візуалізація та лабораторні дослідження

- Усім пацієнтам із підозрою на КПСГ для підтвердження цереброваскулярного захворювання виконайте візуалізацію судин головного мозку за допомогою МРТ або КТ (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Віддавайте перевагу МРТ для дослідження на наявність КПСГ, якщо немає протипоказань (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- За виконання КТ для кращого оцінювання атрофії гіпокампа рекомендуйте виконати безконтрастну КТ і отримати відповідні зображення у фронтальній проєкції (*сильна рекомендація; низька якість доказів*) (Smith et al., 2020).
- Для визначення ризику інсульту та можливих чинників, що призводять до когнітивних порушень, використовуйте результати розгорнутого аналізу крові; рівня тиреотропного гормону, вмісту вітаміну B12, кальцію, електролітів крові, креатиніну, активності аланінамінотрансферази, ліпідограми і вмісту глікованого гемоглобіну (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Діагностичні критерії когнітивних порушень судинного генезу

- Діагностуйте КПСГ на підставі даних про наявність судинного захворювання та когнітивних порушень. КПСГ належать до когнітивних розладів (виявлених уперше або тих, тяжкість яких посилилася) їх перебіг пов'язаний із цереброваскулярним ураженням або погіршений ним (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Використовуйте для підтвердження діагнозу КПСГ стандартизовані критерії (*умовна рекомендація; низька якість доказів*), а саме:
  - критерії васкулярних поведінкових і когнітивних розладів (VAS-COG);
  - критерії Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів 5-го видання (DSM-5);
  - критерії згідно з Консенсусним дослідженням класифікації порушень когнітивної функції внаслідок ураження судин (VICCS);
  - критерії згідно з консенсусною заявою Американської асоціації серця (AHA) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*) (Smith et al., 2020).

Клінічні міркування

- *Судинна патологія передбачає множинні кортикальні або підкіркові інфаркти, приховані інфаркти, інфаркти в «стратегічно важливих» ділянках, церебральну мікроангіопатію з ураженням білої речовини та утворенням лакун, а також крововиливи у мозок, зокрема мікрогеморагії та поверхневий сидероз.*
- *Дані МРТ є більш чутливими, ніж КТ, щодо судинних змін, як-от малі мозкові інфаркти; МРТ є методом вибору для опису маркерів церебральної мікроангіопатії та амілоїдної ангіопатії за консенсусними критеріями, його результати можуть надати додаткову інформацію про альтернативні або супутні діагнози, як-от форми фокальної атрофії, пов'язані з нейродегенеративною деменцією:*
- *Якщо МРТ недоступна або протипоказана, доцільно розглянути виконання КТ.*
- *Отримані зображення, крім допомоги в діагностуванні, також можна використовувати для відстеження змін або прогресування захворювання.*
- *Якщо нейровізуалізація недоступна, клінічний анамнез і результати обстеження, що підтверджують інсульт, можуть бути використані як об'єктивні докази цереброваскулярного захворювання.*
- *Поріг судинного ураження — ступеня та локалізації — необхідний для виникнення клінічної когнітивної дисфункції, неясний і, ймовірно, буде відрізнятися між пацієнтами через різний рівень когнітивного резерву. Зокрема, ліва половина лобової частки, ліва скронева частка, лівий таламус і права половина тім'яної частки є «стратегічно важливими» ділянками, інфаркти в яких із високою ймовірністю погіршують когнітивні функції.*

Ведення пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу

Профілактика

Судинні чинники ризику, як-от АГ, ЦД, дисліпідемія та куріння в середньому віці, пов'язані зі збільшенням ризику КПСГ на 20–40 % (Rundek et al., 2022). Найпереконливіші докази отримано щодо зв'язку АГ із погіршенням когнітивних функцій і важливості лікування АГ для профілактики когнітивних порушень (McGrath et al., 2017; Ou et al., 2020). Ризик КПСГ серед осіб віком понад 50 років без інсульту, але із систолічним артеріальним тиском (САТ) > 130 мм рт. ст. і принаймні одним додатковим чинником ризику, був значно нижчим у групі інтенсивної терапії (цільовий АТ < 120 / < 80 мм рт. ст.) після медіани тривалості лікування 5,11 року (Williamson et al., 2019). Подальші метааналізи підтвердили переваги інтенсивного лікування АГ для зменшення частоти когнітивних порушень і деменції з абсолютним зниженням ризику від 0,4 % до 0,7 % на рік, із лінійним зв'язком між нижчим АТ і меншим ризиком КПСГ (Hughes et al., 2020; Peters et al., 2022). Особам віком > 50 років із САТ > 130 мм рт. ст. для зниження смертності, серцево-судинного / цереброваскулярного ризику та ризику розвитку деменції / когнітивних порушень рекомендовано

інтенсивний контроль АТ (цільовий САТ < 120 мм рт. ст.) (Jain et al., 2022). Проте ефект інтенсивного контролю АТ до цільового рівня < 120 / < 80 мм рт. ст. у пацієнтів з інсультом ще не досліджували.

ЦД також пов'язаний із погіршенням когнітивних функцій, він був одним із найсильніших предикторів (що піддавався лікуванню) когнітивних порушень після інсульту (відносний ризик [ВР] 1,29; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,14–1,45) та постінсультних КПСГ (ВР 1,38; 95 % ДІ 1,10–1,72) (Filler et al., 2024).

Ризик розвитку когнітивних порушень також підвищується в осіб, які зловживають алкоголем (тобто вживають > 14 стандартних одиниць / тиждень; одна стандартна одиниця дорівнює ~ 12 г етилового спирту) (Sabia et al., 2018). Крім того, куріння також підвищує ризик КПСГ до 40 % (Gottesman et al., 2017).

Медикаментозне лікування

Для лікування пацієнтів із деменцією альцгеймерівського типу та судинного генезу використовують інгібітори холінестерази, як-от донепезил, ривастигмін і галантамін. За даними мережевого метааналізу результатів семи досліджень, застосування донепезилу в дозі 10 мг/добу було найефективнішим для поліпшення когнітивних функцій, хоча супроводжувалося численними побічними явищами (Battle et al., 2021).

Галантамін посів друге місце за показниками ефективності й безпеки, а вплив ривастигміну (як позитивні, так і побічні ефекти) був найменшим. Застосування антагоніста рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) мемантину також було пов'язане з поліпшенням показників когнітивного функціонування в пацієнтів із судинною деменцією (McShane et al., 2019).

Супутні нейропсихічні захворювання

В осіб із КПСГ поширені розлади настрою, як-от депресія, тривожні розлади та апатія, (Douven et al., 2018; Vlachos et al., 2021; Lammers et al., 2023). Психотерапія, зокрема когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), збільшує шанси досягнення ремісії, сприяє поліпшенню настрою та повсякденної активності, підвищує якість життя пацієнтів із КПСГ, а регулярна фізична активність допомагає зменшити прояви депресії (Orgeta et al., 2022; Leng et al., 2018). Часто в осіб із тяжкими КПСГ або деменцією виникають поведінкові розлади. Імітаційна терапія присутності може сприяти редукції ажитації в пацієнтів із тяжкою деменцією, які мешкають у геріатричних будинках (Abraha et al., 2020).

У пацієнтів із ХА або судинною деменцією з нейропсихіатричними симптомами як типові, так і атипові антипсихотики також можуть зменшувати симптоми ажитації та психозів, але їх слід використовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик смерті, ймовірно, через кардіотоксичність (Mühlbauer et al., 2021; CCSMH / BPSD, 2024).

В осіб із КПСГ та депресією лікування антидепресантами (серотонінергічними, трициклічними, інгібіторами моноамінооксидази [iMAO] та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну [SSRI]) не зменшувало ознаки депресії через 6–13 тижнів, але підвищувало ймовірність ремісії (Dudas et al., 2018). Серотонінергічні антидепресанти сприяли значущій редукції нейропсихіатричних симптомів, проявів ажитації та депресії в осіб з КПСГ, тому СІЗЗС вважаються препаратами першої лінії для таких пацієнтів (CCSMH / BPSD, 2024).

Фізична активність

Регулярна фізична активність може допомогти зберегти когнітивні функції та зменшити ризик зниження когнітивних здібностей, зумовленого ураженням судин (Kivimäki et al., 2019). Вправи на силу та рівновагу, а також гімнастика тайцзицюань допомагають значно зменшити частоту падінь (коефіцієнт інцидентності 0,70; 95 % ДІ 0,52–0,95) порівняно зі звичайним доглядом осіб із легкими або помірними КПСГ, які проживають у громаді (Li et al., 2021).

За даними дослідження L. Middleton et al. (2008), фізична активність (від середньої до високої) сприяла значному зниженню ризику розвитку КПСГ (без деменції) порівняно з особами з низькою фізичною активністю (відношення шансів [ВШ] 0,59; 95 % ДІ 0,40–0,88).

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу

Лікування пацієнтів із КПСГ потребує спільного рішення, розробленого для досягнення оптимального результату процесу, який передбачає втручання, що ґрунтуються на даних доказової медицини, особистісно орієнтовані перспективи та системні підходи для поліпшення догляду.

Ведення пацієнтів із когнітивними порушеннями судинного генезу

- Для лікування пацієнтів із КПСГ розробіть персоналізований план втручань, що передбачає особистісно орієнтований підхід, спільне прийняття рішень, прийнятні та узгоджені цілі терапії та її переваги (*сильна рекомендація; низька якість доказів*):
  - план такого лікування охоплює етапи подальшого спостереження та моніторингу, які регулярно переглядайте, оскільки перебіг КПСГ змінюється із часом (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - визначте цілі лікування та вибрані втручання на підставі даних про сильні та слабкі аспекти когнітивного профілю пацієнта (клінічні симптоми та тяжкість), його комунікативні здібності, етіологію / прогноз, супутні захворювання, здатність приймати рішення, догляд і середовище проживання (наявність сім'ї та доглядальника) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - під час втручань зважайте на довгострокові цілі щодо підтримки та/або сприяння відновленню бажаної активності та діяльності (самообслуговування, ведення домашнього господарства й керування фінансами, відпочинок, водіння авто, повернення до роботи) у контексті найякісніших наявних доказів (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

- Застосовуйте для лікування пацієнтів із КПСГ та реабілітації когнітивних функцій як немедикаментозні, так і фармакологічні підходи (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Оптимізуйте лікування для спрямованого впливу на судинні чинники ризику (*сильна рекомендація; висока якість доказів*).
- Надайте інформацію щодо очікуваних клінічних симптомів та впливу на когнітивні та загальні функції пацієнта з КПСГ, членам їхніх родин і доглядальникам на різних етапах перебігу захворювання (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).

Немедикаментозне лікування

- Ретельно обстежте пацієнта з КПСГ для виявлення супутніх захворювань (АГ, ЦД, порушення ліпідного обміну, ФП, розлади сну) та аспектів зміни способу життя, які зумовлюють судинні чинники ризику (як-от дієта, споживання натрію, продуктів із високим вмістом холестерину та алкоголю, рівень фізичної активності, маса тіла, куріння) (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Для досягнення максимального зниження ризику першого або повторного інсульту в пацієнтів із КПСГ контролюйте медичні стани та чинники ризику, зумовлені способом їхнього життя, оскільки вони позначаються на порушенні когнітивних функцій (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Скеруйте пацієнта з КПСГ до відповідних фахівців для призначення лікування супутніх захворювань і зменшення чинників ризику судинних патологій, а також супутніх розладів (як-от дисфагії) (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Додатково підтримайте пацієнта з КПСГ, який може потребувати засобів зв'язку, відповідних пам'яток, участі доглядальників або членів родини для оптимізації встановлення цілей і комплаєнтності лікування (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Медикаментозне лікування

Призначення інгібіторів холінестерази (донепезилу, ривастигміну і галантаміну) та антагоніста NMDA-рецепторів мемантину слід розглянути для пацієнтів із деменцією судинної або змішаної етіології, застосування яких ґрунтується на даних РКД, що продемонстрували переваги щодо поліпшення когнітивних функцій (*умовна рекомендація; висока якість доказів*).

Лікарі-куратори пацієнтів із КПСГ мають звертати особливу увагу на призначувані медикаменти, оскільки препарати певних класів можуть збільшувати ризик когнітивних флуктуацій або зниження когнітивних функцій (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).

Антитромботичні засоби

- Для профілактики інсульту або судинних захворювань призначайте антиагрегантні або антитромботичні засоби відповідно до наявних у пацієнта з КПСГ первинних і вторинних показань (*сильна рекомендація; висока якість доказів*) (Gladstone et al., 2022; Heran et al., 2024; Bainey et al., 2024).
- Не розглядайте КПСГ як протипоказання для проведення антитромбоцитарної терапії (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Можливо розгляньте використання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), хоча її користь залишається неясною в пацієнтів із КПСГ або судинною деменцією, які можуть мати приховані інфаркти мозку, виявлені завдяки нейровізуалізації, без інсульту в анамнезі (*умовна рекомендація; низька якість доказів*) (Smith et al., 2020).

Артеріальна гіпертензія

- Усім пацієнтам із підвищеним АТ, які мають КПСГ або високий ризик їх розвитку, призначте довгострокову терапію АГ, яка може допомогти зменшити рівень виразності порушень когнітивних здібностей (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Призначте антигіпертензивну терапію пацієнту з когнітивними розладами з відомою або підозрюваною судинною етіологією, якщо його середні показники діастолічного АТ / САТ постійно становлять ≥ 90 / ≥ 140 мм рт. ст. відповідно (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*):
  - антигіпертензивна терапія та цільові показники АТ мають ґрунтуватися на первинних і вторинних показаннях щодо профілактики інсульту або судинних захворювань (*сильна рекомендація; висока якість доказів*).

Афективні розлади

- Ретельно відстежуйте зміни настрою та поведінки в пацієнта з КПСГ, зокрема, на підставі даних про виразність клінічних симптомів та/або відомостей від самого пацієнта, його близьких або доглядальників (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Оцініть за допомогою валідованих інструментів та/або інтерв'ю ознаки наявності є депресії, тривожних розладів, апатії та емоційної реактивності, які є доволі поширеними в осіб із КПСГ (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Використовуйте для лікування пацієнтів з афективними і тривожними розладами психотерапію, нефармакологічну терапію (фізичні вправи) та/або фармакотерапію окремим препаратом чи їх комбінацією (*сильна рекомендація; висока якість доказів*), відповідно до стану здоров'я пацієнта та наявності когнітивних і комунікаційних розладів (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Для осіб із легким КПСГ розгляньте КПТ, міжособистісну терапію або поведінкову активацію як методи першої лінії лікування депресії та тривожних розладів (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Розгляньте індивідуальне лікування для пацієнтів із тяжкими КПСГ задля поліпшення якості їхнього життя та редукції поведінкових і психологічних симптомів. Такі підходи передбачають облаштування навколишнього середовища, поведінкову активацію, регулярну фізичну активність, музичну та ремініцентну терапію (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Контроль поведінки

- Запропонуйте пацієнтам із встановленим або підозрюваними КПСГ пройти скринінг на наявність змін у поведінці, що можуть спричинити дистрес або певні порушення, зокрема, за допомогою співбесід із самим пацієнтом, членами його родини та медичної команди (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- У разі змін поведінки пацієнта слід провести його обстеження та призначити лікування, спрямоване на потенційні основні причини (наприклад, больовий синдром або інфекцію сечовивідних шляхів) (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Розгляньте нефармакологічні стратегії як засіб першочергової терапії пацієнта з КПСГ, у якого є зміни поведінки (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*):
  - для пацієнтів із легким ступенем КПСГ, когнітивними, поведінковими розладами проблемами з міжособистісною взаємодією або вирішенням проблем слід розглянути застосування психотерапії як адаптивної стратегії для подолання проблем (*умовна рекомендація; низька якість доказів*).
- Розгляньте структуровані та відповідно адаптовані заходи, що є індивідуалізованими й узгодженими з поточними можливостями пацієнта і враховують його інтереси (*сильна рекомендація; низька якість доказів*) (SIGN, 2023).
- Якщо пацієнт із КПСГ, члени його родини / доглядальники відчувають дистрес або є ризик заподіяння шкоди собі або іншим особам (за дуже серйозних симптомів), розгляньте фармакологічне втручання (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Доповніть фармакологічне лікування, але не замінюйте його на немедикаментозні заходи (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Оскільки фармакологічні стратегії керування поведінкою можуть мати потенційну шкоду, слід розглянути можливість залучення відповідних фахівців до управління поведінкою дорослих пацієнтів із КПСГ (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- У складних клінічних випадках слід розглянути скерування до фахівця з поведінкового терапії в контексті нейрокогнітивних порушень (*умовна рекомендація; низька якість доказів*).
- Втручання на основі активності, адаптовані до індивідуальних здібностей та вподобань (як-от заняття за системою Монтессорі для літніх осіб із КПСГ, активаційні втручання) для пацієнтів із тяжкими симптомами КПСГ можуть посилити позитивний вплив (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*) і зменшити хвилювання (*умовна рекомендація; помірна якість доказів*).

Безпека та контроль ризиків

- Оскільки наявність КПСГ може збільшити ризики безпеки для діяльності, пов'язаної з побутовою / повсякденною діяльністю, оцініть і надалі контролюйте стан таких пацієнтів щодо розвитку ризиків безпеки (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Клінічні міркування

- *Використання інгібіторів холінестерази для пацієнтів із КПСГ без ХА є предметом дискусій. Застосування цих засобів має ґрунтуватися на клінічному судженні про те, що навіть невелике поліпшення когнітивних функцій матиме значний вплив на якість життя. Слід брати до уваги ймовірність несприятливих явищ. Приймаючи рішення щодо фармакологічного лікування, необхідно зважати на тяжкість стану пацієнта з КПСГ.*
- *Питання про припинення приймання інгібіторів холінестерази, якщо виникають побічні ефекти, немає очевидної користі та/або якщо їх застосування більше не відповідає цілям терапії через прогресування порушень до тяжких.*
- *Психостимулятори можуть відігравати певну роль для окремих осіб із КПСГ (із виразними ознаками апатії або неуважності, що впливає на їхню повсякденну діяльність), хоча нині недостатньо доказів для надання відповідних рекомендацій. Необхідні подальші дослідження ефективності та безпеки цих засобів для пацієнтів із КПСГ.*

- Визначте потенційні ризики для безпеки стану пацієнта з КПСГ, зокрема, через розуміння взаємозв'язку між його когнітивним статусом (адекватне оцінювання подій, концентрація уваги, здатність запам'ятовувати і планувати події) і такими характеристиками, як:
  - автономія та здатність приймати рішення (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - поведінковий статус пацієнта (збудження або апатія) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - стан довкілля (фізичного середовища та соціальних детермінант здоров'я) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - підвищений ризик падінь (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*);
  - види діяльності пацієнта , зокрема його професійної (побутова / інструментальна повсякденна активність та дозвілля) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*);
  - керування транспортом (*сильна рекомендація; помірна якість доказів*).
- Інформуйте пацієнтів із КПСГ, членів їхніх родин та доглядальників про ризики щодо безпеки та стратегії їх зменшення (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
- Для зменшення ризику падінь розгляньте фізичні вправи, тренування рівноваги та допоміжні засоби облаштування довкілля (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.strokebestpractices.ca

НЕЙРО NEWS

Передплатний індекс

96489

психоневрологія та нейропсихіатрія

Шановні колеги!

Триває передплата на журнал
«НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія»
на 2025 рік

Журнал «НейроNEWS»: психоневрологія та нейропсихіатрія» – міждисциплінарне видання з психіатрії та неврології, головною метою якого є підвищення рівня професійних знань лікарів цільової аудиторії: неврологів та психіатрів, а також фахівців загальної практики, сімейних лікарів – шляхом інформування їх про найактуальніші проблеми та досягнення в цих галузях.

Журнал виходить 10 разів на рік
Передплатний індекс видання – 96489

Ціна річної передплати – 2080 грн,
на півріччя – 1050 грн,
на місяць – 226 грн

Із правилами оформлення редакційної передплати можна ознайомитися на сайті:
https://health-ua.com/page/peredplata

Адреса відділу передплати та розповсюдження
ВД «Здоров'я України». «Медичні видання»:
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23д
podpiska@health-ua.com

www.neuronews.com.ua

www.neuronews.com.ua

Лікування ажитації за деменції, спричиненої хворобою Альцгеймера

Ажитація — стан збудження й неспокою — є поширеним симптомом в пацієнтів із деменцією, що спричиняє порушення когнітивних функцій і повсякденної активності, збільшує навантаження на доглядальників. До вашої уваги представлено огляд статті Y. Nakamura et al. «Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: A randomized study» видання *Alzheimers Dement* (2024 Nov; 20 [11]: 8002–8011), у якій оцінювали ефективність фармакотерапії атиповим антипсихотиком у пацієнтів з ажитацією, що була спричинена деменцією за хвороби Альцгеймера.

Ажитація є поширеним нейропсихіатричним симптомом, який розвивається у 45 % пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) / деменцією (Halpern et al., 2019). Симптомам ажитації притаманні надмірна рухова активність, словесна або фізична агресія (Sano et al., 2024). Як відомо, ажитація пов'язана зі зниженням когнітивних функцій, порушенням повсякденної активності, збільшенням тяжкості деменції та підвищенням смертності (Scarmeas et al., 2007; D'Onofrio et al., 2012; Peters et al., 2015). Вона збільшує тягар для осіб, які здійснюють догляд пацієнтів з ажитацією, та для системи охорони здоров'я (Morris et al., 2015; Knapp et al., 2016; Cheng, 2017; Hiyoshi-Taniguchi et al., 2018). За прогностичними даними, у Японії (одній із країн із найвиразнішим старінням населення) поширеність деменції серед осіб віком ≥ 65 років до 2045 року перевищить 25 % (Nakahori et al., 2021). Очікується, що до середини століття кількість пацієнтів із деменцією, спричиненою ХА, у США зросте більш ніж удвічі, переважно через старіння представників покоління «бебі-бумерів» (Alzheimer's Association, 2018).

Тож, якщо до 2050 року поширеність синдрому стійкого порушення когнітивних функцій внаслідок органічного ураження мозку в усьому світі зросте більш ніж удвічі, то й поширеність ажитації при деменції за ХА значно підвищиться.

Першим і єдиним препаратом для лікування ажитації за деменції, спричиненої ХА, став брекспіпразол, схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, 2023). Хоча в багатьох країнах світу досі немає офіційно схвалених препаратів для лікування ажитації в осіб із ХА, що призводить до використання поза затвердженими показаннями засобів з обмеженою доказовою підтримкою, попри несприятливе співвідношення ймовірної користі й ризику (Antonsdottir et al., 2015; Aigbogun et al., 2020). Ажитація за деменції, спричиненої ХА, пов'язана з ураженням важливих ділянок мозку, зокрема лобової кори та мигдалини, у поєднанні з дисфункцією серотонінергічної системи, відносним збереженням активності дофамінергічної системи та гіперреактивністю норадренергічних нейронів (Rosenberg et al., 2015; Liu et al., 2018).

Брекспіпразол діє як частковий агоніст серотонінових 5-HT1A- і дофамінових D2-рецепторів, а також як антагоніст серотонінових 5-HT2A і норадреналінових α1B- / α2C-рецепторів (Maeda et al., 2014). Детальний механізм дії брекспіпразолу не з'ясовано, прогнозованим результатом такого комплексного впливу є зменшення ознак ажитації.

Натепер здійснено три міжнародні дослідження за участю пацієнтів з ажитацією, спричиненою деменцією за ХА, основним кінцевим результатом

яких була зміна загального показника за опитувальником Когена–Мансфілда для оцінювання ажитації (CMAI) від вихідного рівня до 12-го тижня лікування (Grossberg et al., 2020; Lee et al., 2023). У першому дослідженні застосовували фіксовані дози брекспіпразолу 1 або 2 мг/добу, демонструючи статистично значущу ефективність препарату в дозі 2 мг/добу порівняно з плацебо. Дані другого дослідження з гнучкою схемою дозування (0,5–2 мг брекспіпразолу на добу) підтвердили значуще поліпшення стану пацієнтів порівняно з учасниками групи приймання плацебо. А в третьому використовували фіксовані дози 2 або 3 мг/добу, і в загальній групі терапії брекспіпразолом спостерігали статистично значуще поліпшення порівняно з групою використання плацебо. Учасники всіх трьох дослідженнях добре переносили брекспіпразол.

Метою дослідження Y. Nakamura et al. (за участю пацієнтів азіатського походження) було підтвердити ефективність і хорошу переносимість брекспіпразолу для лікування пацієнтів з ажитацією за деменції, спричиненої ХА, а також визначити оптимальну дозу згаданого препарату. Брекспіпразол у дозі 2 мг/добу використовували на основі результатів раніше проведених міжнародних досліджень, а дозу 1 мг/добу — для встановлення залежності доза-відповідь.

Матеріали та методи дослідження

Пацієнти

Критерії включення:

1. Вік пацієнтів 55–90 років; діагноз деменції альцгеймерівського типу відповідно до Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів п'ятого видання (DSM-5) (APA, 2013).
2. Діагноз ХА, встановлений згідно з критеріями Національного інституту неврологічних і комунікативних розладів та інсульту та Асоціацією з вивчення ХА і пов'язаних із нею розладів (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984).
3. Наявність опікуна, який міг би надавати інформацію про пацієнта, необхідну для оцінювання стану хворого; загальний показник 1–22 бали під час скринінгового тесту за Короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE) (Folstein et al., 1975).
4. Показник ≥ 4 бали за доменом ажитації / агресії (частота × тяжкість) нейропсихіатричного опитувальника для комплексного оцінювання психопатологічних порушень за деменції (NPI) (Cummings et al., 1994). Зокрема під час скринінгового тесту та базового оцінювання стану за його версією для геріатричних будинків (NPI-NH) (Wood et al., 2000).
5. Постійні або часті рецидиви ажитації, що позначаються на повсякденній активності упродовж ≥ 2 тижнів як до скринінгового тесту, так і до базового оцінювання стану (визначення ажитації відповідало консенсусному визначенню Міжнародної психогеріатричної асоціації) (Sano et al., 2024).
6. Щонайменше три випадки агресії з вербальними або фізичними проявами протягом двох тижнів до базового оцінювання.

Критерії виключення:

1. Деменція іншого, ніж альцгеймерівський, типу.
2. Порушення пам'яті.
3. Діагностовані делірій, розлади спектра шизофренії та інші психотичні розлади.
4. Біполярний афективний розлад.
5. Великий депресивний розлад (ВДР) відповідно до критеріїв DSM-5.
6. Попередня терапія антипсихотичними препаратами.
7. Стан, резистентний до лікування.

Дизайн

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо порівняльне дослідження фази 2/3 із паралельними групами охоплювало період скринінгу тривалістю до 42 днів, період лікування тривалістю 10 тижнів і період подальшого спостереження тривалістю 28 днів. Учасників дослідження рандомізували у співвідношенні 3: 4: 4 для отримання брекспіпразолу в дозі 1 або 2 мг/добу, або плацебо протягом 10 тижнів.

Терапію брекспіпразолом розпочинали з дози 0,5 мг на першому тижні, далі дозу збільшували до 1 мг на другому тижні (8-й день) і надалі — до 2 мг на третьому тижні (15-й день) для групи приймання препарату в дозі 2 мг/добу. Схему титрування та тривалість періоду лікування було визначено на підставі даних попередніх досліджень (Grossberg et al., 2020; Lee et al., 2023).

Брекспіпразол або плацебо приймали перорально раз на добу. Одночасне застосування препаратів антидементних препаратів, наркотичних аналгетиків, β-адреноблокаторів і снодійних було дозволено з обмеженнями.

Оцінювання результатів

Первинний кінцевий результат

Зміна загального показника за CMAI від базового рівня до 10-го тижня була первинною кінцевою точкою (Cohen-Mansfield, 1989, 1991; Finkel et al., 1992). Цей показник розраховували як суму балів за 29 пунктами визначення ажитованої поведінки, причому кожен пункт оцінювали від 1 (ніколи) до 7 балів (кілька разів на годину), тобто загальний діапазон становив від 29 до 203 балів.

Вторинні кінцеві результати

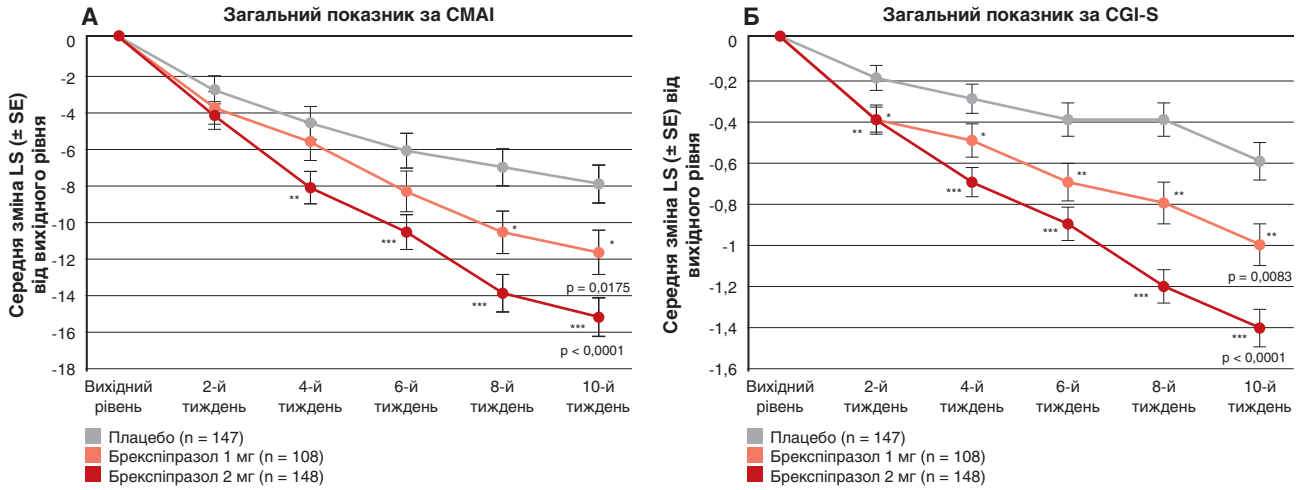
Вторинними результатами були зміни показників за підшкалами CMAI (зокрема, для оцінювання агресивної / неагресивної поведінки з фізичними проявами та ажитованої поведінки з вербальними ознаками) від вихідного рівня до 10-го тижня втручання; зміна показників за шкалами оцінювання загального клінічного враження — тяжкості захворювання (CGI-S) та загального поліпшення (CGI-I) від вихідного рівня до 10-го тижня (Guy, 1976).

Інші результати

Показники за MMSE і за шкалою оцінювання повсякденної активності згідно з Кооперативним дослідженням ХА (ADCS-ADL) вважали іншими кінцевими результатами (Galasko et al., 1997).

Безпека лікування

Кінцевими результатами щодо безпеки під час лікування були дані про побічні явища, фізикальне обстеження,



Примітки: CMAI — опитувальник Когена–Мансфілда для оцінювання ажитації; LS — значення за методом найменших квадратів; SE — стандартна похибка; CGI-S — шкала оцінювання загального клінічного враження — тяжкості захворювання; *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

Рисунок 1. Зміни загальних показників за CMAI (А) та CGI-S (Б) від вихідного рівня до 10-го тижня терапії брекспіпразолом у двох дозах порівняно з плацебо

Адаптовано згідно з Y. Nakamura et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: a randomized study. *Alzheimers Dement*. 2024 Nov. Vol. 20, № 11. P. 8002–8011.

результати лабораторних тестів, життєво важливі показники, масу тіла пацієнтів, показники 12-канальної електрокардіографії, за шкалами оцінювання екстрапірамідних симптомів, індукованих лікарськими засобами (DIEPSS) та аномальних мимовільних рухів (AIMS) (Inada et al., 2003; Guy, 1976); шкалою оцінювання акатизії Барнса (BARS) (Barnes, 1989); шкалою відстеження ознак суїцидальності Шихана (S-STS) (Coric et al., 2009).

Статистичний аналіз

Розрахунок розміру вибірки ґрунтувався на припущенні різниці для застосування брекспіпразолу 2 мг і плацебо -5,35 (стандартне відхилення [SD] = 15,06) щодо зміни загального бала CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня втручання. Згідно з проведеними розрахунками, розміри вибірок (111, 148 і 148 пацієнтів у групах використання терапії брекспіпразолом у дозах 1 або 2 мг/добу або приймання плацебо відповідно) мали забезпечити статистичну потужність дослідження ≥ 86,1 % для брекспіпразолу в дозі 2 мг/добу порівняно з плацебо та ≥ 80,5 % для брекспіпразолу в дозі 1 мг/добу порівняно з плацебо за коефіцієнта α = 0,05.

Аналізована вибірка охоплювала пацієнтів, яких рандомізували для отримання принаймні однієї дози досліджуваного препарату або плацебо, оцінюючи загальний показник за CMAI на початковому рівні та щонайменше один раз після цього.

Як зазначають дослідники, аналіз первинного результату здійснювали за допомогою змішаних моделей для повторних вимірювань (MMRM) для розрахунку відповідних середніх значень за методом найменших квадратів (LS) для кожної групи, а також різниці середніх LS та їхніх двобічних 95 % довірчих інтервалів (ДІ) для груп терапії брекспіпразолом порівняно з плацебо. Вторинні результати аналізували в подібний спосіб. Безпеку лікування визначали за даними всієї аналізованої вибірки пацієнтів. Усі підрахунки виконували за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Результати дослідження

Пацієнти

Дослідження тривало з 20 серпня 2018 року до 15 травня 2023 року; 410 пацієнтів, які відповідали критеріям включення, рандомізували до трьох груп: 112 і 149 осіб отримували брекспіпразол у дозах 1 або 2 мг/добу відповідно, а 149 — плацебо (далі групи лікування описано в такому порядку).

Показники завершення дослідження становили 74,1 % (83/112); 68,5 % (102/149) і 77,9 % (116/149) відповідно. У всіх групах найчастішою причиною припинення дослідження були побічні явища: у 12,5 % (14/112); 25,5 % (38/149) і 16,8 % (25/149) відповідно.

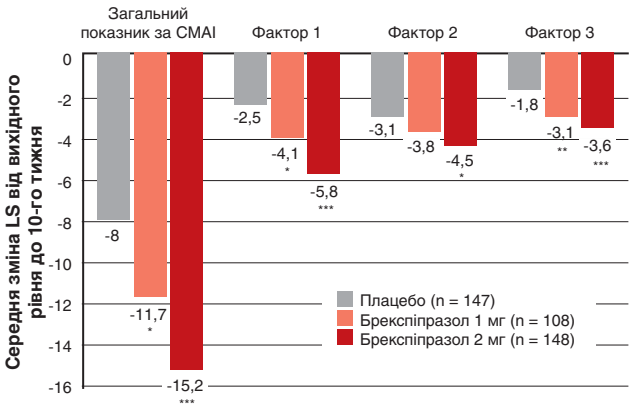
Отримані дані щодо всіх рандомізованих пацієнтів використовували для оцінювання рівня безпеки; ефективності втручань на основі даних 108, 148 і 147 учасників у кожній групі відповідно. Вихідні демографічні та клінічні характеристики були подібними в усіх групах дослідження. Середні загальні показники за CMAI становили 62,1; 64,1 і 62,7 бала відповідно, а середні показники за CGI-S — 4,5; 4,6 і 4,6 бала відповідно.

Первинний кінцевий результат

Середні зміни загальних показників за CMAI від базового рівня до 10-го тижня, визначені за методом найменших квадратів (± стандартна похибка) у групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становили: -11,7 (± 1,20); -15,2 (± 1,05) і -8,0 (± 1,03) бала відповідно.

Для обох груп лікування брекспіпразолом було продемонстровано статистично значуще поліпшення порівняно з групою плацебо: за дози 2 мг/добу середня різниця становила -7,2 (95 % ДІ від -10,0 до -4,3); $p < 0,0001$; за дози 1 мг/добу -3,7 (95 % ДІ від -6,8 до -0,7); $p = 0,0175$. Різниця порівняно з плацебо була більшою для терапії брекспіпразолом у дозі 2 мг/добу (рис. 1).

В обох групах лікування брекспіпразолом, спостерігалося зменшення середніх загальних показників за CMAI: за дози 2 мг/добу — із 4-го тижня ($p < 0,01$)



Примітки: CMAI — опитувальник Когена–Мансфілда для оцінювання ажитації; LS — значення за методом найменших квадратів; фактор 1 — агресивна поведінка (як фізичні, так і вербальні ознаки); фактор 2 — фізичні прояви неагресивної поведінки (надмірна рухова активність); фактор 3 — ажитована поведінка (вербальні ознаки); *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Рисунок 2. Зміна показників за підшкалами CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня

Адаптовано згідно з Y. Nakamura et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: a randomized study. *Alzheimers Dement*. 2024 Nov. Vol. 20, № 11. P. 8002–8011.

і продовжувалося на 6-му ($p < 0,001$), 8-му ($p < 0,0001$) і 10-му тижнях ($p < 0,001$); за дози 1 мг/добу — на 8-му і тривало до 10-го тижня ($p < 0,05$) (рис. 1).

Вторинні кінцеві результати

Під час оцінювання змін показників за підшкалами CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня було отримано подібні результати. Зокрема, спостерігалося поліпшення показників за всіма підшкалами (оцінювання агресивної / неагресивної поведінки з фізичними проявами та ажитованої поведінки з вербальними ознаками) у групах терапії брекспіпразолом (1 і 2 мг/добу) порівняно з групою приймання плацебо ($p < 0,05$ для кожної), за винятком показника щодо неагресивної поведінки з фізичними симптомами в групі терапії брекспіпразолом у дозі 1 мг/добу (поліпшення було статистично незначущим; $p > 0,05$).

Різниця щодо ефективності лікування порівняно з плацебо була більшою для групи терапії брекспіпразолом у дозуванні 2 мг/добу (рис. 2).

Для інших вторинних кінцевих точок ефективності втручань — зміна показників за шкалами CGI-S і CGI-I від початкового рівня до 10-го тижня — отримано подібні результати: поліпшення в групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу порівняно з групою приймання плацебо ($p < 0,01$ і $p < 0,0001$ відповідно); різниця порівняно з прийманням плацебо була більшою для групи застосування брекспіпразолу в дозі 2 мг/добу.

Інші результати

Середні зміни інших показників за методом найменших квадратів (± стандартна похибка) від вихідного рівня до останнього візиту були незначними. Зокрема, для груп лікування брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо зміни показників за ADCS-ADL становили: -0,6 (± 0,52) бала; -0,8 (± 0,46) бала і 0,7 (± 0,44) бала відповідно; зміни показників за MMSE — -0,7 (± 0,34) бала; -0,3 (± 0,30) і 0,0 (± 0,29) відповідно. Клінічно значущих змін не виявлено.

Результати щодо безпеки

Частота побічних ефектів у групах терапії брекспіпразолом (1 і 2 мг/добу) і приймання плацебо становила 76,8 % (86/112); 84,6 % (126/149) і 73,8 % (110/149) відповідно. У групі лікування брекспіпразолом у дозі 1 мг/добу трапилося два випадки побічних явищ із смертельним наслідком, тоді як за дози 2 мг/добу і приймання плацебо летальних випадків не спостерігалося.

Загальна частота летальних випадків серед пацієнтів, які приймали брекспіпразол, становила 0,8 % (2/261). Частота серйозних побічних реакцій у групах терапії брекспіпразолом у дозуваннях 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила: 6,3 % (7/112); 6,0 % (9/149) і 4,7 % (7/149) відповідно; частота тяжких небажаних ефектів: 7,1 % (8/112); 10,1 % (15/149) і 6,7 % (10/149) відповідно; частота побічних ефектів, які призвели до припинення приймання досліджуваного препарату: 12,5 % (14/112); 25,5 % (38/149) і 16,8 % (25/149) відповідно.

Із частотою ≥ 5 % у загальній групі терапії брекспіпразолом спостерігалися такі побічні ефекти, як сонливість, брадикінезія, безсоння, гіперсалівація, ригідність м'язів, порушення ходи, падіння, лихоманка; ускладнення, пов'язані із седацією; контузія та зниження апетиту.

Тяжкість більшості TEAE була легкою або помірною. У двох летальних випадках причинами смерті учасників дослідження стали серцеві захворювання та аспіраційна пневмонія. Як зазначають Y. Nakamura et al., вони не були пов'язані з прийманням брекспіпразолу. Єдиним серйозним побічним явищем, що виникло у двох або більше пацієнтів будь-якої групи терапії брекспіпразолом, була аспіраційна пневмонія (1,8 % [2/112] і 1,3 % [2/149] у групах приймання брекспіпразолу в дозах 1 і 2 мг/добу відповідно); лише один випадок у групі терапії брекспіпразолом (1 мг/добу) дослідники вважали пов'язаним із застосуванням препарату.

Частота побічних ефектів, пов'язаних з екстрапірамідними симптомами у групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила 25,9; 32,2 і 7,4 % відповідно. Середні зміни загальних показників за DIEPSS (± стандартна похибка) від вихідного рівня до останнього візиту становили 1,0 (± 0,22); 1,6 (± 0,19) і 0,0 (± 0,19) бала відповідно. Показники за AIMS та BARS були < 1,0 бала у всіх групах; клінічно значущих змін показників за S-STS не виявлено.

У всіх групах дослідження не спостерігалося клінічно значущих змін і помітних відмінностей щодо даних лабораторних досліджень, життєво важливих показників, маси тіла, індексу маси тіла і показників електрокардіографії в дванадцяти відведеннях.

Частка пацієнтів із визначеним клінічно значущим збільшенням маси тіла на ≥ 7 % у групах терапії брексіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила: 2,9 % (3/104); 6,2 % (9/145) і 2,8 % (4/145), а зниження — 4,8 % (5/104); 4,1 % (6/145) і 2,8 % (4/145) випадків відповідно.

Обговорення

За первинним кінцевим результатом ефективності (зміна загального показника за CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня) терапія брексіпразолом в обох дозах

(1 і 2 мг/добу) сприяла статистично значущому поліпшенню стану порівняно з плацебо, ефект лікування був більшим за вищої дози препарату.

Щодо вторинних результатів ефективності (зміни показників за підшкалами CMAI, зміни показників за CGI-S від початкового рівня до 10-го тижня, і показників за CGI-I на 10-му тижні), спостерігали подібні результати, за винятком того, що поліпшення балів за субшкалою CMAI 2 (фізичні ознаки неагресивної поведінки) у групі застосування брекспіпразолу (1 мг) було статистично незначущим.

Поліпшення показників відбувалося не лише за субшкалами агресивної та ажитованої поведінки з вербальними проявами, але й за субшкалою неагресивної поведінки з фізичними ознаками. Зокрема, поліпшення середніх змін загального показника за CMAI раніше фіксували в разі застосування брекспіпразолу в дозуванні 2 мг/добу (із 4-го тижня; $p < 0,01$), ніж у дозі 1 мг/добу (із 8-го тижня; $p < 0,05$).

Лікування брекспіпразолом в обох дозах є ефективним і в разі збільшення дозування препарату можна очікувати на раніше бажаний результат. Частота побічних ефектів була вищою в групі терапії брекспіпразолом у дозі 2 мг (84,6 %), ніж у дозі 1 мг (76,8 %), і в групі приймання плацебо (73,8 %), а частота таких наслідків, що призводили до припинення досліджуваного лікування, була більшою для групи терапії в дозі 2 мг/добу (25,5 %), ніж у дозі 1 мг/добу (12,5 %) і групі приймання плацебо (16,8 %). Більшість побічних реакцій мали легкий або середній ступінь тяжкості, обидві дози брекспіпразолу учасники дослідження переносили добре.

У подібному попередньому дослідженні за участю пацієнтів із деменцією, спричиненою ХА, і ознаками ажитації, для загальної групи терапії брекспіпразолом (у фіксованих дозах 2 або 3 мг/добу) було продемонстровано статистично значуще поліпшення порівняно з групою приймання плацебо щодо первинного кінцевого результату ефективності (зміна загального показника за CMAI від вихідного рівня до 12-го тижня).

Частота побічних ефектів у загальній групі застосування брекспіпразолу та плацебо становила 40,7 і 31,0 % відповідно, а частота небажаних явищ, що призводили до припинення досліджуваного лікування, — 5,3 і 4,3 % відповідно (Lee et al., 2023).

Примітно, що в попередньому дослідженні ≥ 90 % пацієнтів були представниками білої раси, їхній середній вік становив 73–75 років, а середня маса тіла — 70–71 кг, тоді як у дослідженні Y. Nakamura et al. усі пацієнти були азіатами, мали вищий середній вік (~ 80 років) та нижчу середню масу тіла (~ 48 кг).

Вища частота побічних ефектів як у групах терапії брекспіпразолом, так і в групі приймання плацебо в другому дослідженні, на думку авторів, може бути пов'язана з відмінностями саме в цих характеристиках пацієнтів.

У попередньому дослідженні з використанням фіксованих доз брекспіпразолу (1 або 2 мг/добу) статистично значуще поліпшення зміни загального показника за CMAI від вихідного рівня до 12-го тижня виявлено лише для групи осіб, які приймали вищу дозу препарату (Grossberg et al., 2020).

Тоді як у дослідженні Y. Nakamura et al. було продемонстровано статистично значуще поліпшення цього показника в обох групах терапії брекспіпразолом (у дозах 1 і 2 мг/добу). Щодо безпеки застосування атипових антипсихотичних препаратів, то для цієї популяції пацієнтів досліджували ризик смерті, екстрапірамідних симптомів, збільшення ваги та розвитку метаболічного синдрому (Burghardt et al., 2018; Yunusa et al., 2019).

Дві смерті, зафіксовані під час дослідження Y. Nakamura et al., дослідники вважали не пов'язаними з терапією брекспіпразолом; не виявлено також клінічно значущих змін суїцидальності, оціненої за S-STS.

Терапія брекспіпразолом асоціювалася з вищою частотою екстрапірамідних симптомів, ніж приймання плацебо. Однак, за показниками за шкалами DIEPSS, AIMS і BARS, вплив препарату був незначущим або взагалі не спостерігався. Не виявлено також значущих змін маси тіла та індексу маси тіла.

Побічні ефекти, пов'язані з порушенням мозкового кровообігу, сонливість / седація, падіння / переломи / травми та нетримання сечі / інфекції сечовивідних шляхів є відомими побічними ефектами за терапії атиповими антипсихотичними засобами (Yunusa et al., 2019).

Зокрема, у дослідженні Y. Nakamura et al. сонливість та ускладнення, пов'язані із седацією, спостерігали із частотою ≥ 5 % і в ≥ 2 рази частіше в обох групах застосування брекспіпразолу (1 і 2 мг/добу), ніж плацебо: сонливість із частотою 8,0; 16,1 і 2,0 %; ускладнення, пов'язані із седацією — 2,7; 7,4 і 1,3 % відповідно. Проте частота інших побічних ефектів не була вищою за використання брекспіпразолу, ніж плацебо.

Ризик смерті впродовж проведення дослідження, як зазначають автори, не збільшувався; така тенденція також спостерігалася в межах проведеного масштабного проспективного когортного випробування H. Arai et al. (2016). У цьому дослідженні частка учасників, які були пацієнтами лікувальних або геріатричних закладів, становила близько 30 %.

Висновки

Результати представленого дослідження підтвердили, що лікування брекспіпразолом (1 і 2 мг/добу) протягом 10 тижнів сприяє статистично значущому поліпшенню загального показника за CMAI порівняно з прийманням плацебо. На тлі терапії брекспіпразолом було зафіксовано поліпшення вторинних кінцевих результатів. Загалом лікування вказаним препаратом в обох дозах добре переносилося. Схема лікування брекспіпразолом у початковій дозі 0,5 мг/добу з подальшим її збільшенням до 1 або 2 мг/добу дає змогу ефективно і безпечно зменшити виразність ознак ажитації у пацієнтів із деменцією, спричиненою ХА.

Як зазначають Y. Nakamura et al., можливість контролювати тяжкість і частоту ажитації за допомогою брекспіпразолу в амбулаторних умовах запобігає ранній госпіталізації таких пацієнтів.

Підготувала ***Наталія Купко***

Розширення можливостей ваших пацієнтів з Рексалті[1,2]

- Рексалті - новий атиповий антипсихотичний засіб, частковий агоніст D_2 рецепторів[3]
- Ефективність при гострій та підтримуючій терапії шизофренії у дорослих[3]
- Добра переносимість: низька частота седативних або активуючих побічних ефектів[1-3]

Рексалті
брекспіпразол
таблетки

1. Correll et al. Schizophr Res. 2016. 2. Fleischhacker et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2017.
3. Рексалті, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, 2022.

Коротка інформація про лікарський засіб*

Торгова назва: Рексалті. Реєстраційне посвідчення № UA/19347/01/01, UA/19347/01/02, UA/19347/01/03, UA/19347/01/04, UA/19347/01/05, UA/19347/01/06 (Наказ МОЗ України 03.05.2022 № 725). Діюча речовина: brexpiprazole. 1 таблетка містить брекспіпразолу 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг або 4,0 мг. Психолептичні засоби. Код АТХ N05A X16. Брекспіпразол є атиповим антипсихотичним засобом, фармакологія опосередковується модулюючою активністю в серотоніновій та допаміновій системах, що поєднує часткову агоністичну активність до серотонінергічних 5-HT1A та допамінергічних D2 рецепторів з антагоністичною активністю до серотонінергічних 5-HT2A рецепторів із подібною високою афінністю до всіх цих рецепторів. Демонструє антагоністичну активність щодо норадренергічних α1B/2C рецепторів. **Показання.** Лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Спадкові проблеми непереносимості галактози, тотальний дефіцит лактази або мальабсорбція глюкози-галактози. Дитячий вік до 18 років. Брекспіпразол переважно метаболізується CYP3A4 та CYP2D6. Дані щодо застосування брексіпразолу вагітним відсутні або обмежені. **Спосіб застосування та дози.** Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова доза становить 1 мг один раз на добу у дні з 1 по 4, діапазон цільової дози становить 2-4 мг один раз на добу. Титрувати до 2 мг 1 раз на добу у дні з 5 по 7 і надалі до 4 мг у день 8. Максимальна рекомендована добова доза становить 4 мг. Безпека та ефективність застосування брексіпразолу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. **Передозування.** Промивання шлунка та застосування еметиків може бути доцільним відразу після передозування. У разі передозування слід оцінити електрокардіограму та при подовженні інтервалу QT призначити кардіомоніторинг. **Побічні реакції.** Дуже часті: Підвищення рівня пролактину крові. Часті: Висипання; Збільшення маси тіла; Акатизія, запаморочення, тремор, седація; Діарея, нудота, біль у верхній ділянці живота; Біль у спині, біль у кінцівці; Підвищення рівня креатинфосфокінази крові. Нечасті: Ангіоневротичний набряк, кропив'янка, набряк обличчя; Спроба суїциду, суїцидальне мислення; Паркінсонізм; Венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен), ортостатична гіпотензія; Кашель; Карієс зубів, метеоризм; Міалгія; Підвищення артеріального тиску, підвищення рівня тригліцеридів крові, підвищення рівнів печінкових ферментів. Частота невідома: Патологічна схильність до азартних ігор, імпульсивна поведінка, неконтрольований потяг до вживання їжі, компульсивні покупки, компульсивна сексуальна поведінка; Судоми, злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС); Подовження інтервалу QT на ЕКГ; Рабдоміоліз; Синдром відміни препарату у новонароджених. **Термін придатності.** 3 роки. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг або 4 мг у блістерах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Данія. Елаяфарм, Франція. Дата перегляду 03.05.2022.

*Докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Лундбек Експорт А/С
вул. Хрещатик, 19А, Київ 01001
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua

UA-REXU-0008

www.neuronews.com.ua

Постінсультні нейропсихіатричні ускладнення: типи, патогенез і терапевтичні втручання

Інсульт є однією з основних причин інвалідизації та смерті в усьому світі. Часто після інсульту виникають несприятливі наслідки, що супроводжуються вторинними ускладненнями (порушення когнітивної функції та деменція, больовий синдром, тривожні розлади, депресія, надмірна втомлюваність, апатія й епілепсія), що підвищують ризик рецидиву й летальних випадків. До вашої уваги представлено огляд статті J. Zhou et al. «Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention» у виданні *Aging and Disease* (2023; 14 (6): 2127–2152), у якому проаналізовано сучасні докази постінсультних ускладнень, а також наведено уточнення щодо їх визначення, чинників ризику, рівня поширеності, потенційних механізмів і терапевтичних втручань.

У значної частки пацієнтів, які перенесли інсульт, спостерігаються обмеження фізичних можливостей та нейропсихічні розлади. З останніми пов'язані численні чинники ризику, як-от вік, стать, спосіб життя, тип інсульту й локалізація ураження, супутні захворювання та фармакотерапія. У нещодавніх дослідженнях було виявлено низку критичних механізмів, що є вельми складними і лежать в основі нейропсихічних ускладнень після інсульту (НУПІ) (Fornaro et al., 2017).

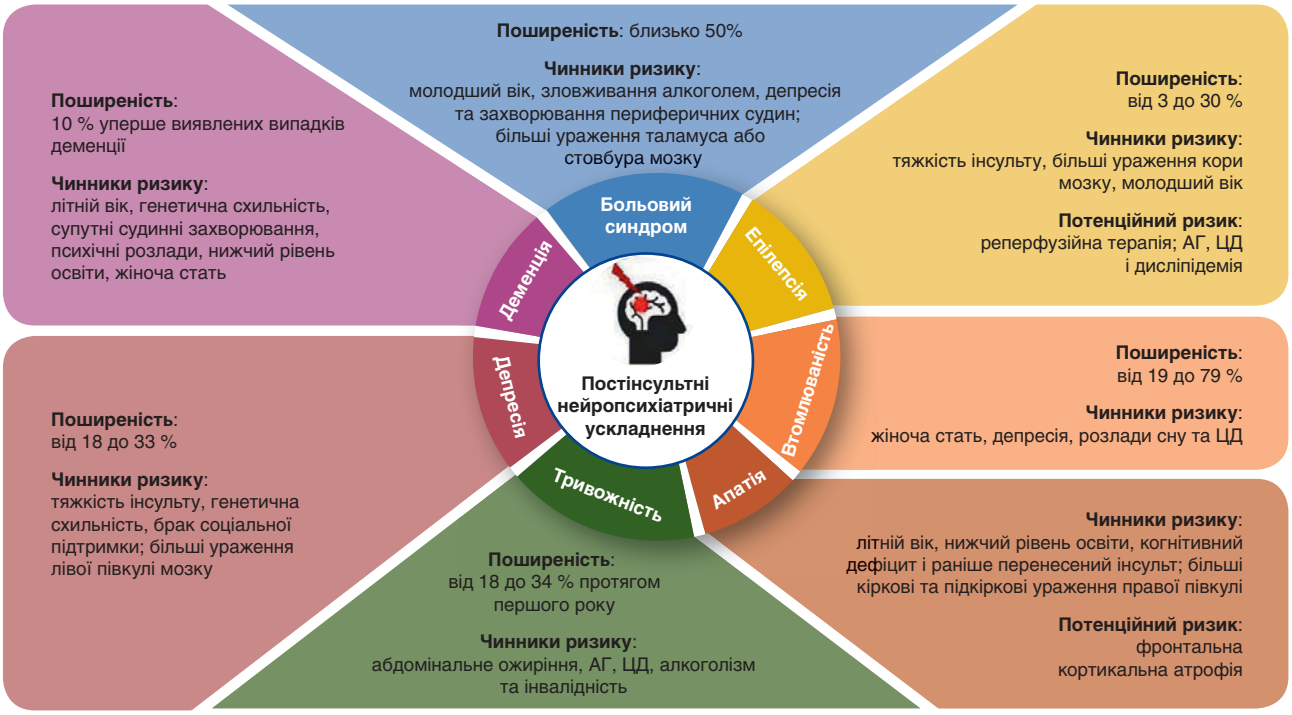
Серед них нейрозапалення, дизрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, холінергічна та мітохондріальна дисфункції, зниження рівня серотоніну (5-гідрокситриптаміну — 5-НТ) та опосередкована глутаматом ексайтотоксичність (Chamorro et al., 2016).

Хоча глутамінергічна, холінергічна та серотонінергічна дисфункції були запропоновані як ключові детермінанти НУПІ, автори зазначають, що НУПІ, подібно до інших психічних розладів, є наслідком функціональних порушень нейрометаболізму головного мозку. Дофамін як найкраще досліджений нейромедіатор, що бере участь у регулюванні емоційного стану й настрою, відіграє певну роль у коморбідності серцево-судинних захворювань із розладами настрою, тож роль дофаміну в розвитку НУПІ, безперечно, заслуговує на подальше вивчення (Tomasetti et al., 2017).

Профілактика та лікування пацієнтів із постінсультними вторинними симптомами залишаються складними завданнями, що частково пояснюється численними факторами ризику, різними типами та характеристиками інсульту (O'Sullivan et al., 2022; Gu et al., 2022).

Належна обізнаність та обговорення можливих вторинних гострих і довгострокових НУПІ допомагає лікарям здійснювати відповідну профілактику й терапію у межах як невідкладної допомоги, так і реабілітації пацієнтів (Esenwa and Gutierrez, 2015).

Крім того, розроблені натепер фармацевтичні стратегії, як-от застосування протизапальних ліків, інгібіторів ацетилхолінестерази (АХЕ) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), а також різноманітні методи реабілітації допомагають пацієнтам відновитися як фізично, так і психічно. Однак необхідні подальші дослідження для винайдення та оцінювання ефективних методів лікування пацієнтів із НУПІ.



Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет.

Рисунок 1. Поширеність, чинники ризику та потенційний ризик різних нейропсихічних ускладнень після інсульту

Адаптовано згідно з J. Zhou et al. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging and Disease*. 2023. Vol. 14, № 6. P. 2127–2152.

Класифікація та клінічні особливості нейропсихічних ускладнень після інсульту

НУПІ розподіляють на неврологічні захворювання, як-от больовий синдром, епілепсія і деменція, психічні розлади, як-от депресія, тривожні розлади, апатія та підвищена втомлюваність. J. Zhou et al. (2023) розглянули поширеність, особливості розвитку, чинники ризику та прогресування різних НУПІ (рис. 1).

Неврологічні захворювання

Постінсультні порушення когнітивної функції та деменція. Довгострокові функціональні порушення виникають у більшості осіб, які перенесли інсульт, що призводить до хронічної інвалідності. Когнітивні розлади та деменція після інсульту (КРДПІ) є досить поширеними. Деменція визначається як помірне або тяжке когнітивне порушення, що виникає протягом трьох місяців після інсульту. Когнітивна дисфункція часто являє собою предиктор або наслідок інсульту (Gottesman and Hillis, 2010). Близько 50 % пацієнтів, які перенесли інсульт, мають когнітивні порушення різного ступеня (Sibolt et al., 2021).

При цьому частота деменції, уперше виявленої після первинного інсульту, становить 10 %, і в понад третини пацієнтів вона виникає після повторного нападу (Pendlebury and Rothwell, 2009).

У жінок ризик постінсультної деменції вищий, ніж у чоловіків, особливо в ранньому періоді після епізоду інсульту. Також є припущення, що вплив гострого інсульту на когнітивні функції не пов'язаний із расовими відмінностями серед літніх осіб. До чинників ризику КРДПІ належать: старший вік; генетична схильність; низький рівень освіти; соціально-економічні диспропорції; супутні серцево-судинні захворювання; психічні розлади. Похилий вік є провідним чинником ризику КРДПІ, що узгоджується з високою захворюваністю на деменцію, пов'язану з інсультом, серед літніх осіб (Allan et al., 2011). Зокрема, пацієнти похилого віку, які мають будь-яку супутню патологію із судинними чинниками ризику, як-от цукровий діабет (ЦД) і фібриляція передсердь, мають вищий ризик розвитку КРДПІ.

Артеріальна гіпертензія (АГ), високий рівень холестерину, куріння та вживання алкоголю, які значною мірою призводять до розвитку інсульту, не чинять прямого впливу на підвищення ризику КРДПІ, однак терапевтичні втручання, спрямовані на контроль цих чинників, запобігають повторному інсульту (Dros and Klimkowicz-Mrowiec, 2021). Тривале підвищення обізнаності населення щодо перенесеного інсульту асоційоване з нижчою частотою КРДПІ, що забезпечує довгострокове виживання таких пацієнтів (Pendlebury and Rothwell, 2009; Levine et al., 2021).

Нині широко визнано, що КРДПІ корелюють із психічними розладами. За даними дослідження, епізод делірію у гострій фазі інсульту асоційований із суттєвішими когнітивними порушеннями, а КРДПІ часто співіснує із розладами настрою та апатією (Dros et al., 2020).

Деменція тісно пов'язана з погіршенням пам'яті. Так, дані дослідження підтвердили, що особи, які перенесли інсульт, зазнали швидшого погіршення пам'яті порівняно з популяцією без інсульту (Wang et al., 2012).

Хоча КРДПІ є досить поширеними, часто вони лишаються поза увагою клініцистів, коли перетинаються з іншими подібними симптомами. Критично важливо виконувати спеціальне оцінювання КРДПІ під час подальшого спостереження таких пацієнтів, щоб зменшити ймовірність госпіталізації та подовжити виживання (Sibolt et al., 2021).

Постінсультний біль центрального походження. Практично на всіх стадіях інсульту невід'ємною складовою є біль. На постінсультний больовий синдром (ПІБС) страждають до 50 % пацієнтів, які перенесли інсульт (Harrison and Field, 2015). Зазвичай ведення осіб після інсульту зосереджене на зниженні ризику рецидиву та відновленні моторних і неврологічних функцій, а також на лікуванні афазії, деменції або синдрому неглекту (однобічного просторового ігнорування), що є прямим наслідком недостатньої діагностики та лікування ПІБС. Поширеність і щорічну захворюваність на ПІБС важко точно визначити, враховуючи різні типи, інтенсивність, постінсультні фази та періоди спостереження за пацієнтами. Дані деяких досліджень демонструють, що майже половина хворих мають біль різного ступеня і типу в різні постінсультні періоди, причому найбільша частота постінсультного болю центрального походження (ЦПІБ) припадає на підгостру фазу після інсульту (Choi et al., 2021; Atalan et al., 2021). Умовно ПІБС поділяють на ЦПІБ, регіональні больові синдроми, біль у суглобах, больовий синдром, пов'язаний зі спазмом м'язів паретичних кінцівок, головний (ГБ) і м'язово-скелетний біль (найчастіше — геміплегічний біль у плечі), які негативно позначаються на щоденних функціональних можливостях осіб, які перенесли інсульт (Delpont et al., 2018). Серед цих типів ЦПІБ є найпоширенішим і нестерпнішим. Це динамічний стан, що проявляється постійними або періодичними симптомами нейропатичного болю, які супроводжуються сенсорною гіпочутливістю, такою як температурна дизестезія (Klit et al., 2011). Оскільки біль, зумовлений ішемічним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), буває важко чітко охарактеризувати або класифікувати, пацієнти можуть описувати больові відчуття, які мають невизначену локалізацію або змінюються із часом. За результатами низки досліджень, ГБ виникає переважно у гострій стадії після ішемічного інсульту; первинний ГБ подвоює ризик ішемічного інсульту (Paolucci et al., 2016). Хоча геміплегічний біль у плечі зазвичай є відстроченим ускладненням, що виникає через 2–3 місяці після інсульту, часто є незначним у гострій фазі, а потім помітно посилюється у підгострій фазі (Huang et al., 2017). Літній вік і жіноча стать є загальновизнаними демографічними характеристиками, асоційованими з будь-яким больовим синдромом після інсульту (Harrison and Field, 2015). Молодші пацієнти мають вищий ризик розвитку ЦПІБ (Pollak et al., 2017). Незалежними чинниками ризику посилення ПІБС у пацієнтів до перенесеного інсульту є: зловживання алкоголем; приймання статинів; депресія; захворювання периферичних судин (Plecash et al., 2019).

Клінічно ПІБС супроводжується підвищенням тонусу м'язів, порушенням чутливості та паралічем верхніх кінцівок. Локалізація та механізм розвитку інсульту також відіграють важливу роль в ініціації та появі ПІБС (Delpont et al., 2018). Відповідно, біль може призвести до виникнення низки супутніх проявів, як-от депресія, підвищена втомлюваність, порушення сну, а у тяжких випадках — навіть до суїцидальних намірів (Naess et al., 2012; Ma et al., 2021). Для поліпшення віддалених результатів і якості життя пацієнтів, які перенесли інсульт, активне вивчення клініцистами спонтанних скарг хворих щодо больових відчуттів сприятиме ранньому виявленню ПІБС та запровадженню своєчасної терапії.

Постінсультна епілепсія. Інсульт є основною причиною епілепсії серед осіб похилого віку: на нього припадає майже половина всіх випадків епілепсії. Постінсультна епілепсія (ПІЕ) тісно пов'язана з підвищенням захворюваності та смертності серед таких пацієнтів (Lin et al., 2021). За визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), ранні (гострі) симптоматичні епілептичні напади — це ті, що виникають протягом семи днів після інсульту, тоді як пізні (віддалені) — через сім днів після епізоду (Fisher et al., 2014). Зазвичай лише пізні епілептичні напади вважаються ПІЕ, оскільки, на відміну від ранніх, пов'язані з високою частотою рецидивів (приблизно 70 %), що є важливою основою для діагностики ПІЕ (Pitkanen et al., 2016).

Частота захворюваності на ПІЕ коливається від 3 до 30 %, без істотної різниці серед чоловіків і жінок (Lekoubou et al., 2020). Пацієнти більшою мірою схильні до розвитку епілепсії після перенесення геморагічного інсульту, ніж ішемічного: із частотою приблизно 10 і 6 % відповідно (Zou et al., 2015). Загальновизнаними чинниками ризику ПІЕ є: тяжкість інсульту; ступінь і великий об'єм неврологічного ураження (особливо кори головного мозку); крововилив; молодший вік (Brondani et al., 2019).

Ішемічний інсульт трапляється в значної частки осіб молодшого віку, які мають більшу схильність до епілептогенезу та віддалених несприятливих функціональних наслідків (Billinghurst et al., 2017). Зв'язок між реперфузійною терапією та ризиком постінсультних епілептичних нападів є суперечливим. У більш ранньому дослідженні було продемонстровано, що судомні напади можуть бути маркером успішної реперфузії (Rodan et al., 2006). Недостатньо доказів на підтвердження того, що реперфузійна терапія за допомогою внутрішньовенного тромболізису рекомбінантним активатором плазміногену тканинного типу або механічної тромбектомії безпосередньо підвищує ризик епілептичних нападів, хоча ймовірність їх розвитку може збільшитися на тлі геморагічної трансформації (Thevathasan et al., 2018).

Комбіноване лікування із застосуванням цих стратегій не підвищувало додатково ризик виникнення епілептичних нападів. Вплив реперфузійної терапії на розвиток ПІЕ потребує подальшого вивчення. Остаточно не встановлено, чи впливають безпосередньо на розвиток ПІЕ захворювання, пов'язані з інсультом, такі як АГ, ЦД і дисліпідемія. Депресія та деменція асоційовані з ПІЕ, а пацієнти із депресією або порушенням когнітивних функцій, які перенесли інсульт, мають підвищений ризик виникнення ПІЕ (Pitkanen et al., 2016; Tsirka et al., 1995).

Психічні розлади

Через частий руйнівний вплив інсульту на фізичні можливості пацієнтів лікарі можуть не надавати належної уваги впливу інсульту на психічне здоров'я. Це може призвести до розвитку та стабілізації психічних порушень, а також затримання діагностування й лікування.

Постінсультна депресія. Депресія є найпоширенішим психічним розладом після інсульту із частотою від 18 до 33 %. Пацієнти, які страждають на постінсультну депресію (ПІД), більш схильні до розвитку когнітивних

порушень, суїцидальних намірів і тривалої втрати працездатності, що зрештою призводить до зниження якості життя та підвищення рівня смертності. Крім того, було встановлено, що захворюваність на ПІД є більшою протягом першого року після епізоду інсульту та становить приблизно 33 %, зменшуючись через рік до 25 % (Medeiros et al., 2020; Guo et al., 2022). На сьогодні отримано чимало результатів досліджень, присвячених оцінюванню чинників ризику ПІД, які допомагають клініцистам виявляти симптоми ПІД та запобігати їх розвитку. Жінки більш схильні до депресії після інсульту, але рідше отримують відповідне лікування, ніж чоловіки (Ayerbe et al., 2011). Однак питання, чи залежить частота ПІД від статі, досі залишається доволі суперечливим (De Ryck et al., 2014).

Тяжкість інсульту, зокрема з різними типами ураження, об'ємом, локалізацією та латеральністю, вважається найбільш надійним чинником, що корелює із ПІД (Zhang, Liao, 2020). Пацієнти із великим об'ємом інфаркту, ураженням лівої півкулі та передньої / лобової частки й базальних ганглій мозку мають вищий ризик розвитку ПІД (Medeiros et al., 2020). Між геморагічним та ішемічним інсультом немає різниці щодо частоти й механізмів розвитку ПІД. Як індивідуальний, так і сімейний анамнез психічних захворювань, а також відсутність соціальної підтримки під час інсульту можуть підвищити ймовірність виникнення ПІД (Shi et al., 2017).

Постінсультна апатія. Пацієнти з депресією, які перенесли інсульт, часто страждають на апатію — поширений нейропсихіатричний симптом, що спостерігається приблизно в третини осіб з інсультом. Апатія являє собою зменшення цілеспрямованої активності у когнітивній, поведінковій, емоційній або соціальній сферах життя пацієнта через зниження мотивації (Tay et al., 2020). Часто в клінічній практиці постінсультну апатію (ПІА) помилково діагностують як депресію. Незважаючи на деякі спільні симптоматичні прояви, ПІА і депресія вирізняються за поширеністю, патогенезом, супутніми захворюваннями та наслідками. Емоційний дистрес є ключовим чинником для розрізнення апатії та депресії: у пацієнтів із ПІД зазвичай відзначаються песимізм і відчуття безнадійності, тоді як на тлі ПІА — байдужість та пасивна поведінка. Крім того, за результатами нейровізуалізації, при ПІА здебільшого уражається підкіркова зона правої півкулі, тоді як ПІД пов'язана з ушкодженням передньої частини лівої півкулі мозку (Douven et al., 2020). В осіб з апатією виявлено суттєве зменшення щільності білої речовини мозку (Saleh et al., 2021). Для клініцистів та осіб, які доглядають таких хворих, надзвичайно важливо відрізняти ПІА від депресії, щоб пацієнти могли отримати відповідне лікування. За винятком добре відомих чинників ризику, як-от літній вік, низький рівень освіти та когнітивний дефіцит, ПІА не залежить від тяжкості поточного чи попереднього епізоду інсульту. Саме апатія, а не депресія, може бути продромальним симптомом деменції при інсульті, що є допоміжним чинником у розпізнаванні пацієнтів із ризиком легких когнітивних порушень (Tay et al., 2020). ПІА пов'язана з іншими несприятливими наслідками інсульту, як-от функціональні порушення, делірій та підвищена втомлюваність, а особливо — труднощі з концентрацією уваги та знижена швидкість обробки інформації (Kos et al., 2016).

Постінсультна тривожність. Наслідком порушеної моторної функції є постінсультна тривожність (ПІТ) — поширений психічний розлад, який негативно впливає на реабілітацію і якість життя пацієнтів. За даними попередніх досліджень, ПІТ розвивається у 18–34 % осіб протягом першого року після інсульту, при цьому стан лишається стабільним упродовж п'яти років після цього епізоду (Chun et al., 2018; Yao et al., 2021). ПІТ є серйозною психологічною та фізіологічною проблемою, якій нині приділяють замало уваги порівняно з іншими постінсультними ускладненнями.

Зазвичай ПІТ проявляється як надмірна стурбованість особистим прогнозом, зокрема з рецидивом інсульту, поверненням до роботи, падіннями та здатністю зберігати незалежність, що нерідко вважається нормальною реакцією на інсульт і ускладнює діагностику ПІТ (Wang et al., 2021). Так, за наявними нині даними, пацієнти, які перенесли геморагічний інсульт, мали вищий ризик розвитку ПІТ, при цьому мозковий крововилив був основним предиктором тривожності в перший рік після нападу. Однак зв'язку між локалізацією або стороною ураження та ПІТ не простежувалося (Ojagbemi et al., 2020).

Клініцистам слід приділяти пильну увагу проявам тривожності в осіб із геморагічним інсультом. Подібно до ПІД, дані стосовно кореляції між статтю та ПІТ є суперечливими. У деяких дослідженнях було виявлено, що ймовірність розвитку ПІТ після інсульту була вищою для жінок. Можливо, це пов'язано з тим, що жінки більш уразливі до соціального тиску та інших психологічних чинників. Своєю чергою інші дослідники вважають, що чоловіки частіше страждають на ПІТ, ніж жінки (Chun et al., 2018; Yao et al., 2021). ПІТ зазвичай співіснує з іншими загрозливими станами, такими як когнітивні порушення, депресія та безсоння, формуючи хронічний взаємозв'язок з інсультом. ПІТ може посилювати депресію та когнітивну дисфункцію, а також погіршувати прогноз хворих, що, ймовірно, пояснюється зниженням соціальної активності та підвищенням функціональної залежності в повсякденній діяльності (Raju et al., 2010). Результати багатьох досліджень демонструють, що вік не є чинником ризику розвитку ПІТ (Wang et al., 2021). Доступні докази, що абдомінальне ожиріння незалежно пов'язане з ПІТ, але не з ПІД (DeJesus et al., 2016). Крім того, було виявлено, що ЦД, АГ, вживання алкоголю та інвалідність збільшують імовірність ПІТ, а вищий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові асоційований зі зниженням ризику ПІТ (Wang et al., 2021).

Дефіцит вітаміну D і рівні маркерів оксидативного стресу (малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, каталази), оцінювані під час госпіталізації з приводу інсульту, можуть бути предикторами ПІТ через місяць після нападу. У сукупності зазначені кореляції можуть слугувати орієнтиром при виявленні й діагностуванні ПІТ.

Постінсультна втомлюваність. Утомлюваність є одним із найпоширеніших і найстійкіших наслідків після інсульту. З огляду на значну неоднорідність доступних досліджень, поширеність постінсультної втомлюваності (ПІВ) оцінюється приблизно в 19–79 % (Zhang et al., 2021; Vitturi et al., 2021). Донедавна ПІВ лишалася поза увагою клініцистів, оскільки її важко оцінювати. ПІВ притаманне раннє

виснаженням і суб'єктивна нестача енергії, що спричиняє значне зниження фізичної активності, когнітивні порушення та емоційний дистрес; стан такого пацієнта зазвичай не поліпшується за оптимізації режиму відпочинку (Acciarresi et al., 2014).

Крім того, ПІВ чинить негативний вплив на функціональні результати пацієнтів, що призводить до: погіршення якості життя; небажання брати участь у житті суспільства; зменшення ймовірності повернення до роботи; підвищення рівня смертності (Gurkova et al., 2023).

ПІВ не лише спричиняє розвиток депресії та безсоння, але й викликає саркопенію (Su et al., 2021). До чинників ризику розвитку ПІВ належать вік, стать, депресія, локалізація вогнища інсульту, порушення сну та ЦД (Pedersen et al., 2022). Хронічна ПІВ може призвести до розвитку супутніх захворювань, як-от депресія (Wei et al., 2016). За більш ранніми даними, депресія і тривожні розлади можуть прискорити виникнення стану втомлюваності протягом пів року після інсульту, а іноді вони є наслідком втомлюваності, а не чинниками, що ведуть до розвитку згаданого захворювання (Raju et al., 2010; Gurkova et al., 2023).

Хоча вік є найбільш вивченим чинником, дані щодо зв'язку із ПІВ є суперечливими. Більшість доказів свідчить, що особи похилого віку частіше страждають на ПІВ (Barbour, Mead, 2012). У молодших пацієнтів, які перенесли інсульт, відзначалася вища частота ПІВ (Parks et al., 2012; Snaphaan et al., 2011). Жінки мають підвищену сприйнятливість до ПІВ (Zhang et al., 2021; Pedersen et al., 2022). Натепер дані досліджень про те, чи пов'язана локалізація вогнища інсульту із ПІВ, є непереконливими, хоча ураження базальних гангліїв, стовбура мозку або таламуса частіше спостерігали в пацієнтів із ПІВ (Wei et al., 2016; Tang et al., 2010). Більша частка пацієнтів із повторним інсультом має ПІВ порівняно з тими, хто переніс перший епізод (Glader et al., 2002). Через серйозний тягар ПІВ та її негативний вплив на виживання таких осіб, краще розуміння її етіології та патогенезу є важливим для розробки нових стратегій профілактики й лікування.

Механізми, що лежать в основі постінсультних ускладнень

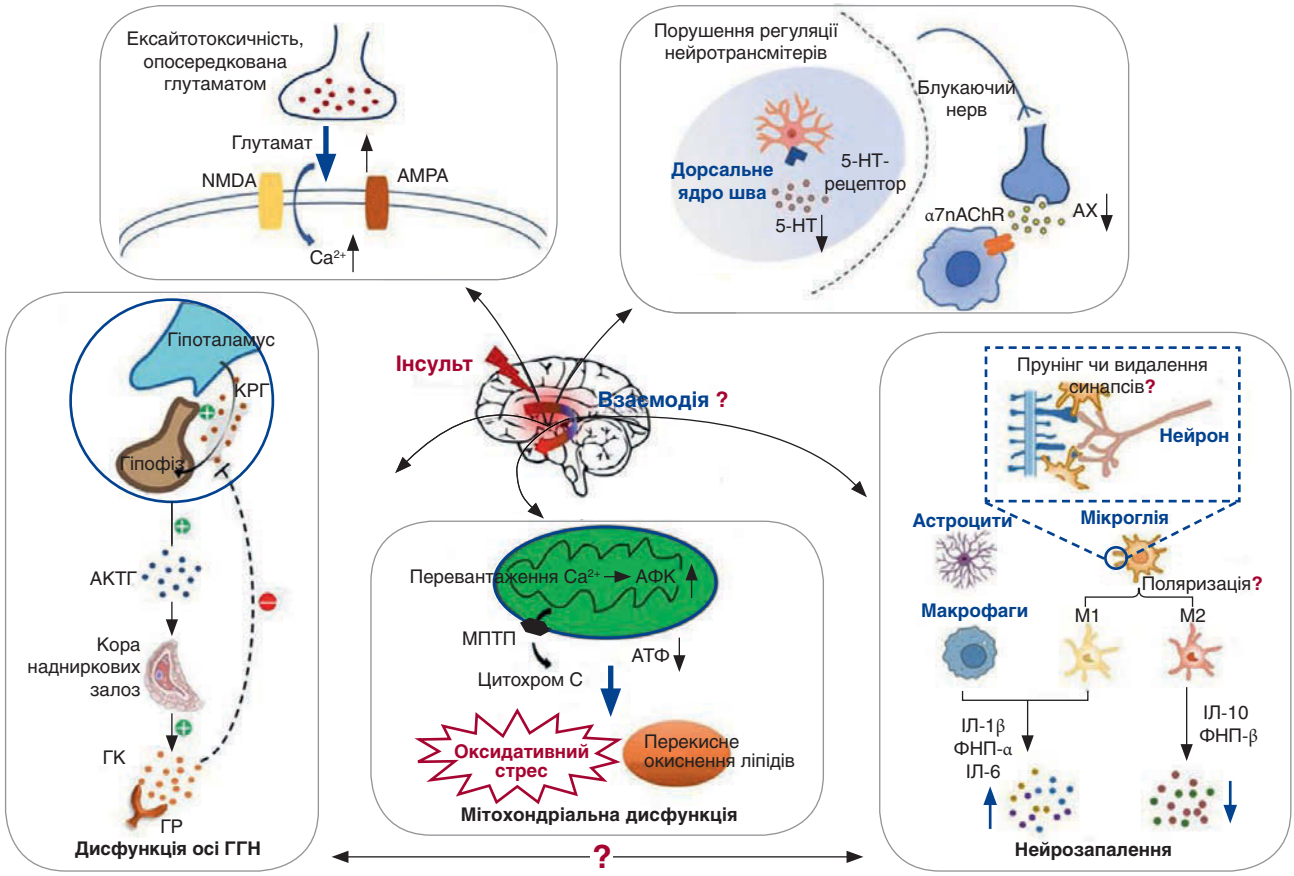
Попри різноманітність симптомів НУПІ, їм притаманні певні спільні механізми розвитку. Це нейрозапалення, дизрегуляція ГГН-осі, холінергічна й мітохондріальна дисфункції, зниження рівня 5-НТ та опосередкована глутаматом ексайтотоксичність. У гострій фазі інсульт як стресор ініціює активацію ГГН-системи і одночасно стимулює секрецію імунними клітинами прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлини α, інтерлейкін (ІЛ)-1 та ІЛ-6. Спалах системного запалення після інсульту послаблює гальмівну зворотну дію глюкокортикоїдів на гіпоталамус і таким чином подовжує активацію осі ГГН. Каскадні патологічні реакції на тлі інсульту чинять вплив на різні нейротрансмітерні шляхи, призводячи до зниження рівня 5-НТ і холінергічної дисфункції.

Інсульт спричиняє порушення вивільнення та зворотного захоплення глутамату, а також перевантаження внутрішньоклітинним Ca2+, що зумовлює швидке підвищення рівня глутамату в спинномозковій рідині. Активація глутаматних рецепторів, чутливих до N-метил-D-аспартату (NMDA) й α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) додатково викликає токсичність глутамату. Надлишок активних форм кисню (АФК) і накопичення Ca2+ спричиняє мітохондріальну дисфункцію, що призводить до оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів. Далі відбувається відкривання мітохондріальних пор транзієнтної проникності (MPTP), після чого цитохром С вивільняється із мітохондрій у цитоплазму. Ці порушення призводять до розвитку НУПІ, наприклад, когнітивних порушень, больового синдрому, епілепсії, депресії, апатії та тривоги. Однак, які саме ділянки мозку відповідають за серотонінергічну та холінергічну дисфункцію, усе ще залишається не до кінця зрозумілим. Довгий час вважалося, що опосередковане мікроглією нейрозапалення відіграє важливу роль у розвитку інсульту, але зміни мікроглії (як-от поляризація, прунінг [«обрізання»] і видалення синапсів) не спостерігалися в динаміці *in vivo* в контексті НУПІ. Взаємодія цих патологічних явищ потребує подальшого вивчення (рис. 2).

Нейрозапалення

Збільшення рівня маркерів запалення може бути предиктором таких ускладнень, як КРДПІ, ПІД або ПІБС (Kim et al., 2022). Результати клінічних та експериментальних досліджень на тваринних моделях продемонстрували, що оксидативний стрес, спричинений запальною реакцією, призводить до загибелі нейронів і розвитку епілептичних нападів (Pitkanen et al., 2011). Пацієнти з ПІД мають вищі концентрації прозапальних цитокінів у крові, зокрема з ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та іншими білками, як-от С-реактивний білок під час гострої фази (Levada and Troyan, 2018). Довгострокове нейрозапалення здатне спричиняти значне пошкодження сірої та білої речовин, що призводить до тривалих сенсомоторних та когнітивних порушень (Liu et al., 2016). Біль може бути зумовлений нейрозапаленням через сенсибілізацію на периферії або у ЦНС. Запалення та імунна відповідь є дуже важливими чинниками, які слід брати до уваги під час реабілітації пацієнтів із НУПІ (Shi et al., 2019).

Як основні імунокомпетентні клітини до нейрозапальних процесів залучені мікроглія (яка становить 10–15 % усіх клітин мозку) та астроцити (найбільші за розміром зірчасті клітини глії, що виконують трофічну, опорну, бар'єрну (розмежувальну), транспортну, регуляторну функції). Аномальна нейропластичність може спостерігатися на тлі таких НУПІ, як депресія та тривожні розлади, нейропатичний біль і когнітивні порушення (Wardlaw et al., 2019; Juruena et al., 2020). Мікроглія регулює нейропластичність різними способами. Після ішемічного інсульту мікроглія активується протягом декількох хвилин і швидко реагує на сигнали ураження мозку, вивільняючи прозапальні цитокіни. Вивільнені прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1β і ФНП-α, можуть бути причиною гіперзбудливості в нейронних мережах, що лежать в основі ПІЕ (Wang et al., 2020). Своєю чергою, активація мікроглії пригнічує нейрогенез у гіпокампі, — це спричиняє погіршення когнітивної дисфункції в пацієнтів після інсульту (Zhao et al., 2017). Однак наявні дані щодо сприятливого впливу мікроглії на НУПІ є доволі суперечливими. Активована



Примітки: α7nAChR – нікотинові рецептори, що містять субодиницю α7; КРГ – кортикотропін-рилізинг-гормон; АКТГ – адренокортикотропний гормон; ГК – глюкокортикоїди; ГР – глюкокортикоїдні рецептори; АФК – активні форми кисню; МПТП – мітохондріальна пора транзієнтної проникності; ФНП – фактор некрозу пухлини; ІЛ – інтерлейкін; АТФ – аденозинтрифосфат; NMDA – N-метил-D-аспартат; AMPA – α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота; АХ – ацетилхолін.

Рисунок 2. Схематичне зображення механізмів, що лежать в основі нейропсихічних ускладнень після інсульту
Адаптовано згідно з J. Zhou et al. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging and Disease*. 2023. Vol. 14, № 6. P. 2127–2152.

мікроглія може послаблювати нейрональний апоптоз і посилювати нейрогенез шляхом поглинання клітинного детриту та секреції цитокінів ІЛ-10 і ФНП-β (Chamorro et al., 2016). Поляризація клітин мікроглії може пояснити наявні суперечливі відомості, але прямих доказів наразі бракує. Астроцити також активуються та проліферують після інсульту, що призводить до гіпертрофії та ремоделювання іонних каналів, імовірно, спричиняючи розвиток вторинного неврологічного захворювання — епілепсії.

На ранній стадії інсульту астроцити здатні виробляти надлишкову кількість запальних цитокінів, як-от ІЛ-1β, або вивільняти глутамат і металопротеїназу-2, що зумовлює деградацію матричного білка та подальше порушення гематоенцефалічного бар'єра. Як наслідок, це призводить до зниження життєздатності нейронів і набряк мозку (Zhao and Rempe, 2010). До формування гліального рубця залучений процес астрогліозу, який спричиняє порушення регенерації нейронів, що тісно пов'язано з нейрозапаленням (Lima et al., 2016).

ЦНС взаємодіє з периферією за допомогою різних механізмів. Інсульт стимулює клітини периферичних органів імунної системи до секреції прозапальних цитокінів ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6, які можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр і додатково активувати мікроглію та астроцити в ЦНС для виділення більшої кількості прозапальних цитокінів. Це призводить до поширення нейрозапалення, розвиток нейродегенеративних розладів, як-от деменція та епілепсія (Wardlaw et al., 2019; Kalaria et al., 2016).

Дизрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі

Вісь ГГН є важливою ланкою нейроендокринної системи, яка задіяна в контролі реакцій на стрес і регуляції багатьох фізіологічних процесів — метаболічних, серцево-судинних, імунних та поведінкових (Juruena et al., 2020). Підтверджено зв'язок між підвищеною активністю осі ГГН і прогнозом після ішемічного інсульту. Гіперактивація осі ГГН асоційована із низкою негативних наслідків для функціонального стану організму і є ймовірним предиктором гіршого функціонального прогнозу в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (Olsson, 1990). Гіперактивація осі ГГН може мати вирішальне значення для формування патофізіологічних реакцій на ішемію, корелює з розвитком таких психічних захворювань, як: панічний розлад; депресія; тривожно-фобічні розлади (Gulyaeva et al., 2021).

Вона чинить пасивний вплив на структуру та функцію скроневої частки мозку, яка часто є локалізацією епілептогенного вогнища (Basu et al., 2021). Епілептичні напади, спричинені інсультом, уражають структури скроневої частки мозку, що може ще більше порушити вісь ГГН, активувати порочне коло ушкодження нейронів і спричинити подальші судомні напади та супутні психічні розлади (Maguire et al., 2013).

У гострій фазі інсульт ініціює гіперактивну послідовність осі ГГН: гіпофізіотропні нейрони секретують більше кортикотропін-рилізинг-гормону, гіпофіз виділяє більше адренокортикотропного гормону, який потім спонукає кору надниркових залоз синтезувати та секретувати більше глюкокортикоїдів (ГК), зокрема з кортизолом (рис. 2).

Як клінічні дані, так і результати досліджень на моделі ішемії демонструють, що ГК можуть потенційно посилювати пошкодження мозку при інсульті шляхом активації рецепторів ГК, а також підвищувати вразливість нейронів (Gulyaeva et al., 2021). Активація вказаних гормонів після ішемічного інсульту може безпосередньо призвести до нейрогормональної дисфункції та пошкодження нейронів і клітин, що асоційоване з поганим довгостроковим прогнозом (Radak et al., 2014).

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом підвищений вміст кортизолу в плазмі крові негативно корелює з рівнем нейротрофічного фактора мозку (BDNF), когнітивною функцією, неврологічним та емоційним статусом, функціональними реакціями, що вказує на зв'язок між погіршенням показників загального та біохімічного аналізів крові та підвищенням концентрації стрес-індукованого кортизолу (Casas et al., 2017). За даними деяких досліджень, пацієнти із депресією мали нижчий рівень BDNF у крові та гіпокампі (Pang et al., 2015).

Каскади патологічних реакцій на тлі інсульту пов'язані з надмірним вивільненням глутамату, а спричинена глутаматом ексайтотоксичність відіграє значну роль за низки неврологічних та психічних розладів. Деякі дослідники припускають, що глутамат здатний впливати на такі ділянки мозку, як гіпоталамус, гіпокамп і скронева кора, до того ж глутамат може безпосередньо активувати вісь ГГН. Прогресування нейрозапалення, викликане дисфункцією осі ГГН, стимулює експресію прозапальних цитокінів, як-от ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6, що може додатково активувати вісь ГГН та зумовити підвищення рівня кортикостерону (Kim et al., 2022). Отже, взаємовплив запалення, нейротрансмітерів та осі ГГН після інсульту призводить до широкого спектра ускладнень.

Холінергічна дисфункція

Холінергічна система у ЦНС людини відіграє ключову роль у функціях навчання та пам'яті. Проте вона може бути залучена до різних патологічних процесів, як-от епілепсія, депресія та тривожні розлади (Martinowich et al., 2012). Широкий вплив холінергічної системи може бути зумовлений її потужною регуляторною роллю в запальних імунних реакціях (Conner et al., 2005). Є вагомі докази того, що центральна холінергічна недостатність чинить негативний вплив на патогенез судинної деменції (O'Sullivan et al., 2022). У попередніх дослідженнях виявлено холінергічний дефіцит на тлі інсульту, про що свідчить зниження рівня холінергічних маркерів. Активність димерів АХЕ знижується з віком. Також це є додатковим доказом того, що літні пацієнти частіше страждають на постінсультну деменцію (Saldanha, 2017).

До каскаду патологічних реакцій, які розвиваються на тлі ішемії, належать: нейрозапалення; оксидативний стрес; апоптоз. Він може призвести до розвитку центральної холінергічної недостатності в уразливих ділянках мозку, як-от гіпокамп і кора, тим самим погіршуючи пошкодження нейронів та когнітивну дисфункцію (Ray et al., 2014). Експериментальні дані свідчать, що церебральна ішемія / реперфузійне пошкодження або гіпоперфузія також призводять до багатьох негативних наслідків, що передбачають втрату нейронів гіпокампа (O'Sullivan et al., 2022).

Ацетилхолін чинить нейропротекторний ефект як периферичну відповідь через холінергічний протизапальний шлях у головному мозку. Своєю чергою в мозку пацієнтів із когнітивними порушеннями було відзначене зниження рівня ацетилхоліну та активності АХЕ. Використання холіноміметиків, як-от інгібітори холінестерази та агоністи ацетилхолінових рецепторів, є ефективним лікувальним підходом при КРДПІ. Також ці препарати вважаються дієвою терапевтичною стратегією за гострої церебральної недостатності (Winek et al., 2021).

Холіноміметики не завжди є ефективними за когнітивних порушень, і можливо, що вони мають переваги лише в осіб зі встановленим холінергічним дефіцитом (Barrett et al., 2011). Крім того, застосування інгібіторів АХЕ знижує ризик ішемічного інсульту та смерті у пацієнтів із деменцією (Tan et al., 2018).

Активація холінергічного протизапального шляху може бути потенційною стратегією терапії в постінсультних хворих. Проте молекулярний механізм ацетилхоліну при інсульті потребує детального вивчення.

Зниження рівня серотоніну

Нині СІЗЗС є основними терапевтичними засобами, які призначають при ПІД і ПІА, нейропатичному болю та когнітивних порушеннях, що свідчить важливу роль 5-НТ у патогенезі НУПІ (Shimodozono et al., 2002; Jorge et al., 2010). Серотонінергічні нейрони розташовані переважно у дорсальному ядрі шва, а також наявні у мозку і нервовій системі. Значне підвищення експресії серотонінергічних рецепторів відбувається після початку інсульту (Gu et al., 2022). Власне, ураження в лобовій частці лівої півкулі мозку може спричинити зниження рівня 5-НТ, що може призвести до розвитку пригніченого настрою та когнітивних порушень (Medeiros et al., 2020).

У подібний спосіб нейрозапалення залучено до метаболізму 5-НТ. Зокрема, BDNF взаємодіє із 5-НТ, регулюючи пластичність нейронів, а екзогенний BDNF підвищує рівень 5-НТ. Також підтверджено зв'язок між віссю ГГН та 5-НТ: дисфункція осі ГГН на тлі інсульту чинить вплив на вивільнення 5-НТ, а зниження рівня 5-НТ додатково активує вісь ГГН, про що свідчить вищий рівень кортизолу в пацієнтів із депресією (Khodanovich et al., 2018).

Ексайтотоксичність, опосередкована глутаматом

Глутамат є основним збуджувальним нейромедіатором у ЦНС. За даними численних досліджень, ексайтотоксичність, зумовлена патологічним надмірним вивільненням глутамату, відіграє значну роль при інсульті (Shen et al., 2022). Дисфункція системи передачі глутамату тісно пов'язана з патогенезом нейродегенеративних захворювань та НУПІ, зокрема з депресією, епілепсією та когнітивними розладами (Liu et al., 2020).

Після інсульту в тканинах головного мозку виникає гостра ішемія / гіпоксія, що призводить до дисфункції

іонного транспорту та змін іонного гомеостазу. Також виникають порушення вивільнення і зворотного захоплення глутамату та перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що додатково призводить до швидкого підвищення рівня глутамату в цереброспінальній рідині. Ці каскадні реакції зумовлюють загибель нейронів (Suzuki et al., 2022; Gruenbaum et al., 2020).

Надмірне вивільнення глутамату здатне спричинити синаптичну ексайтотоксичність через загострення оксидативного стресу й запалення. Своєю чергою, медіатори запалення можуть впливати на рівень позаклітинного глутамату, знижуючи здатність мікроглії та астроцитів до поглинання останнього (Haroon et al., 2017).

Інтенсивна активація NMDA-рецептора, керованого глутаматом іонного каналу, є однією з основних причин токсичності глутамату. Як наслідок, відбувається пригнічення синтезу й вивільнення нейротрофічних факторів, як-от BDNF, та інших синаптичних білків. Підтверджено, що інший рецептор глутамату — AMPA — також асоційований із підвищенням вивільнення запальних цитокінів (Cheng et al., 2014). Це зумовлює збільшення рівня синаптичного глутамату та розвиток ексайтотоксичності, яка спричиняє синаптичну пластичність і погіршення пам'яті (Wang et al., 2019).

Порушення активації згаданого рецептора руйнує тонкий баланс між нейропротекторним та нейротоксичним ефектами глутамату в мозку, що суттєво збільшує ймовірність виникнення психічних розладів, як-от депресія. Дані досліджень підтвердили зміну рівня глутамату в мозку на тлі епілепсії. Концентрація глутамату була підвищеною в епілептогенних ділянках кори мозку порівняно з неепілептогенною (Cavus et al., 2016). Оскільки роль глутамату в ураженні мозку в пацієнтів після інсульту стає більш очевидною, глутаматна ексайтотоксичність може бути потенційною терапевтичною мішенню в разі НУПІ.

Мітохондріальна дисфункція

Значення мітохондріальної дисфункції в розвитку пошкодження мозку, пов'язаного з інсультом, є широко визнаним. Як відомо, інсульт призводить до деполяризації мітохондріального мембранного потенціалу, ініціюючи послідовність катастрофічних подій, як-от генерація аномально великої кількості активних форм кисню, зниження продукції мітохондріального аденозинтрифосфату (АТФ) і накопичення Ca2+, що посилює дизрегуляцію мітохондріального біогенезу (Ng et al., 2022).

Дефіцит енергозабезпечення та метаболізму є найбільш очевидною причиною мітохондріальної дисфункції при церебральній ішемії. Крім того, надлишок АФК, спричинений мітохондріальною дисфункцією, призводить до розвитку оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, що активує мікроглію і згодом спричиняє нейрозапалення (Petrovic et al., 2020; Scaini et al., 2022).

Перевантаження Ca2+ і незворотний колапс металопротеїназ потенційно активують відкриття мітохондріальної пори транзієнтної проникності. Це супроводжується вивільненням цитохрому С із мітохондрій у цитоплазму, що своєю чергою ініціює апоптотичний каскад і призводить до загибелі нейронів. Тобто ці каскади патологічних реакцій, спричинені мітохондріальною дисфункцією, чинять вплив на ускладнення після інсульту, як-от деменція, епілепсія та психічні розлади. Вирішальна роль мітохондріальної дисфункції в НУПІ також підтверджується порушенням енергетичного метаболізму в пацієнтів із депресією, а також тим, що підвищена доступність АТФ у мозку може мати антидепресивний ефект (Bansal and Kuhad, 2016; Renshaw et al., 2001).

Терапевтичні втручання

Медикаментозне лікування

Нині за постінсультних ускладнень використовують такі методи реабілітації, як фармакологічні і нефармакологічні підходи до лікування: акупунктура, транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) і психологічне консультування. Загальні характеристики різних методів терапії постінсультних ускладнень наведено в таблиці.

Когнітивні розлади та деменція після інсульту. Поки не існує фармакологічних методів лікування КРДПІ, схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA). Доведено, що деякі препарати, як-от інгібітори холінестерази (галантамін, донепезил або ривастигмін), мемантин і гінкго білоба ефективні за судинної деменції (Kavirajan and Schneider, 2007). Однак лікування КРДПІ не має обмежуватися протидементними засобами; переваги можуть мати ліки, які застосовують для терапії цереброваскулярних захворювань (Sun et al., 2014).

Постінсультна епілепсія. У поточних настановах щодо ведення пацієнтів з інсультом не рекомендовано призначення протинападових препаратів (ПНП) для профілактичного лікування ПІЕ через поширені побічні ефекти та медикаментозну взаємодію, а доказів щодо переваг їх використання за цим показанням бракує (Powers et al., 2018; Gilad et al., 2007). Через малу кількість фундаментальних і клінічних досліджень, присвячених вивченню лікарських засобів саме за постінсультних ускладнень, сьогодні жоден із них не схвалено для лікування пацієнтів із ПІЕ. Ще більше утруднює ситуацію брак тваринних моделей, які б точно відтворювали постінсультний спонтанний епілептичний напад для отримання надійних доклінічних даних. Не дивно, що клініцисти не завжди в змозі дотримуватися наявних рекомендацій, які базуються на даних доказової медицини, і призначають ПНП, що добре переносяться і не мають значних медикаментозних взаємодій, аби запобігти рецидиву в пацієнтів, які страждають від гострого симптоматичного епілептичного нападу після інсульту.

Лікування ПІЕ залежить здебільшого від віку такого пацієнта, наявних у нього коморбідних захворювань і супутньої терапії (Holtkamp et al., 2017). Статини можуть знизити частоту епілепсії після інсульту, хоча ці дані були суперечливими (Matsubara et al., 2020).

Постінсультний біль центрального походження. Дані досліджень демонструють ефективність медикаментозного лікування при ЦПІБ. Такі методи передбачають внутрішньовенне введення лідокаїну та опіоїдів, а також застосування трициклічних антидепресантів (ТЦА), як-от габапентин, амітриптилін і ламотриджин, рекомендовані як препарати першої лінії (Attal et al., 2000. Жирні кислоти та пептиди можуть мати потенціал у лікуванні ЦПІБ завдяки модуляції функції гіпокампа (Chen et al., 2022).

Таблиця. Загальні характеристики методів лікування нейропсихічних ускладнень після інсульту

Типи НУПІ	Дослідження	Критерії включення	Лікування	Діапазон доз	
Когнітивні порушення та деменція	K. Narasimhalu et al. (2010)	Хворі на ішемічний інсульт віком 55–85 років із когнітивним дефіцитом без деменції	Ривастигмін	1,5–4,5 мг двічі на добу	
	M. Dichgans et al. (2008)	Чоловіки та жінки віком 25–70 років із CADASIL, що відповідали критеріям когнітивних розладів, як-от опис когнітивних проблем, наданий іншими, та показник 10–27 балів за шкалою MMSE або норма часу за формою B тесту TMT на 1,5 стандартного відхилення нижча за середній показник	Донепезил	5 мг/добу протягом перших 6 тижнів і 10 мг/добу після цього	
	C. Kos et al. (2016)	Пацієнти з інсультом правої півкулі та когнітивними порушеннями	Донепезил	5 мг/добу	
	R.E. Jorge et al. (2010)	Пацієнти віком 50–90 років протягом трьох місяців після інсульту	Есциталопрам	Для пацієнтів віком < 65 років 10 мг/добу; віком ≥ 65 років 5 мг/добу	
	S. Black et al. (2003)	Пацієнти (середній вік – 73,9 року) із можливою судинною деменцією згідно з критеріями NINDS/AIREN	Донепезил	5–10 мг/добу	
	T. Erkinjuntti et al. (2002)	Пацієнти, що відповідають клінічним критеріям ймовірної судинної деменції	Галантамін	24 мг/добу	
	E.M. Whyte et al. (2008)	Пацієнти з інсультом протягом останніх 30 днів і когнітивними порушеннями	1. Галантамін 2. Донепезил	1. 8–24 мг/добу 2. 5–10 мг/добу	
	P.G. Vick et al. (2001)	Пацієнтка віком 68 років із центральним больовим синдромом після геморагічного інсульту	Кетамін	Від 50 мг на ніч до 50 мг тричі на добу	
	C. Lampl et al. (2002)	Пацієнти віком 36–68 років із ЦПІБ	Амітриптилін	10–75 мг у формі пролонгованого вивільнення протягом 3 тижнів, лікування впродовж щонайменше року після усунення симптомів	
	S.P. Kruszewski et al. (2007)	Пацієнти віком > 18 років із центральним нейропатичним болем, пов'язаним з ураженням спинного мозку	Прегабалін	150–600 мг/добу	
	K. Vestergaard et al. (2001)	Пацієнти віком 37–77 років із ЦПІБС	Ламотриджин	25–200 мг/добу	
	A.J. Pellicane et al. (2013)	Пацієнти із ЦПІБ	Метилпреднізолон	4–12 мг/добу	
	O. Hesami et al. (2015)	Пацієнти з інсультом у таламічній ділянці та ЦПІБ	Габапентин	300 мг двічі на добу протягом місяця	
	M. Shimodozono et al. (2002)	Пацієнти із геміплегією та важковиліковним ЦПІБ	Флувоксамін	25-125 мг/добу	
	G.J. Jungehulsing et al. (2013)	Пацієнти віком > 18 років, ЦПІБ тривалістю > 3 місяці, оцінка болю ≥ 4 бали за 11-бальною шкалою Лайкерта	Леветирацетам	Від 1000 мг двічі на добу до 3000 мг/добу	
Епілепсія	R. Gilad et al. (2007)	Пацієнти з першим єдиним епілептичним нападом після ішемічного інсульту	1. Ламотриджин 2. Карбамазепін	1. 25–100 мг щотижня 2. 100–300 мг/добу	
	V. Belcastro et al. (2008)	Пацієнти віком 71,9 ± 7,3 року з пізнім початком постінсультних епілептичних нападів	Леветирацетам	1000–2000 мг/добу	
	G. Kutlu et al. (2008)	Пацієнти віком ≥ 60 років із принаймні двома пізніми постінсультними епілептичними нападами	Леветирацетам	1000–3000 мг/добу	
	P.F. Hsieh et al. (2020)	Пацієнт, госпіталізований із приводу інсульту, що виник уперше	Статини (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, симвастатин і ловастатин)	Детально не зазначено	
	S. Matsubara et al. (2020)	Пацієнти з ішемічним інсультом, що виник уперше, без епілепсії перед інсультом в анамнезі	Статини (пітавастатин, аторвастатин, симвастатин, розувастатин і правастатин)	Детально не зазначено	
	R. Gilad et al. (2011)	Пацієнти зі спонтанним нетравматичним та неаневризматичним внутрішньомозковим крововиливом	Вальпроєва кислота	800 мг/добу	

	Тип або механізм дії препарату	Результати чи користь	Побічні ефекти
	iXE	Добре переносився, потенційно поліпшував виконавчу функцію	Нудота, порушення сну, ГБ, розлади ШКТ, біль у грудях, запаморочення тощо
	iXE	Не впливав на первинну кінцеву точку за шкалою V-ADAS-cog, дещо поліпшував виконавчу функцію	Розлади ШКТ, нудота, діарея та блювання, м'язові спазми, запаморочення, безсоння
	Підвищення залучення тім'яно-лобових часток	Значно поліпшував стан за шкалою MMSE	-
	CI3C	Значно поліпшував стан за шкалою RBANS	Сухість у роті, закреп, розлад травлення, анорексія тощо
	iXE	Значно поліпшував когнітивні, загальні функції та повсякденну діяльність	Нудота, діарея, спазми в животі, судоми ніг, анорексія, блювання, ГБ, порушення сну, АГ тощо
	Пригнічення AXE та модулювання нікотинових рецепторів	Значний ефект за шкалами ADAS-cog і CIBIC-plus щодо повсякденної діяльності та поведінкових симптомів	Нудота, блювання
	iAXE	Донепезил сприяв кращому функціональному відновленню, ніж галантамін	Побічні ефекти з боку ШКТ
	Антагоніст NMDA-рецепторів	Сприяв зменшенню проявів алодинії та гіпералгезії, поліпшенню функціональних можливостей	Побічних ефектів не було
	Підвищення рівня серотоніну та норадреналіну, блокування NMDA-рецепторів	Зменшував прояви, але не повністю запобігав розвитку ЦПІБ	Жодних нових побічних ефектів
	Зниження притоку іонів кальцію в гіперзбудженні нейрони	Ефективно полегшував центральний нейропатичний біль, поліпшував сон та загальний стан, зменшував тривожність	Сонливість і запаморочення
	Антиглутаматергічний ефект та блокування натрієвих каналів	Добре переносився та чинив помірний ефект щодо ЦПІБ	Легкі висипання
	Не згадується	Ефект майже еквівалентний дії інших препаратів (як-от прегабалін, амітриптилін, ламотриджин)	-
	Імовірно, підвищення рівня ГАМК у мозку	Безпечний, ефективний, добре переносився і не взаємодіяв з іншими препаратами	Побічних ефектів не виявлено
	CI3C	Ефективний для контролю ЦПІБ на ранній стадії	ГБ, свербіж шкіри, втрата апетиту
	-	Неефективний при лікуванні ЦПІБ	Втомлюваність, посилення болю, запаморочення, свербіж і ГБ
	1. Інгібування вольтаж-залежного натрієвого каналу та вивільнення глутамату 2. -	Ламотриджин відносно краще переносився, ніж карбамазепін та був імовірно прийнятним як початкове лікування при епілептичних нападах після інсульту	1. Сонливість і запаморочення 2. Сонливість, запаморочення, нудота та блювання, шкірний висип, сплутаність свідомості, симптоми передозування
	-	Безпечний та ефективний препарат першої лінії за постінсультних епілептичних нападів	Сонливість, агресивна поведінка
	-	Ефективний та добре переносився у пацієнтів літнього віку із пізньою появою епілептичних нападів після інсульту	Сонливість, ГБ, запаморочення
	Імовірно, інгібування активності ГМГ-КоА-редуктази	Незначний ефект у профілактиці ПІЕ, зниження постінсультної смертності лише в чоловіків	-
	Імовірно, інгібування активності ГМГ-КоА-редуктази та нейропротекторні властивості	Ефект щодо зниження ризику ранніх епілептичних нападів після інсульту, запобігання прогресуванню первинної нейродегенерації, спричиненої епінападами після інсульту, до хронічної епілепсії	-
	-	Поліпшення неврологічних результатів та зменшення частоти ранніх епілептичних нападів; лікування не запобігало їх виникненню після внутрішньомозкового крововиливу	Легка дисфункція печінки

Закінчення таблиці

Типи НУПІ	Дослідження	Критерії включення	Лікування	Діапазон доз
Епілепсія	S. Alvarez-Sabin et al. (2002)	Пацієнти віком > 18 років із постінсультними пізніми епілептичними нападами, що виникли вперше	Габапентин	900–1800 мг/добу
Депресія	S. Choi-Kwon et al. (2006)	Пацієнти із постінсультною депресією, емоційною нестриманістю або схильністю до гніву	Флуоксетин	20 мг/добу
	J.S. Kim et al. (2017)	Пацієнти віком > 20 років із гострим інсультом протягом останнього 21 дня та показником > 2 бали за mRS	Есциталопрам	10 мг/добу протягом 3 місяців
	N.F. Ribeiro et al. (2021)	Пацієнт віком 82 роки з тяжкою депресією після інсульту, без психічних розладів в анамнезі	1. Сертралін 2. Кветіапін	1. 100 мг/добу 2. 50 мг/добу
	C. Ding et al. (2021)	Пацієнти віком 18–75 років, які не приймали антидепресанти протягом останніх 2 тижнів, відповідали діагностичним критеріям інсульту та депресії; показник за шкалою HAMD >18 балів	1. Порошок Ден Чжи Сяо Яо Сан (Danzhi Xiaoyao) 2. Есциталопраму оксалат	1. 3 саше / добу 2. 10 мг/добу
	H. Palomaki et al. (1999)	Пацієнти віком < 71 року з ішемічним інсультом, що стався не більш ніж 30 днів тому	Міансерин	10–60 мг/добу
	A. Rasmussen et al. (2003)	Пацієнти з інсультом без поточної депресії, значної афазії чи деменції, шизофренії в анамнезі, психозу або тяжкого зловживання наркотиками та лікування антидепресантами	Сертралін	50–100 мг/добу
	R.G. Robinson et al. (2008)	Пацієнти без депресії протягом 3 місяців після гострого інсульту	Есциталопрам	10 мг/добу для пацієнтів віком < 65 років, 5 мг/добу для пацієнтів віком > 65 років
Апатія	J. Tay et al. (2022)	Пацієнти віком ≥ 18 років зі стійким неврологічним дефіцитом, від 2 до 15 днів після початку інсульту	Флуоксетин	20 мг/добу
	N. Kohno et al. (2010)	80-річний пацієнт із тяжкою апатією після інфаркту мозку в префронтальній корі	Ропінірол	0,75 мг/добу
	B. Aragona et al. (2018)	Пацієнт віком 62 роки із виразною апатією, який переніс геморагічний інсульт у лівому таламусі	Бупропіон	150 мг/добу
	K. Autret et al. (2013)	Пацієнт віком 44 роки із тяжкою інвалідизувальною апатією, майже через 2 роки після геморагічного інсульту в правій півкулі	Золпідем	Одноразова доза 10 мг/добу на 2, 4 і 5-й дні протягом 9 днів
	R.G. Robinson et al. (2009)	Пацієнти з діагностованою ПІА	Нефірацетам	600 або 900 мг/добу
	K. Mikami et al. (2013)	Пацієнти віком 50–90 років протягом 3 місяців після інсульту, які не відповідали діагностичним критеріям DSM-IV щодо великої або малої депресії та не мали серйозних супутніх соматичних захворювань	Есциталопрам	10 мг для пацієнтів ≤ 65 років; 5 мг для пацієнтів віком ≥ 65 років
	M.D. Watanabe et al. (1995)	Пацієнт віком 38 років із виразною апатією після ураження підкіркових структур мозку внаслідок інсульту	Метилфенідат	5 мг двічі на добу
	S.E. Starkstein et al. (2016)	Пацієнти віком 40–90 років з апатією через 8 тижнів після інсульту	Нефірацетам	900 мг двічі на добу
Тривожність	V. Rao et al. (2012)	Пацієнти з діагностованою ПІТ	Сертралін	25–200 мг/добу
	K. Mikami et al. (2013)	Пацієнти віком 50–90 років, інсульт розвинувся протягом 3 місяців, не відповідали діагностичним критеріям DSM-IV для депресивного розладу	Есциталопрам	10 мг/добу для пацієнтів віком ≤ 65 років; 5 мг/добу для пацієнтів віком ≥ 65 років
Втомлюваність	S. Choi-Kwon et al. (2006)	Пацієнти з ПІВ	Флуоксетин	20 мг/добу протягом 3 місяців

Примітки: CADASIL – церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією; MMSE – коротка шкала оцінювання психічного статусу; ТМТ – тест дотримання маршруту; iXE – інгібітор холінестерази; iAXE – інгібітор АХЕ; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гідрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза; ТЦА – трициклічні антидепресанти; V-ADAS-cog – когнітивна підшкала шкали оцінювання судинної деменції; RBANS – шкала оцінювання нейропсихологічного статусу; критерії NINDS/AIREN – критерії за шкалою Національного інституту неврологічних порушень та інсультів; CIBIC-plus – шкала оцінювання стану пацієнта на підставі враження лікаря та осіб, які доглядають пацієнта; mRS – модифікована шкала Ренкіна; HAMD – шкала Гамільтона для оцінювання депресії; DSM-IV – діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів 4-го видання; CAS – клінічна шкала тривоги; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

	Тип або механізм дії препарату	Результати чи користь	Побічні ефекти
	-	Ефективний і безпечний при епілептичних нападах після інсульту	Сонливість і запаморочення, ГБ, втомлюваність, нудота або блювання, диспепсія, збільшення маси тіла та периферичні набряки
	СІЗЗС	Ефективний при лікуванні постінсультної емоційної нестриманості та ПІА; вплив на ПІД не підтверджено	Нудота, ГБ, безсоння, сексуальна дисфункція тощо
	СІЗЗС	Незначно зменшує помірні або тяжкі прояви депресії у пацієнтів із гострим інсультом	Закреп, м'язовий біль, безсоння, діарея
	Вплив на лобову ділянку / підкіркові центри та суміжні зони	Повна ремісія симптомів депресії	Не згадуються
	Імовірно, пригнічення гіперактивності ГГН осі та регулювання нейромедіаторів у гіпокампі	-	Без посилення побічних ефектів
	ТЦА	Не запобігав ПІД	Діарея і нудота
	СІЗЗС	Мав значно вищу профілактичну ефективність	Втомлюваність, підвищення ваги, сухість у роті, біль та висип на щоках
	-	Значно нижча частота депресії	Побічні ефекти з боку ШКТ (сухість у роті, закреп, розлад травлення тощо); побічні ефекти з боку сечостатевої системи (зниження лібідо); побічні ефекти з боку серцево-судинної системи (тахікардія); інші побічні ефекти (запаморочення, втомлюваність тощо)
	СІЗЗС	Неефективний щодо профілактики ПІА	-
	Селективний агоніст дофамінових рецепторів D 2/3	Значно поліпшував вербальну комунікацію і спонтанність у повсякденному житті	-
	Вплив на мезокортикальний шлях	Знижував загальні прояви апатії	-
	-	Значущий ефект щодо зменшення проявів апатії	Побічних ефектів не було
	-	Препарат у дозі 900 мг асоціювався зі значущими змінами за шкалою апатії	Побічні ефекти з боку ШКТ, нервової системи тощо
	-	Ефективний для запобігання новому епізоду апатії після інсульту	Закреп, розлад травлення, анорексія, аноргазмія, порушення еякуляції, біль у грудях і тахікардія
	-	Вибіркове поліпшення функцій, за які відповідає лобова частка	-
	-	Виявився неефективним при ПІА	Втомлюваність, біль у м'язах або суглобах тощо. Препарат не викликав більшу кількість побічних ефектів, ніж плацебо
	СІЗЗС	Добре переносився, спостерігалося поліпшення показника за шкалою CAS	Немає побічних ефектів
	-	Ефективний для запобігання вперше виявленому генералізованому тривожному розладу після інсульту	Щодо побічних ефектів не було істотної різниці між різними групами хворих
	СІЗЗС	Неефективний щодо зменшення проявів ПІВ	Не згадуються

Адаптовано згідно з J. Zhou et al. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging and Disease*. 2023. Vol. 14, № 6. P. 2127–2152.

Застосування таких фармакологічних засобів при ЦПІБ обмежене через резистентність до ліків і побічні ефекти, особливо в літніх осіб (Sasaki et al., 2020). Пацієнти із ЦПІБ часто мають супутні захворювання, тож комплексне оцінювання необхідності швидкого полегшення болю, несприятливих явищ і потенційної користі, а також індивідуальний вибір препаратів є вирішальними для забезпечення належного лікування. За розробки лікарських засобів для терапії ЦПІБС слід брати до уваги високу частоту коморбідних патологій.

Постінсультна депресія. Фаармакологічні втручання є ключовим терапевтичним підходом при ПІД, особливо в підгострій фазі після інсульту. Основними препаратами для лікування пацієнтів із ПІД є антидепресанти: ТЦА, СІЗЗС та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Клінічні та доклінічні дані свідчать, що різні фітохімічні речовини у природних сполуках натуральних продуктів чинять потужну антидепресивну дію за низької частоти побічних ефектів, завдяки чому можуть являти собою нові перспективні стратегії при лікуванні пацієнтів із ПІД (Fang et al., 2022). На відміну від клінічно доступних препаратів, в основі механізму дії ліків, які вивчаються в межах фундаментальних досліджень щодо ПІД, переважно лежить регуляція осі ГГН та процесу запалення (Baune, 2017). Крім того, профілактичне застосування антидепресантів може бути прийнятним варіантом лікування пацієнтів з інсультом.

Постінсультна апатія. Доступні фармакологічні методи лікування пацієнтів з ПІА наразі доволі обмежені. Проведено мало фундаментальних досліджень щодо ПІА, і більшість опублікованих даних представлені окремими випадками та зосереджені на дофамінергічних засобах, інгібіторах холінестерази та стимуляторах. Через спільну симптоматику апатії з депресією для лікування таких пацієнтів часто призначають СІЗЗС (Mayo, 2009). Докази на підтвердження того, що антидепресанти чинять вплив на пацієнтів без додаткових симптомів депресії, доволі обмежені. Терміново необхідні додаткові дослідження на тваринах і контрольовані клінічні випробування, щоб вивчити ефективність поточних терапевтичних варіантів і протестувати ефективність інших препаратів при ПІА.

Постінсультна тривожність. Поодібно до інших постінсультних психічних розладів, не було розроблено конкретних рекомендацій щодо лікування пацієнтів, які перенесли інсульт, для зменшення рівня тривожності. Наразі здійснено лише кілька клінічних досліджень, присвячених ПІТ, а досліджень на тваринах не проводили. Для лікування пацієнтів із тривожними розладами використовують такі групи ліків, як: СІЗЗС; ТЦА; бензодіазепіни; Z-препарати (зопіклон, золпідем, залеплон) (Chun et al., 2018). За даними декількох досліджень, СІЗЗС, імовірно, є ефективними за тривожних розладів після інсульту. Попередні дані свідчать, що фітотерапія окремо або в поєднанні з традиційним фармакологічним лікуванням може бути ефективною та безпечною стратегією при ПІТ, що супроводжується іншими симптомами (Shyu et al., 2021; Ding et al., 2021).

Постінсультна втомлюваність. Нині не існує ефективних втручань для лікування або профілактики ПІВ. Більшість сучасних клінічних практичних настанов ґрунтуються на досвіді й консенсусі експертів, що частково пояснюється відсутністю розуміння основних механізмів ПІВ. Важливим нерозв'язаним питанням залишається те, чи справді пацієнти з ПІВ потребують медикаментозної терапії. Часто фармакологічне лікування підвищеної втомлюваності вивчають у пацієнтів із розсіяним склерозом, але рідко — на тлі інсульту. Зазвичай подальше ведення осіб із ПІВ зосереджене на медико-екологічній та фізичній реабілітації. Є дані про полегшення проявів ПІВ за допомогою антидепресантів навіть без ознак депресії у пацієнтів із ПІВ, але без досягнення суттєвих ефектів (Choi-Kwon et al., 2006). Потрібні додаткові дослідження для з'ясування причин ПІВ і вивчення дієвих методів лікування. Іншим важливим моментом є застосування статинів: завдяки нейропротекторній дії їх зазвичай призначають пацієнтам з інсультом. Було продемонстровано, що застосування статинів призводить до збільшення ознак ПІВ, що частково пов'язують із нервово-м'язовими побічними ефектами на тлі їх приймання (Vitturi et al., 2021).

Необхідно підвищувати обізнаність фахівців і пацієнтів щодо таких несприятливих реакцій і контролювати застосування статинів, якщо показник за шкалою тяжкості втомлюваності (FSS) становить ≥ 4 бали. За даними ретроспективного когортного дослідження, лікування статинами було асоційоване із суттєвим зниженням рівня віддаленої смертності в чоловіків після інсульту (Hsieh et al., 2020). Отже, за призначення статинів при ПІВ слід брати до уваги гендерний чинник.

Немедикаментозне лікування

Акупунктура. Поширеними методами нефармакологічної терапії є акупунктура та термопунктура, особливо для реабілітації, високу ефективність яких за низької частоти несприятливих явищ переконливо продемонстровано. Упродовж останнього десятиліття спостерігається помітне зростання кількості досліджень, присвячених впливу акупунктури при НУПІ, більшість із яких мають позитивні результати. Акупунктура є ефективною та безпечною щодо зменшення постінсультних когнітивних порушень і ознак депресії, без очевидних серйозних побічних реакцій (Hung et al., 2019). Результати іншого систематичного огляду і метааналізу продемонстрували, що акупунктура чинить суттєвіший вплив на ПІД і має кращий профіль безпеки, ніж терапія антидепресантами (Liu et al., 2021). Крім того, акупунктура може бути допоміжним методом лікування пацієнтів із ПІЕ: після інсульту відзначалося зниження частоти та ризику епілепсії (Zhang et al., 2021). Вона є ефективним варіантом терапії за постінсультного болю в плечі та центрального болю (Lee et al., 2012).

За даними дослідження на тваринах, електроакупунктура здатна полегшувати ЦПІБ через інгібування автофагії в гіпокампі (Zheng et al., 2020). Проте механізм, за допомогою якого акупунктура чинить вплив на рецидив та реабілітацію ішемічного інсульту, залишається недостатньо вивченим. Для кращого розуміння ефективності застосування такого підходу необхідні додаткові дослідження.

Інші методи. Натепер потреба в терапії постінсультних ускладнень залишається незадоволеною (Liao et al., 2021). Продемонстровано ефективність нових підходів, як-от ТМС, психотерапія, поведінкова терапія, освітні програми та музична або арт-терапія, для лікування ускладнень

після інсульту. У пацієнтів, які перенесли інсульт, часто значно погіршується психологічний стан внаслідок раптового початку та потенційної втрати фізичного функціонування. Вважається, що психосоціальні втручання є необхідними для таких пацієнтів, особливо тих, хто має психічні розлади, та тих, для кого застосування монотерапії було неефективним. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження, короткочасне психосоціально-поведінкове втручання у поєднанні з фармакотерапією асоціювалося із суттєвішим зменшенням ознак депресії та кращою ремісією, ніж лікування лише антидепресантами, як у короткій перспективі, так і протягом двох років спостереження (Mitchell et al., 2009).

ТМС є корисною для пацієнтів, які мають фармакорезистентність. За даними рандомізованого дослідження, яке охоплювало 13 осіб із хронічним інсультом, застосування високочастотної повторюваної ТМС у ділянці від дорсальної частини передньої поясної кори до медіальної префронтальної кори зменшувало апатію порівняно з фіктивною стимуляцією (Sasaki et al., 2017).

За даними метааналізу, ТМС є ефективним варіантом лікування ПІД, причому було продемонстровано, що азіати отримують внаслідок цього методу більше користі (Shao et al., 2021). Використання ТМС для підвищення збудливості кіркових нейронів у пацієнтів із високим рівнем ПІВ сприяло зменшенню ознак підвищеної втомлюваності. Останнім часом музичну терапію використовують для реабілітації осіб після інсульту з метою відновлення функцій мозку, пов'язаних із рухом, пізнанням, настроєм і сенсорним сприйняттям. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що музичні втручання чинять позитивний вплив на ходу, моторику кінцівок, мовлення та загальне самопочуття після інсульту (Raglio et al., 2017; Jones, 2020). Щоб підтвердити ці перспективні результати, необхідні високоякісні дослідження із залученням більшої кількості осіб.

Висновки

Хоча за останні десятиліття було досягнуто значного прогресу в лікуванні пацієнтів із НУПІ, чинники ризику та взаємодія основних механізмів, наведених вище, вивчено недостатньо. Нині бракує ефективних та безпечних терапевтичних втручань для згаданої когорти осіб. Зокрема, не слід ігнорувати побічні явища за невідповідного лікування, які, ймовірно, виникають через несвоєчасне діагностування та складні клінічні симптоми. Тож загалом проведення подальших досліджень є вкрай важливим для розробки нових терапевтичних стратегій у лікуванні пацієнтів із НУПІ.

Прогрес у фундаментальних дослідженнях

1. *Створення надійних і практичних експериментальних моделей для НУПІ.* Дотепер фундаментальні дослідження механізмів, що лежать в основі НУПІ, просувалися повільно, переважно через відсутність моделей на тваринах. Для вивчення в експериментальних умовах нерідко використовують здорових молодих самців тварин, але пацієнти з інсультом часто мають супутню АГ, ЦД, атеросклероз та інші захворювання. Отже, під час дослідження нових тваринних моделей слід брати до уваги коморбідні патології при НУПІ.

2. *Використання передових фармакологічних технологій.* Натепер загальновизнано, що запалення пов'язане з ускладненнями на тлі інсульту. Проте за яким саме механізмом запалення або запальні цитокіни / хемокіни чинять вплив на фенотипи після інсульту, залишається незрозумілим. У дослідженнях виявлено, що поглинання мікрогліальних синапсів може специфічно стимулюватися ІЛ-33, отриманим з астроцитів (Vainchtein et al., 2018). Можливо, варто проаналізувати специфічні функції клітин у контексті НУПІ з використанням сайт-специфічної рекомбіназної системи Cre-Loxp. Крім того, багато зон мозку можуть чинити холінергічні або серотонінергічні ефекти на кору та гіпокамп. Однак досі неясно, які саме ділянки мозку відповідають за холінергічну й серотонінергічну дисфункцію після інсульту. Тож для з'ясування цього питання може знадобитися поєднання методів опто- або хемогенетики з експериментами на тваринних моделях НУПІ. Двофотонна візуалізація *in vivo* є додатковим способом спостереження за динамічними змінами імунних клітин після інсульту. Зокрема, детальні дані щодо їхніх рухів і морфології допоможуть краще зрозуміти суперечливу роль запалення.

Розробка нових інструментів для швидкої діагностики

В осіб, які перенесли інсульт, часто відзначаються афазія та порушення координації рухів, а також значні соціально-психологічні проблеми, через які їм буває важко формулювати свої потреби та виражати почуття. Тому деякі постінсультні симптоми залишаються поза увагою осіб, які здійснюють догляд. За допомогою сучасних інструментів можна точно визначати локалізацію вогнища інсульту та отримувати візуалізацію ушкодженого мозку високої чіткості. Ці зображення можуть бути повторно використані для встановлення зв'язку між патернами уражень та постінсультними симптомами за допомогою серії обчислювальних аналізів, що стане цінним інструментом для прогнозування НУПІ.

Проведення високоякісних рандомізованих клінічних досліджень

Більшість досліджень, присвячених НУПІ, мають обмеження, серед яких необ'єктивний вибір учасників й відносно невеликі розміри вибірки, а також короткі періоди спостереження, через що отримані дані часто є непереконливими. Отже, для заповнення прогалин у знаннях необхідні високоякісні рандомізовані клінічні випробування та дослідження із залученням загальної популяції.

Поєднання кількох терапевтичних стратегій

Застосування багатьох нефармакологічних підходів, на додаток до фармакологічних, дало змогу продемонструвати суттєві протективні ефекти при НУПІ. Відповідно, комплексне застосування лікарських засобів та інших терапевтичних стратегій (наприклад, акупунктури / термопунктури й ТМС) є перспективним для ефективної реабілітації після інсульту. Однак необхідне своєчасне надання клінічних рекомендацій, щоб уникнути призначення надмірного лікування.

Підготувала ***Олена Коробка***

www.neuronews.com.ua

Перспективи застосування препаратів на основі рослинних компонентів для лікування депресії

Найпоширенішим методом стаціонарного лікування пацієнтів із депресією є фармакотерапія антидепресантами, що може призводити до небажаних ефектів. Це зумовлює пошук альтернативних підходів. Одним із них може бути застосування препаратів на основі натуральної спеції шафрану, компоненти якого чинять позитивний вплив на нейромедіаторні системи, а також мають протизапальні та нейропротективні властивості. До вашої уваги представлено стислий огляд публікації S. Chauhan et al. «Exploring the potential of saffron as a therapeutic agent in depression treatment: a comparative review» у виданні *Yale J Biol Med* (2024; 97 [3]: 365–381), у якій автори проаналізували перспективи застосування препаратів шафрану, зокрема, для лікування пацієнтів із депресією.

Депресія — психічний розлад, якому притаманне хронічне відчуття безнадійності, пригнічений настрій, порушення когнітивних функцій та втрата вподобань. Із часом депресія може призвести до неврологічної дисфункції, труднощів із концентрацією уваги, зміни звичок харчування та режиму сну, нездатності відчувати радість і суїцидальних думок. Протягом життя людина переживає щонайменше один епізод депресії, причому жінки страждають вдвічі частіше порівняно із чоловіками.

Нині одним із найпоширеніших стаціонарних методів лікування пацієнтів із депресією стала фармакотерапія, попри наявність інших підходів (Klein et al., 2023).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) виділяють:

- Рекурентний депресивний розлад (поточний епізод помірної тяжкості без психотичних симптомів; поточний тяжкий епізод із/без психотичних симптомів; поточний стан ремісії; рекурентний депресивний розлад не уточнений.
- Одиночний епізод депресивного розладу (помірної тяжкості без психотичних симптомів; тяжкий із/без психотичних симптомів (ICD-11, 2023).

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), депресія нині уражає від 251 до 310 млн людей (близько 3,4 % населення світу, діапазон із можливою похибкою 2–6 %) незалежно від їхнього вікового чинника та географічного місцезнаходження; поширеність депресії вища серед жінок (Liu, 2023).

Пандемія COVID-19 призвела до зростання поширеності депресії і тривожних розладів у світі більш ніж на 25 % 2020 року, причому жінки та особи молодого віку були особливо вразливими групами (Santomauro et al., 2021). На жаль, значна кількість осіб, які мають проблеми з психічним здоров'ям, не отримують адекватного лікування через різноманітні перешкоди, як-от брак ресурсів і кваліфікованих медпрацівників та соціальна стигма, пов'язана з психічними розладами (Woody et al., 2017; Sachan et al., 2022).

Відкриття антидепресантів (АД) у 1950-х роках значно змінило підходи до лікування пацієнтів із депресією, що сприяло помітному зниженню рівня самогубств серед пацієнтів (Hall et al., 2003). Проте АД притаманна низка недоліків, зокрема низькі показники ремісії (понад 30 % пацієнтів не досягають її, попри багаторазові курси терапії) і погана переносимість (часто пацієнти припиняють приймання ліків протягом уже перших кількох місяців) (Rush, 2007; Cassano and Fava, 2004).

Раніше широко використовували трициклічні АД (ТЦА) та інгібітори МАО (іМАО), проте нині їх рідко призначають через побічний негативний вплив на здоров'я (Brown, 1989). Хоча «нові» АД чинять менше побічних ефектів, серйозними проблемами залишаються сексуальна дисфункція, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та синдром відміни (Khawam et al., 2006).

Основні симптоми, чинники ризику та патомеханізми депресії

Упродовж тривалого часу основним підходом у лікуванні пацієнтів із депресією були традиційні фармакологічні втручання, насамперед терапія АД, як-от СІЗЗС та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН). Попри ефективність такої терапії для багатьох пацієнтів, вона не позбавлена обмежень. До недотримання режиму та припинення лікування часто призводять поширені побічні ефекти, як-от збільшення ваги, сексуальні дисфункції та шлунково-кишкові розлади. Відстрочений (часто на кілька тижнів) початок терапевтичних ефектів може спричинити занепокоєння у пацієнтів під час початкової фази лікування. Тому зростає визнання необхідності альтернативних варіантів лікування, які можуть забезпечити ефективне полегшення симптомів депресії без пов'язаних із цим недоліків традиційної фармакотерапії. Додаткові побічні ефекти, як-от постійний смуток, що є центральною ознакою в складних мережевих моделях психічних розладів, охоплюють безліч виснажливих симптомів. Ангедонія, постійна втрата інтересу або задоволення від діяльності, яка колись приносила насолоду, є чітким маркером депресії, супроводжується когнітивними порушеннями, утруднює прийняття рішень і концентрацію уваги, наслідком чого є зниження продуктивності. Виникають і фізичні прояви, наприклад больові відчуття незрозумілої природи, головний біль, розлади травлення, що не піддаються чіткому медичному поясненню. Пацієнт страждає від безсоння або гіперсомнії, поєднаних із втомлюваністю. Спостерігаються зміни апетиту й маси тіла, що відображають руйнівний вплив хвороби на гомеостаз. Психомоторне збудження або загальмованість, мінливість настрою, дратівливість «розхитують» соціальні зв'язки. Безнадія і песимізм призводять до суїцидальних думок, що потребує негайного клінічного втручання для збереження життя пацієнта (Sharma et al., 2014; Varsha et al., 2022; Cai et al., 2024).

Основними структурами, пов'язаними з патогенезом депресії, є префронтальна кора і лімбічна система (зокрема, гіпокамп і мигдалеподібне тіло). Відповідно до комплексної імуно-ендокринологічної теорії розвитку депресії, це захворювання є наслідком дії багатьох екзогенних і ендогенних чинників.

Сучасні терапевтичні засоби для лікування депресії та обмеження їх застосування

Нині в клінічній практиці застосовують кілька основаних на даних доказової медицини варіантів лікування пацієнтів із депресією. Психотерапія часто є основним методом; доведено, що різні її форми є ефективними, зокрема когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), міжособистісна психотерапія, психодинамічна терапія, когнітивна терапія на основі усвідомленості (майндфулнес) тощо (Vijayalakshmi, 2018; Li, 2022; Ding, 2023).

Також використовують методи нейромодуляції, як-от транскраніальна магнітна стимуляція і електросудомна терапія, особливо у резистентних до лікування пацієнтів (Tariq et al., 2023). Зміни способу життя, як-от корекція дієти та режиму сну, регулярне виконання фізичних вправ також можуть відігравати допоміжну роль у лікуванні пацієнтів із депресією (Kamdem et al., 2022; Cuijpers et al., 2023).

За депресії помірної тяжкості й тяжкої зазвичай використовують комбінацію психотерапії та медикаментозного лікування. Як правило, призначають СІЗЗС, які мають сприятливий профіль побічних ефектів, або СІЗЗСН, які ефективні для лікуванні як депресії, так і тривожних розладів (Dalrymple, 2015; Licinio et al., 2017).

Рідше використовують ТЦА через їхні побічні ефекти; іМАО застосовують за певних типів депресії, якщо інші методи лікування виявилися неефективними. Альтернативними варіантами можуть бути атипові АД, антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Поєднання зазначених ліків із психотерапією допомагає поліпшити результати лікування пацієнтів із депресією (Kaulage et al., 2019; Mann and Rizk, 2023).

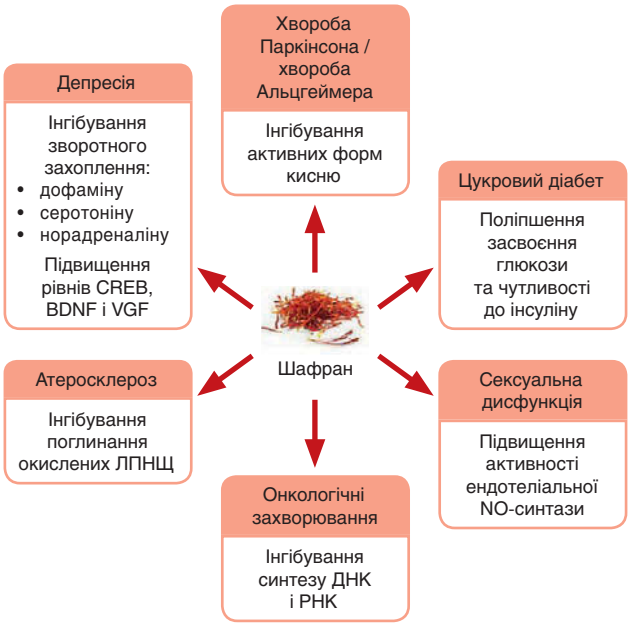
Пошук альтернативних підходів до лікування депресії

Застосування різних фармакологічних стратегій лікування депресії, зокрема збільшення дози селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або ТЦА, їх поєднання з літієм або атиповими антипсихотичними препаратами, продемонструвало обнадійливі результати, проте, вони потребують подальшого підтвердження (Edwards et al., 2013).

Актуальною стає потреба в безпечних та ефективних методах лікування депресії, а через побічні ефекти, притаманні багатьом АД, зростає увага до психофармакологічних досліджень засобів рослинного походження (Hall et al., 2003; Rush, 2007).

Збільшення інтересу до фітопрепаратів для лікування психічних захворювань відображає ширшу тенденцію до застосування комплексних і цілісних підходів у сфері охорони здоров'я. Це пояснюється такими потенційними перевагами, як менша кількість побічних ефектів, менші витрати на лікування та забезпечення альтернативних варіантів терапії за неефективності або недоступності традиційних ліків.

Близько 80 % населення світу, як зазначають дослідники, покладаються на фітотерапію як засіб первинної медичної допомоги. Зокрема, у численних дослідженнях вивчали ефективність різних рослинних препаратів для лікування пацієнтів із депресією (Varshney et al., 2023).



Примітки: ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності; CREB — білок, що зв'язується з цАМФ-чутливим елементом; BDNF — нейротрофічний фактор головного мозку; VGF — секретований білок — нейропептидний попередник, який регулюється BDNF і нейронною активністю в центральній нервовій системі.

Рисунок. Потенційні напрями терапевтичного застосування шафрану

Адаптовано згідно з S. Chauhan et al. Exploring the potential of saffron as a therapeutic agent in depression treatment: a comparative review. *Yale J Biol Med*. 2024. Vol. 97, № 3. P. 365–381.

У низці досліджень також було продемонстровано, що застосування препаратів на основі шафрану асоційоване з меншою кількістю небажаних явищ, ніж звичайних АД. Це робить їх доволі привабливим варіантом для пацієнтів, які можуть бути чутливими до побічних ефектів традиційних ліків (Munir et al., 2023).

Шафран (спеція, отримувана з рослини *Crocus sativus L.*) є багатообіцяючим альтернативним засобом лікування депресії. Його антидепресивний, кардіопротекторний і хіміопрофілактичний ефекти зумовлені наявністю у складі шафрану потужних фітохімічних речовин і біоактивних сполук, як-от кроцин, кроцетин і сафранал. Також доведено їхній потенціал для лікування таких станів, як депресія та хвороба Альцгеймера (Moshiri et al., 2015; Mir et al., 2022).

За депресії препарати на основі шафрану чинять вплив на хімічні сполуки, задіяні у функціонуванні головного мозку, як-от серотонін, що сприяє поліпшенню настрою. Дія екстракту шафрану полягає в пригніченні зворотного захоплення серотоніну в синапсах, зумовлюючи антидепресивний ефект (Amini et al., 2023; Irani et al., 2023; Yang et al., 2023).

Фітохімічні компоненти шафрану та механізми їхньої терапевтичної дії

Шафран вважається однією з найдавніших спецій, яку використовували в різних культурах у різні періоди (Hausenblas et al., 2013; Jackson et al., 2021). Із висушених темно-червоних ниткоподібних маточок квіток шафрану (стигм) виробляють пряність із унікальними смаковими властивостями та харчовий барвник жовтогарячого кольору (Dave et al., 2016; Cicco, 2022). Лікувальні властивості шафрану зумовлені біологічно активними сполуками, які відповідають за унікальний колір, смак і аромат шафрану (Irfan et al., 2022; Rasmi et al., 2022).

Біологічно активними компонентами *C. sativus* є кроцин, кроцетин і сафранал (Christodoulou et al., 2015). Яскравий колір стигм зумовлений кроцином, потужним антиоксидантом, який також чинить кардіопротекторну дію. Кроцетин, ще одна важлива сполука, сприяє поліпшенню когнітивних функцій. Сафраналу, який надає шафрану характерний аромат, притаманна антидепресивна й анксіолітична дія. Відомий також його нейропротективний ефект, особливо за нейродегенеративних захворювань (Akowuah and Htar, 2014; Zouagui and Sbabou, 2022).

Характерний гіркуватий смак шафрану надає пікрокроцин, попередника сафраналу. Пікрокроцин також має лікувальні властивості, хоча його специфічні терапевтичні ефекти підтверджені не так добре, як для кроцину та сафраналу.

Шафран містить понад 160 летких і ароматичних сполук, як-от терпени, терпеновий спирт та ефіри, що сприяють його унікальному аромату та фармакологічному профілю. Терапевтичне застосування згаданих сполук широке — від захисту серцево-судинної системи до впливу на психічне здоров'я та нейропротекції. Дослідники продовжують виявляти повний спектр лікувальних ефектів шафрану (Mohajeri et al., 2020; Avila-Sosa et al., 2022).

Шафран містить багато каротиноїдів, як-от лікопін, α- і β-каротин, зеаксантин, а також водорозчинний апокаротиноїд кроцетин і складний глікозиловий ефір кроцин. Ці сполуки зумовлюють його антиоксидантну, протизапальну, протиракову та нейропротекторну дію (Sahoo, 2023; Long et al., 2024).

Компоненти шафрану, особливо кроцин і кроцетин, відіграють важливу роль у поглинанні вільних радикалів і захисті клітин від оксидативного стресу, що знижує ризик генотоксичності та неопластичних трансформацій у клітинах. Шафран і його біологічно активні компоненти пов'язують із хіміопрофілактичними ефектами, що вказує на потенційну роль у стратегіях профілактики раку. Дані доклінічних досліджень продемонстрували протипухлинну, нейропротекторну та імуномодулювальну дію шафрану (Ghaffari et al., 2019; Mzabri et al., 2019; Zamani et al., 2022).

Антигенотоксичний ефект шафрану допомагає захистити клітинну ДНК від шкідливих мутацій, які можуть призводити до раку. Усі ці властивості активізують інтерес до потенційного застосування шафрану з різними терапевтичними й профілактичними цілями (Sami et al., 2022; Yang et al., 2023; Long et al., 2024).

На рисунку зображено потенційні напрями терапевтичного застосування шафрану.

Антиоксидантна дія

Потужна антиоксидантна дія препаратів на основі шафрану та їхня здатність поглинати вільні радикали зумовлена наявністю каротиноїдів кроцину та кроцетину. Вони пригнічують перекисне окиснення ліпідів і підсилюють активність антиоксидантних ферментів, захищаючи клітини від пошкодження, спричиненого оксидативним стресом, зберігаючи клітинну цілісність і функцію. Застосування кроцину значно знижує рівень маркера оксидативного стресу малонового діальдегіду та підвищує загальну антиоксидантну здатність плазми крові (Rahmani et al., 2014; Abedi et al., 2023).

Таблиця. Ефективність препаратів шафрану для лікування депресії за даними клінічних досліджень

Тип дослідження (посилання)	Пацієнти (кількість)	Втручання (дозування)	Препарат порівняння	Тривалість дослідження (тижні)	Результати
Подвійне сліпе РКД (Akhondzadeh et al., 2007)	Пацієнти з депресією (40)	Препарат *Crocus sativus* (по 15 мг двічі на добу)	Флуоксетин (по 10 мг двічі на добу)	8	Дія подібна до ефекту флуоксетину
Подвійне сліпе РКД із контролем плацебо (Akhondzadeh et al., 2007)	Пацієнти з депресією (40)	Препарат *Crocus sativus*, капсули (по 30 мг двічі на добу)	Плацебо	6	Ефективність вища, ніж за приймання плацебо
Подвійне сліпе РКД із контролем плацебо (Moshiri et al., 2006)	Пацієнти з депресією (40)	Препарат *Crocus sativus*, капсули (по 30 мг двічі на добу)	Плацебо	6	Ефективність вища, ніж за приймання плацебо
Подвійне сліпе дослідження (Masinaei Nezhad et al., 2005)	Студенти медичного факультету (50)	Фіточай на основі шафрану (тричі на добу)	Оцінювання стану до та після втручання	4	Зниження показника за шкалою оцінювання депресії Бека ($p < 0,0001$)
Подвійне сліпе РКД (Mazidi et al., 2016)	Пацієнти з депресією (70)	Препарат *Crocus sativus*, капсули (100 мг/добу)	Плацебо	12	Зниження показника за шкалою оцінювання депресії Бека вдвічі порівняно з прийманням плацебо
Подвійне сліпе РКД (Noorbala et al., 2005)	Пацієнти з депресією (40)	Водноспиртовий екстракт шафрану (30 мг/добу)	Флуоксетин (по 20 мг двічі на добу)	6	Дія подібна до ефекту флуоксетину

Примітка. РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

Адаптовано згідно з S. Chauhan et al. Exploring the potential of saffron as a therapeutic agent in depression treatment: a comparative review. *Yale J Biol Med*. 2024. Vol. 97, № 3. P. 365–381.

Протизапальний ефект

Шафран має протизапальну дію, зумовлену інгібуванням прозапальних цитокінів і ферментів, як-от циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) та індуцибельна NO-синтаза, зменшуючи інтенсивність запалення на клітинному рівні. Кроцин чинить нейропротекторну дію, впливаючи на оксидативний стрес і запальні реакції (Salem et al., 2022).

Антиатерогенна дія

Компонент шафрану кроцетин сприяє зниженню активності лактатдегідрогенази та креатинкінази й зменшенню вмісту малонового діальдегіду, які є індикаторами серцево-судинних чинників ризику, може бути корисним для профілактики атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Екстракт шафрану має ефект стабілізації атеросклеротичних бляшок як на ранніх, так і пізніх стадіях атеросклерозу (Butnariu et al., 2022; Kasim et al., 2023).

Антиапоптотичний ефект

Біоактивні компоненти шафрану допомагають запобігти запрограмованій смерті клітин, сприяючи їх виживанню та цілісності тканин. Власне, антиапоптотична активність має вирішальне значення за різних захворювань, при яких відбувається надмірна загибель клітин (Ghaffari and Roshanravan, 2019).

Антигіпертензивна дія

Сафранал і кроцетин сприяють контролю артеріального тиску завдяки модуляції клітинних механізмів, залучених до тонусу судин. За даними досліджень, застосування шафрану може чинити антигіпертензивну дію через різні механізми, зокрема завдяки підвищенню концентрації оксиду азоту (NO), посиленню антиоксидантних властивостей, регуляції функції ендотелію та послабленню шляху рецептора активатора фактора транскрипції NF-κ (Setayesh et al., 2021).

Гіполіпідемічний ефект

Компоненти шафрану сприяють зниженню рівня тригліцеридів і холестерину в клітинах, поліпшуючи ліпідний профіль і знижуючи ризик серцево-судинних захворювань, пов'язаних із дисліпідемією. Препарати шафрану ефективно знижують рівень глюкози в плазмі натще і вміст глікованого гемоглобіну (Christodoulou et al., 2015).

Можливості застосування препаратів шафрану для лікування депресії

Препарати на основі шафрану мають потенціал для лікування депресії завдяки впливу на такі нейромедіатори, як серотонін, дофамін і норадреналін. Антидепресивні властивості шафрану порівнянні з АД, як-от флуоксетин, іміпрамін і циталопрам. Він чинить потужний антиоксидантний і протизапальний ефект, що важливо, оскільки оксидативний стрес і запалення є визначними складовими патогенезу депресії (Shafiee et al., 2018; José Bagur et al., 2018; Marx et al., 2019). Результати метааналізу W. Marx et al. (2019) підтвердили, що препарати шафрану були ефективнішими, ніж плацебо, для лікування пацієнтів із депресією і тривожними розладами. Препарати на основі шафрану є перспективною альтернативою стандартним АД. Активні компоненти шафрану, кроцин і сафранал, модулюють кілька систем нейромедіаторів, залучених до регуляції настрою, зокрема серотонінову й дофамінову. Шафран пригнічує дію транспортера серотоніну (SERT) подібно до СІЗЗС, збільшуючи доступність серотоніну в синаптичній щілині. Це сприяє поліпшенню настрою та редукції симптомів депресії. За даними досліджень на тваринних моделях, ефективність екстрактів шафрану, зокрема таких компонентів, як шафранал і кроцин, подібна до дії СІЗЗС флуоксетину (Monchaux de Oliveira et al., 2023).

Компоненти шафрану сприяють вивільненню дофаміну, підвищують рівень нейротрофічного фактора мозку (BDNF), який має вирішальне значення для нейрогенезу

Згідно з настановою Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT, 2022) щодо лікування психічних розладів нутрицевтиками та фітопрепаратами:

Шафран (*Crocus sativus*) у дозі 30 мг екстракту стигм (або стандартизованій щодо ізомерів сафраналу чи кровину) від одного до трьох разів на добу (залежно від екстракту) *попередньо рекомендовано* для *монотерапії* або *додаткового* застосування при ВДР (депресії легкого та помірного ступеня).

Ступінь доказовості: А (статистично значущий метааналіз).

Сила рекомендації: попередньо рекомендовано (++).

Довідкова інформація:

- Результати метааналізу продемонстрували переконливі докази ефективності лікування ВДР.
- Необхідне більш масштабне міжнародне РКД для отримання додаткових доказів на підтримку використання шафрану в лікуванні ВДР.
- Дані щодо безпеки є прийнятними (можливі незначні побічні ефекти, наприклад із боку шлунково-кишкового тракту, а також посилене сприйняття розумової стимуляції).
- Важливо дотримуватися вимог щодо якості й стандартизації екстрактів шафрану.

Адаптовано згідно з Sarris J., Ravindran A., Yatham L.N. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022. Vol. 23, № 6. P. 424–455.

та синаптичної пластичності. Дослідники пов'язують підвищений рівень BDNF із поліпшенням настрою та когнітивних функцій. Як відомо, компоненти шафрану впливають на шлях кінуреніну, зменшуючи вироблення шкідливих метаболітів, пов'язаних із запаленням мозку та розладами психічного здоров'я. Кроцин інгібує ферменти, залучені до цього шляху, що сприяє зниженню рівня шкідливих метаболітів та допомагає підтримувати баланс нейромедіаторів, поліпшуючи настрій (Monchaux de Oliveira et al., 2023).

На тваринній моделі було продемонстровано, що застосування стандартизованого екстракту шафрану, який містить біологічно активні сполуки сафранал й ізомери кроцину, зменшує ознаки ангедонії та чинить антидепресивний ефект (Orio et al., 2020).

У клінічних дослідженнях порівнювали ефекти застосування шафрану з традиційними АД. Було продемонстровано, що шеститижневий курс лікування препаратом шафрану сприяв зменшенню симптомів депресії і тривожних розладів не менш ефективно, ніж терапія циталопрамом (Jackson et al., 2021). Результати дослідження S.F. Omidkhoda et al. (2022) засвідчили, що приймання препарату шафрану в дозі 30 мг/добу протягом шести тижнів сприяло антидепресивному ефекту в пацієнтів літнього віку, подібному до застосування сертраліну в дозі 50 мг/добу.

Шафран і його фітохімічні компоненти мають властивості природних АД і можуть бути корисними при лікуванні пацієнтів із депресією, що підтверджує доцільність їх використання як природних АД (Shahmansouri et al., 2014; Matraszek-Gawron et al., 2022). Однак для повного розуміння їхнього профілю ефективності та безпеки необхідні подальші клінічні дослідження. Дані ефективності препаратів шафрану для лікування депресії представлено в таблиці.

Антиоксидантні та протизапальні властивості шафрану посилюють його антидепресивний ефект, оскільки зменшують інтенсивність запалення та оксидативного стресу, що сприяє захисту нейронів і підвищенні стабільності настрою (Siddiqui et al., 2018; Bian et al., 2020).

На думку S. Chauhan et al., препарати на основі шафрану можливо використовувати як окрему терапію для осіб, які шукають природні альтернативи звичайним АД, або як засіб додаткової терапії поряд із традиційними ліками, що потенційно сприятиме підвищенню загальної ефективності лікування та зменшенню побічних ефектів. Інтеграція препаратів шафрану в протоколи лікування узгоджується з акцентом на персоналізовану медицину, забезпечуючи адаптацію планів лікування до індивідуальних потреб пацієнтів. Ефективність компонентів шафрану як за депресії, так і за тривожних розладів робить його привабливим варіантом цілісного підходу до поліпшення психічного здоров'я.

Дані поточних досліджень підтверджують ефективність шафрану за депресії легкої та помірної тяжкості, проте, необхідні більш масштабні, сплановані в належний спосіб, щоб підтвердити його довгострокову ефективність і профіль безпеки (Hausenblas et al., 2013; Yue et al., 2017; Siddiqui et al., 2018; Bian et al., 2020; Monchaux de Oliveira et al., 2023). Стандартизація та характеристика активних інгредієнтів шафрану також важливі для подальших досліджень і клінічного застосування (José Bagur et al., 2018).

Висновки

Препарати на основі шафрану є природними АД зі сприятливим профілем безпеки та ефективністю, порівнянною з результативністю стандартних методів лікування ВДР. Різноманітні механізми дії активних компонентів шафрану, зокрема модуляція систем нейромедіаторів, посилення дії нейротрофічних чинників і зменшення оксидативного стресу та запалення, роблять його важливим доповненням до лікування пацієнтів з афективними розладами. Інтеграція шафрану в протоколи лікування може забезпечити більш комплексний і цілісний підхід до терапії депресії. Препарати шафрану можливо використовувати і як природну альтернативу традиційним АД, і як засоби додаткової терапії, що допоможе підвищити ефективність лікування.

Інтерес до рослинних і дієтичних добавок, які сприяють поліпшенню психічного здоров'я, свідчить про розширення тенденції застосування інтегративних підходів до психіатричної допомоги. Поєднання препаратів шафрану з модифікацією способу життя може бути ефективнішим підходом у подоланні депресії. Визначення конкретних характеристик пацієнтів, які можуть успішно відповідати на терапію компонентами шафрану, допоможе постачальникам медичних послуг адаптувати втручання до індивідуальних потреб, поліпшити прихильність до лікування та його ефективність. Необхідні подальші дослідження ефективності препаратів шафрану та створення настанов щодо його використання в клінічній практиці.

Підготувала ***Наталія Купко***

КРОКСЕН

Mental Health
Gdrava

Комплекс для поліпшення настрою та підвищення працездатності

Екстракт шафрану (Crocus sativus) - 30мг

вплив на нейромедіаторну систему, зокрема модуляцію рівнів серотоніну, дофаміну та норадреналіну. (1)

Магній - 320мг

регулятор нейротрансмісії, бере участь у модуляції NMDA-рецепторів та стрес-реакції. (1)

Фолієва кислота (B9) - 500мкг та вітаміни B6 - 1,4мг, B12 - 2,5мкг

важливі кофактори у метаболізмі гомоцистеїну, що має значення для збереження когнітивних функцій.(1)

Вітамін B1 - 1,1мг

сприяє стабілізації нейрональної мембрани та покращенню нервово-м'язової провідності. (1)

1. Інформаційний лист дієтичної добавки "Кроксен".

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Не є заміною повноцінного раціону харчування.

www.neuronews.com.ua

Застосування диклофенаку за неврологічних станів: перевірена ефективність і пошук нових підходів

Диклофенак, нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), використовують для знеболювання та зменшення запалення. Його ефективність, зокрема за нейропатичного болю та інших неврологічних станів, протягом десятиліть було підтверджено в численних дослідженнях.

Застосування диклофенаку схвалено Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування гострого та хронічного болю, пов'язаного із запальними станами, особливо за уражень кістково-м'язової системи: остеоартриту, ревматоїдного артриту й анкілозувального спондиліту. Препарат також використовують для місцевого лікування актинічного кератозу (Pirard et al., 2005; Tampucci et al., 2019). Диклофенак був синтезований 1973 року і є найчастіше призначуваним НПЗП у всьому світі (McGettigan and Henry, 2013; Altman et al., 2015). Крім того, вказаний препарат використовують поза затвердженими показаннями для лікування жовчної коліки, уражень рогівки, лихоманки, подагри, мігрені, міалгії та болю після епізіотомії. Застосування диклофенаку у формі 1 % гелю схвалено для лікування артритного болю (Alfaro and Davis, 2025). Також у дослідженнях продемонстровано переваги використання диклофенаку після хірургічних втручань, для зменшення потреби в невідкладній аналгезії (Standing et al., 2009).

Диклофенак є НПЗП, що належить до сімейства фенілоцтової кислоти, і зменшує запалення, має знеболювальні та жарознижувальні властивості як і інші препарати цього класу (Altman et al., 2015). Механізм дії препарату полягає в пригніченні активності циклооксигеназ (ЦОГ-)1 і ЦОГ-2, причому селективно інгібує ЦОГ-2 приблизно в чотири рази інтенсивніше (Alfaro and Davis, 2025).

Периферичні знеболювальні ефекти диклофенаку пояснюються його активністю щодо зниження доступності сенсибілізованих периферичних больових рецепторів завдяки понижувальної регуляції, що, ймовірно, досягається через стимуляцію шляху цГМФ / L-аргініну / оксиду азоту через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів. Крім того, диклофенаку притаманна активність щодо зниження раніше підвищених рівнів субстанції Р, відомого прозапального нейропептиду з ноцицептивною активністю в синовіальній рідині пацієнтів із ревматоїдним артритом (Alfaro and Davis, 2025).

Ефективність диклофенаку за м'язово-скелетного болю

М'язово-скелетний біль, який уражає переважно м'язи, суглоби, зв'язки та сухожилля внаслідок травм і розтягнень, є значною проблемою світового масштабу. У світі близько 1,71 млрд осіб потерпають від такого болю (WHO, 2019). Незалежно від віку, статі чи економічного статусу, приблизно 47 % населення планети протягом життя переживали щонайменше один епізод болю в скелетно-м'язовій системі. Недостатньо контрольований скелетно-м'язовий біль чинить негативний вплив на якість життя і зумовлює серйозні фінансові та соціальні проблеми (El-Tallawy et al., 2021). За даними дослідження глобального тягаря хвороб (GBD), біль у нижній частині спини є основною причиною років, прожитих з інвалідністю в більшості країн, а захворювання опорно-рухового апарату є групою в структурі тягаря інвалідності, пов'язаної з неінфекційними захворюваннями (Blyth et al., 2019).

Дослідження M.T.S. Priya et al. (2024) було присвячене порівнянню ефективності та безпеки часто застосовуваних аналгетичних пероральних препаратів для короткострокового лікування пацієнтів із гострим м'язово-скелетним болем. Пацієнтів у випадковий спосіб розподілили на чотири групи для

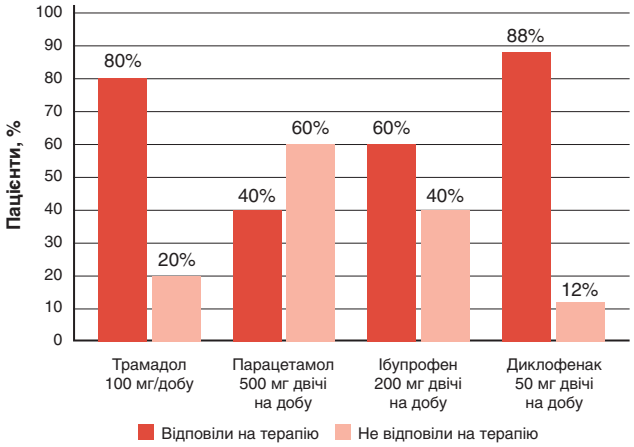


Рисунок 1. Ефективність різних терапевтичних підходів до знеболювання за візуальною аналоговою шкалою

Адаптовано згідно з M.T.S. Priya et al. A prospective study of safety and efficacy of oral analgesics in the management of acute musculoskeletal pain. *Int J Curr Pharm Res*. 2024. Vol. 16, № 3. P. 89–94.

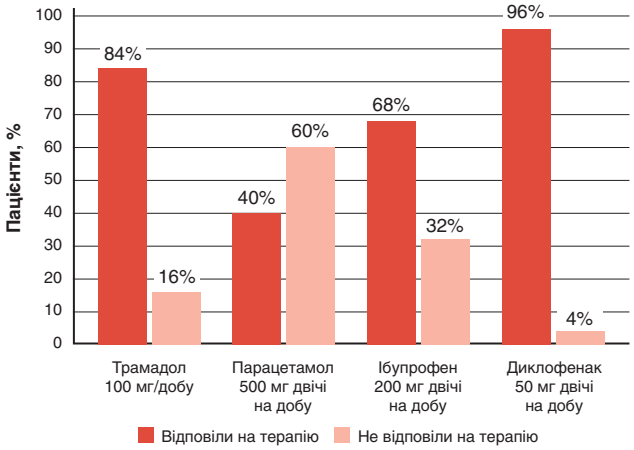


Рисунок 2. Ефективність різних терапевтичних підходів до знеболювання за вербальною рейтинговою шкалою

Адаптовано згідно з M. Tejaswi Saipriya et al. A prospective study of safety and efficacy of oral analgesics in the management of acute musculoskeletal pain. *Int J Curr Pharm Res*. 2024. Vol. 16, № 3. P. 89–94.

отримання протягом тижня терапії одним із досліджуваних препаратів: трамадолом, парацетамолом, ібупрофеном або диклофенаком. Інтенсивність болю оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) і вербальної рейтингової шкали (Delgado et al., 2018; Mutebi et al., 2016). Отримані результати наведено на рисунках 1 і 2.

Найкращої відповіді на лікування було досягнуто в групах терапії трамадолом і диклофенаком (80 і 84 % респондерів згідно з оцінюванням за ВАШ та 88 і 96 % згідно з оцінюванням за вербальною рейтинговою шкалою відповідно). Трамадол є опіоїдним аналгетиком; препаратам цієї групи притаманні такі побічні ефекти, як нудота, блювання, запаморочення, сухість у роті, седація, головний біль, іноді вони можуть викликати судоми, пригнічення дихання, підвищений рівень артеріального тиску, тоді як побічні ефекти неопіоїдних засобів є менш виразними. З погляду безпеки та ефективного полегшення гострого м'язово-скелетного болю диклофенак виявився кращим болезаспокійливим засобом вибору (Priya et al., 2024).

Лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль, надзвичайно рефрактерний тип хронічного болю, може виникати внаслідок компресії нервів, каналопатій, автоімунних захворювань та порізів (Bannister et al., 2020). Для нього характерний спонтанний біль, алодинія та гіпералгезія (Fiore et al., 2022; Kong et al., 2022). Сучасний фармакологічний підхід до лікування нейропатичного болю переважно полягає в застосуванні антидепресантів, протинападових препаратів, опіоїдів та НПЗП (Attal and Bouhassira, 2021).

Хоча ці препарати можуть полегшувати біль, їхня ефективність обмежена. Нині клінічно розроблені препарати пролонгованої дії, але вони мають відносно короткий або тривалий час вивільнення. Тому першочерговим завданням є розробка нової лікарської форми, яка може поліпшити знеболення, водночас подовживши тривалість дії.

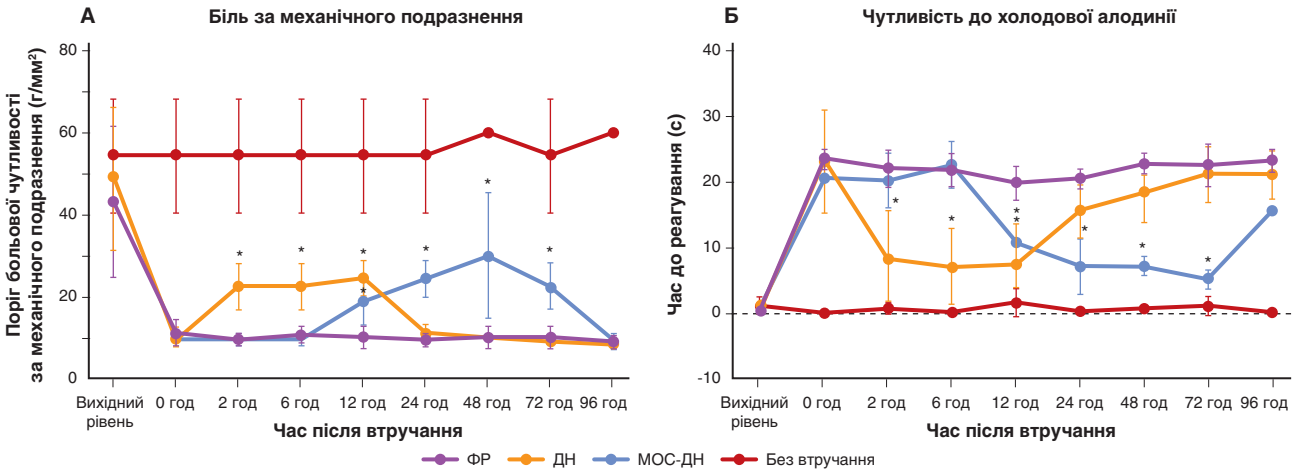
Композиції з уповільненим вивільненням

Як відомо, нейропатичний біль є складним, рецидивним і важко піддається лікуванню, потребуючи застосування потужних аналгетиків. Диклофенак натрію чинить сильну знеболювальну дію з мінімальними побічними ефектами, проте він має короткий період напіввиведення та швидко елімінується, що зумовлює необхідність частого приймання для підтримання терапевтичних концентрацій (Ozturk et al., 2020). Диклофенак натрію пролонгованої дії потребує щоденного дозування. Тож розробка лікарської форми із системою доставки диклофенаку натрію з контрольованим вивільненням для забезпечення безперервного знеболення є актуальною задачею як для науковців, так і клініцистів.

Останнім часом значну увагу привертає застосування металоорганічних каркасних структур для цілей доставки лікарських засобів. Це зумовлено їхньою надзвичайною стабільністю, значною питомою поверхнею та високою пористістю (Yao et al., 2021). У сфері біомедичних застосувань широко використовують наноматеріал серії MIL (Materials of Institute Lavoisier), металоорганічна каркасна структура MIL-101 (Fe), яка синтезується за високотемпературних умов для надання їй бажаних властивостей, як-от висока ефективність завантаження лікарськими засобами та їх контрольоване вивільнення (Liu et al., 2021). У дослідженнях *in vivo* підтверджено, що MIL-101 (Fe) є мінімально токсичною, тому вважається, що її застосування як носія для інкапсуляції диклофенаку натрію для полегшення нейропатичного болю є науково обґрунтованою пропозицією (Karimi Alavijeh and Akhbari, 2020).

Метою дослідження Y. Zhang et al. (2024), здійснюваного з використанням тваринної моделі, було оцінити ефективність застосування MIL-101 (Fe), навантаженої диклофенаком натрію, для полегшення нейропатичного болю. Вивільнення диклофенаку натрію було тривалим, із початковим сплеском протягом перших 12 годин для досягнення терапевтичних концентрацій *in vivo* і виникнення знеболювального ефекту, після чого відбувалося повільне і тривале вивільнення, що подовжувало ефективність дії препарату. Застосування MIL-101 (Fe), навантаженого диклофенаком натрію, допускало ефективно полегшувати біль і забезпечувати тривалий ефект.

На рисунку 3 представлено результати оцінювання ефективності зменшення ноцицептивного болю, спричиненого механічним подразником, а також зменшення чутливості до холодової алодинії. Отримані результати,



Примітки: ФН – фізіологічний розчин; ДН – диклофенак натрію; МОС-ДН – металоорганічна структура MIL-101(Fe) з ДН; * p < 0,05, різниця є статистично значущою.

Рисунок 3. Вплив диклофенаку натрію на ноцицептивний біль за механічного подразнення (А) та чутливість до холодової алодинії (Б)

Адаптовано згідно з Y. Zhang et al. Diclofenac sodium nanomedicine results in pain–relief and differential expression of the RNA transcriptome in the spinal cord of SNI rats. *Int J Pharm. 2024 Jun* 25. Vol. 659. P. 124276.

як зазначають науковці, відкривають новий багатообіцяючий шлях для клінічного медикаментозного лікування пацієнтів із нейропатичним болем.

Комбінація диклофенаку та мірогабаліну Перспективним підходом до підвищення ефективності зменшення нейропатичного болю є одночасне застосування диклофенаку з мірогабаліном. Останній також відомий як DS-5565, є лігандом α2δ-1, який був розроблений для лікування болю, пов'язаного з діабетичною периферичною нейропатією, фіброміалгією та постгерпетичною невралгією. За нейропатичного болю ефективне одночасне застосування мірогабаліну безилату в комбінації з НПЗП, однак механізм такої дії залишається невідомим.

H. Chikubu et al. (2025) мали на меті оцінити механізм цього синергічного ефекту за нейропатичного болю на тваринній моделі хронічного конструктивного ураження. Дорзальні корінцеві ганглії досліджували методом імуногістохімії на наявність пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, а також визначали імунореактивність у мічених нейронах. Отримані дані засвідчили, що мірогабаліну безилат пригнічує вивільнення нейропептиду безпосередньо з пресинаптичного аферентного нейрона, внаслідок чого відбувається пригнічення активації клітин глії.

Своєю чергою, диклофенак натрію пригнічує активність ЦОГ-2 і продукування простагландинів, пов'язане з аллодинією. На думку дослідників, саме ці ефекти мірогабаліну безилату та диклофенаку натрію сприяли досягненню потужного аналгетичного ефекту. Застосування такої комбінації є перспективним напрямом для ефективного лікування пацієнтів із нейропатичним болем.

Лікарські форми для трансдермального застосування

Знеболення після хірургічних процедур є ключовим аспектом догляду пацієнтів, що чинить суттєвий вплив на процес одужання, задоволеність і загальні результати. Пошук підходів до ефективного післяопераційного знеболення сприяв дослідженню ефективності різних фармакологічних засобів, серед яких трансдермальні пластирі привернули увагу завдяки простоті використання, тривалому вивільненню діючої речовини та мінімальним системним побічним ефектам (Kumar et al., 2017).

Лікування післяопераційного болю, особливо таких планових втручань, як вправлення грижі, кесарів розтин і гістеректомія, є актуальною проблемою. Ефективний контроль болю не лише підвищує комфорт пацієнта, а й сприяє зменшенню тривалості перебування такого пацієнта в стаціонарі та знижує ризик післяопераційних ускладнень. Традиційні системні аналгетики, попри свою ефективність, часто асоціюються з побічними ефектами, які можуть перешкоджати одужанню або створювати ризики для пацієнтів із певними супутніми захворюваннями. Як наслідок, зростає інтерес до локальних, цілеспрямованих стратегій знеболення.

Перевагами трансдермального бупренорфіну, потужного опіоїдного аналгетика, є стабільність рівню в плазмі, із мінімальними піками й спадами, а також низький ризик системних побічних ефектів, характерних для застосування пероральних або парентеральних опіоїдів. Ефективність бупренорфіну для лікування хронічного болю добре підтверджена, але його роль за гострого післяопераційного болю потребує подальшого вивчення (Kress, 2009).

Зокрема, пластирі з диклофенаком забезпечують локальну протизапальну та знеболювальну дію з меншою частотою системних побічних ефектів, як-от шлунково-кишкові розлади або ниркова недостатність. Однак порівняльна ефективність і безпека цих методів лікування в післяопераційному періоді натепер вивчені недостатньо (Likar, 2006).

Метою дослідження F.D. Rajasab et al. (2024) було порівняти ефективність і безпеку використання двох трансдермальних пластирів для зменшення післяопераційного болю, діючими речовинами у складі яких були бупренорфін і НПЗП диклофенак. Дослідники вивчали не лише знеболювальний ефект, але й профіль безпеки, задоволеність пацієнтів і вплив на післяопераційне відновлення кожного втручання, щоб отримати доказову інформацію, яка може допомогти в прийнятті клінічних рішень щодо післяопераційного знеболення.

Сто пацієнтів, які перенесли планові операції на органах черевної порожнини, були рандомізовані на дві групи для отримання післяопераційного знеболення із застосуванням трансдермального пластиру з бупренорфіном або диклофенаком.

Таблиця 1. Інтенсивність болю (у балах за цифровою рейтинговою шкалою) у різні проміжки часу

Час оцінювання	ТДП із бупренорфіном	ТДП із диклофенаком	Значення p
До застосування ТДП	6,78 ± 0,60	6,50 ± 1,05	0,217
Тиждень після застосування ТДП	5,28 ± 1,00	3,36 ± 1,40	< 0,001
Два тижні після застосування ТДП	4,36 ± 0,88	2,48 ± 1,25	< 0,001
Чотири тижні після застосування ТДП	3,68 ± 0,95	3,24 ± 0,89	0,334

Примітка. ТДП — трансдермальний пластир.

Адаптовано згідно з F.D. Rajasab et al. A comparative study of transdermal buprenorphinepatch versus transdermal diclofenac patch for post-operative analgesia in elective below umbilical surgeries. *Int J Curr Pharm Res*. 2024 july. URL: http://journals.innovareacademics.in/index.php/ijcpr/article/view/51824

Таблиця 2. Оцінювання індексу WOMAC у різні проміжки часу

Час оцінювання	ТДП із бупренорфіном	ТДП із диклофенаком	Значення p
До застосування ТДП	58,50 ± 3,40	59,00 ± 3,20	0,106
Тиждень після застосування ТДП	35,90 ± 3,00	29,50 ± 5,20	< 0,001
Два тижні після застосування ТДП	27,60 ± 1,90	19,80 ± 6,50	< 0,001
Чотири тижні після застосування ТДП	26,20 ± 2,10	25,20 ± 3,70	0,270

Примітки: ТДП — трансдермальний пластир, WOMAC — рейтингова шкала функціонального відновлення за індексом університетів Західного Онтаріо та МакМастера.

Адаптовано згідно з F.D. Rajasab et al. A comparative study of transdermal buprenorphine patch versus transdermal diclofenac patch for post-operative analgesia in elective below umbilical surgeries. *Int Curr Pharm Res*. 2024 july. URL: http://journals.innovareacademics.in/index.php/ijcpr/article/view/51824

Показники інтенсивності болю, оцінені за цифровою рейтинговою шкалою, функціонального відновлення, за індексом університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC), а задоволеність пацієнтів визначали на початку дослідження, через один, два та чотири тижні після застосування. В обох групах було досягнуто значущого зменшення виразності болю із часом (табл. 1 і 2).

Однак після першого і другого тижнів у групі терапії диклофенаком спостерігалося значніше полегшення болю ($p < 0,001$) й більша задоволеність пацієнтів. Через чотири тижні відмінності в показниках болю та індексі WOMAC між групами не були статистично значущими, що вказує на однакову довготривалу ефективність препаратів.

Адаптація стратегій лікування болю до індивідуальних потреб пацієнта та фаз відновлення є важливим чинником для оптимізації післяопераційного догляду. Науковці дійшли висновку, що попри належну ефективність для лікування післяопераційного болю трансдермальних пластирів як із бупренорфіном, так і з диклофенаком, останні забезпечують краще короткочасне полегшення болю та задоволення пацієнтів. Хоча обидва методи лікування сприяли ефективному доланню больових відчуттів, пластир із диклофенаком був кращим з погляду раннього післяопераційного знеболення та задоволеності пацієнтів. Цей висновок акцентує на потребі в персоналізованих стратегіях знеболення, як-от фармакологічний профіль аналгетиків та результати, орієнтовані на пацієнта (Rajasab et al., 2024).

Ще одним із найпоширеніших хронічних больових розладів є хронічний біль у попереку, який часто поєднує змішані типи болю. S. Yamaguchi et al.(2023) оцінювали ефективність поєднання системного трансдермального пластиру, що містить диклофенак натрію, дієвий для зменшення ноцицептивного болю, із лігандом α2δ Ca2+-каналу, результативним за нейропатичного болю, для лікування пацієнтів із хронічним болем у попереку.

Отримані результати підтвердили, що застосування комбінації сприяло адитивному ефекту, про що свідчило поліпшення показників виразності болю за ВАШ. У пацієнтів не спостерігалося побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, типових для НПЗП, або запаморочень чи головокружіння, які зазвичай виникають при застосуванні лігандів α2δ Ca2+-каналу. Комбінація системного трансдермального пластиру з диклофенаком натрію і ліганду α2δ Ca2+-каналу може мати кращу ефективність у лікуванні хронічного болю в попереку, ніж кожен із засобів окремо.

Також ефективність диклофенаку натрію у формі трансдермального пластиру та його незначний плазмовий / системний вплив підтверджено у всебічному огляді даних відповідних фармакокінетичних і біофармацевтичних досліджень, метою якого було визначити оптимальне дозування і лікарські форми препаратів НПЗП. За даними дослідження, трансдермальний пластир із вмістом диклофенаку 1,5–2 % не лише підвищує місцеву біодоступність і аналгетичний ефек, а й полегшує нейропатичний біль. Для підтвердження цих висновків необхідні подальші дослідження залежності доза-відповідь та антиангіогенних властивостей трансдермальних НПЗП, щоб обґрунтувати їх використання за нейропатій (LaStella and Arshad, 2025).

Висновки

Завдяки унікальним фармакологічним властивостям і комплексному механізму дії застосування диклофенаку допомагає досягти балансу ефективності й безпеки терапії. Дані численних досліджень підтвердили переваги застосування НПЗП диклофенаку в неврології, зокрема при лікуванні пацієнтів із м'язово-скелетним та нейропатичним болем, а також для зменшення післяопераційного болю.

Ефективність застосування диклофенаку підвищується при поєднанні з іншими препаратами або у складі лікарських форм із пролонгованим вивільненням. Необхідні подальші дослідження, які допоможуть глибше зрозуміти механізми дії вказаного препарату, щоб оптимізувати його використання для лікування неврологічних станів.

Підготувала ***Наталія Купко***

www.neuronews.com.ua

Постінсультний емоціоналізм: патофізіологія, поширеність та лікування

Емоціоналізм після інсульту — поширений психоемоційний розлад, якому притаманний утруднений контроль над власними емоціями з повторюваними епізодами плачу чи сміху. Його виявляють у кожного п'ятого пацієнта через шість місяців після інсульту. Попри високу поширеність цього розладу, він лишається недостатньо вивченим. До вашої уваги представлено огляд статті N.M. Broomfield et al. «Post-stroke emotionalism: Diagnosis, pathophysiology, and treatment» у виданні *International Journal of Stroke* (2024; Vol. 19 [8]: 857–866), які описали основні симптоми постінсультного емоціоналізму, його нейробіологію, предиктори та провокувальні чинники, а також оцінювання й лікування.

Емоціоналізм після інсульту (ЕПІ) належить до розладів неврологічного походження, який має вторинні наслідки, пов'язані з порушеннями психіки та поведінки, як-от підвищена тривожність (реакція на стрес), соціальне уникнення та брак упевненості в собі (McAleese et al., 2021; Broomfield et al., 2022). ЕПІ відрізняється від депресії, але для обох станів плач є центральним компонентом (Tang et al., 2004; Wortzel et al., 2008). Він може виникати на тлі хвороби Альцгеймера, судинної деменції, хвороби моторних нейронів, черепно-мозкових травм, розсіяного склерозу, інсульту тощо (Fitzgerald et al., 2023). Є багато термінів, якими називають схожі стани: псевдобульбарний афект, патологічний сміх або плач, емоційне «нетримання», розлад мимовільної емоційної експресії та емоційна лабільність (Ahmed and Simmons, 2013). A. Carota and P. Calabrese (2013) запропонували концептуалізувати емоційну лабільність та патологічний сміх або плач / псевдобульбарний афект як два стани, розташовані на «континуумі» емоціоналізму. Ці симптоми можуть мати різні, але взаємопов'язані нейронні мережі, хоча підтверджувальних доказів недостатньо. Згадані стани мають неврологічну етіологію та можуть бути неспровокованими, але деякі епізоди ЕПІ, ймовірно, можуть бути зумовлені емоційними стимулами (Fitzgerald et al., 2022). Категоризація підтипів емоціоналізму на підставі емоційної значущості тригерів людини є правдоподібною, але не дослідженою.

Невідомо, де на гіпотетичному «континуумі» емоціоналізму виникає неконтрольований сміх. Взаємодія неврологічних і психічних аспектів може ускладнити диференційну діагностику ЕПІ й депресії, тому необхідний ретельний скринінг, зважаючи на діагностичні критерії та психологічні моделі.

Діагностичні критерії емоціоналізму, особливо після інсульту, вперше описали A. House et al. (1989) як епізоди неконтрольованого плачу тривалістю від кількох секунд до хвилин, що виникають щотижня або частіше, раптово з незначним попередженням або без нього та відрізняються від тих, що були до інсульту. За визначенням J.S. Kim and S. Choi-Kwon (2000), емоціоналізм передбачає надмірний / недоречний сміх чи плач (або обидва стани) порівняно з преморбідним станом із щонайменше двома епізодами за словами пацієнта або його родича. Зростаючий консенсус щодо ЕПІ та зіставлення діагностичних критеріїв дали змогу розробити опитувальник для оцінювання емоціоналізму, пов'язаного з епізодами сльозливості, після перенесеного інсульту (TEARS-Q) (таблиця) (Broomfield et al., 2021).

Поширеність

У більшості досліджень для діагностики в пацієнтів ЕПІ використовували критерії House або Kim. Результати об'єднаного аналізу систематичного огляду та лонгітудинального когортного дослідження свідчать, що ЕПІ чинить вплив приблизно на одну з п'яти осіб, які перенесли інсульт, упродовж шести місяців після епізоду та принаймні на одну з восьми — протягом 12 місяців (Broomfield et al., 2022). Підтипи «лише сміх» та «плач і сміх» після інсульту виникають рідше, ніж «лише плач» (Gillespie et al., 2016). За даними когортного дослідження, присвяченого вивченню емоціоналізму після нещодавнього інсульту (TEARS), у 84 % пацієнтів з ЕПІ відзначався лише плач, в 11 % – лише сміх та у 5 % – плач і сміх (Broomfield et al., 2022). Схожу клінічну картину науковці спостерігали і в попередніх дослідженнях (Calvert et al., 1998). Однак у більшості з них диференціюванню ЕПІ за підтипами не приділяли значної уваги, тож їхня неврологічна етіологія залишається неясною (Carota and Calabrese, 2013).

Нейробіологія

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

Модель Wilson була основною для застосування доти, доки на тлі сучасних методів візуалізації було сформульовано альтернативні теорії. J. Parvizi et al. (2001) проаналізували клінічні випадки й нейровізуалізаційні дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) та висунули припущення, що емоціоналізм виникає внаслідок ураження після інсульту потоку інформації між стовбуром мозку, моторною корою та мозочком.

У неврологічно здорових осіб мозочок модулює та регулює емоційні моторні реакції (плач і сміх) на підставі інформації, отриманої від кори головного мозку, щодо конкретних когнітивних тригерів і соціального контексту. Тобто гучний сміх (моторна реакція) на жарт (когнітивний тригер) може виникати в одному соціальному контексті (відпочинок удома або дозвілля з родиною), але не в іншому (на роботі з колегами, що перебувають на вищому щаблі кар'єрного зростання). Цю адаптивну емоційну реакцію приписують нормальному функціонуванню мозочка та пов'язаного з ним кортико-понто-мозочкового шляху. За емоціоналізму ураження може порушити зв'язок між моторною корою, мостом і мозочком. Тобто мозочок здатний ініціювати неконтрольований плач або сміх, що не є пропорційною реакцією, не модульований соціальним контекстом або виникає без відповідних тригерів (Parvizi et al., 2001). Отже, згідно з моделлю Parvizi, встановлено зв'язок розвитку емоціоналізму з інсультами, які порушують кіркові (фронтальну, моторну, скроневу кору) й низхідні підкіркові (стовбур мозку, мозочок) місця контакту нейронів і ланцюги. Фронтостріарна нейронна мережа, імовірно, також може бути асоційована з патофізіологією ЕПІ. Власне, певну роль може

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

Інсульт може спричинити зміни емоційної експресії, зокрема у вигляді епізодів плачу. Уважно прочитайте наведені нижче твердження та обведіть одну з них, яка найбільше відповідає вашому стану за останні два тижні	
1. За останні два тижні я став(-ла) дещо більш плаксивим(-ою), ніж до інсульту	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
2. За останні два тижні я насправді плакав(-ла) більше, ніж до інсульту * Якщо ви надали відповідь «не погоджуюся» або «категорично не погоджуюся» на пункти 1 і 2, припиніть тест	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
3. Я починаю плакати раптово, лише за кілька секунд або без попередження	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
4. Я починаю плакати, коли я цього не очікую	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
5. Я починаю плакати, навіть якщо мені в цей момент не сумно	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
6. Коли я починаю плакати, то не можу це контролювати чи зупинити	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
7. Я плачу в ситуаціях, у яких до інсульту не плакав(-ла)	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся
8. Я плачу в ситуаціях, у яких до інсульту не плакав(-ла), принаймні раз на тиждень або частіше	• Повністю погоджуюся • Погоджуюся • Не впевнений(-на) • Не погоджуюся • Категорично не погоджуюся

Примітка. Оригінальну версію опитувальника TEARS-Q можна знайти за посиланням *www.expresslicensing.uea.ac.uk*.

Адаптовано згідно з N.M. Broomfield et al. Post-stroke emotionalism: Diagnosis, pathophysiology, and treatment. *International Journal of Stroke*. 2024 Vol. 19, № 8. P. 857–866.

відігравати порушення серотонінергічної нейротрансмісії (Wang et al., 2016; Alkhasli et al., 2019). Гальмівним нейромедіатором є серотонін, який бере участь у регуляції настрою та виробляється виключно в ядрах шва стовбура мозку, що пов'язані з ЕПІ. До нейроанатомії ЕПІ залучені кілька серотонінергічних проекційних зон, пов'язаних із кірково-підкірковими ділянками мозку (мозочок, смугасте тіло, лобова та моторна кора). Дифузну нейроанатомічну картину ЕПІ можна зрозуміти на підставі даних про вироблення та модуляцію серотоніну. За даними генетичних та візуалізаційних досліджень, серотонін має зв'язок з ЕПІ (Murai et al., 2003; Ko et al., 2018). Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які обмежують

виключно захоплення серотоніну в синапсі, сприяють стабілізації ЕПІ (Choi et al., 2013; Choi-Kwon et al., 2006). Втім, необхідні дані високоякісних клінічних досліджень для отримання відповідної інформації щодо ефективності й безпеки препаратів згаданої групи (Allida et al., 2022).

Оцінювання стану

У кокранівському огляді, присвяченому фармацевтичним втручанням при ЕПІ, автори закликали розробити стандартизований метод діагностування емоціоналізму та визначення тяжкості симптомів і змін із часом згідно із чітким визначенням ЕПІ. Для оцінювання емоціоналізму після нещодавно перенесеного інсульту було розроблено опитувальник TEARS-Q і напівструктуроване діагностичне інтерв'ю на підставі діагностичних критеріїв House (Broomfield et al., 2021, 2022) (таблиця).

Найбільш зрозумілими для застосування в клінічній практиці є діагностичні критерії A. House et al. (1989), J.S. Kim and S. Choi-Kwon (2000). Дані психометричного оцінювання демонструють, що TEARS-Q, імовірно, є надійним і діагностично точним інструментом за отримання загального бала ≥ 2, що допомагає виявити ЕПІ із 87 % чутливістю та 90 % специфічністю. Так, за допомогою TEARS-Q можливо як стандартизувати показники результатів у дослідженнях, так і допомогти клініцистам в оцінюванні емоціоналізму на практиці, зокрема із швидким скринінгом (Broomfield et al., 2021). TEARS-Q налічує вісім запитань, оцінених за 5-бальною шкалою типу Лайкерта, негативні відповіді на перші два з них свідчать про те, що немає ЕПІ, після чого опитування можна припинити. Нині триває валідація версії для інформантів (TEARS-QI).

Формулювання на основі чинників залежно від клінічної картини

Презентувальні (presenting)

Пацієнти, які страждають на ЕПІ, мають вищий ризик вторинних психічних порушень, як-от депресія, тривожні розлади, пов'язаний із подіями стрес, соціальне уникнення та брак упевненості в собі (McAleese et al., 2021).

Зумовлювальні (predisposing)

До чинників, що зумовлюють емоціоналізм, належать жіноча стать, молодший вік і неврологічні захворювання в анамнезі (Tang et al., 2004). Як чинники ризику розвитку емоціоналізму розглядають характеристики інсульту, як-от тяжкість інсульту, підкіркові або мозочкові ураження та моторні порушення (Wang et al., 2016).

Такі чинники можуть бути статичними, як-от стать, або динамічними, як-от наявність нейродегенерації (Ahmed and Simmons, 2013). До чинників ризику вторинного дистресу належать біологічна, психічна та соціальна сфери, а саме: характеристики інсульту; нейробіологічні зміни; фізична недієздатність; когнітивні порушення; проблеми психічного характеру й низька самооцінка в анамнезі; симптоми посттравматичного стресу, пов'язані або не пов'язані з інсультом; низька соціальна підтримка (Chun et al., 2022; Zhan and Kong, 2023).

Важливими чинниками, що вказують на проблеми з психічним здоров'ям у пацієнтів після інсульту, є когнітивні порушення, як-от виконавча дисфункція. Культурні чинники також вважаються вразливими до вторинного дистресу. Хибну установку щодо прояву емоцій чоловіками на кшталт «чоловіки не плачуть» вивчали в якісних дослідженнях ЕПІ (McAleese et al., 2021).

Провокувальні (precipitating)

Внаслідок опитування пацієнтів з ЕПІ було виокремлено провокувальні тригери, як-от емоційний контент на телебаченні, думки про захворювання або смерть від інсульту, обговорення чи спогади про хворобу, втрата або смерть близьких, відвідування чи від'їзд членів родини, а також доброзичливість інших людей. Хоча ці тригери були класифіковані на думки / почуття, пов'язані зі смутком і депресією, та сентиментальність, обговорення симптомів самого ЕПІ також було визначено як тригер (Fitzgerald et al., 2022).

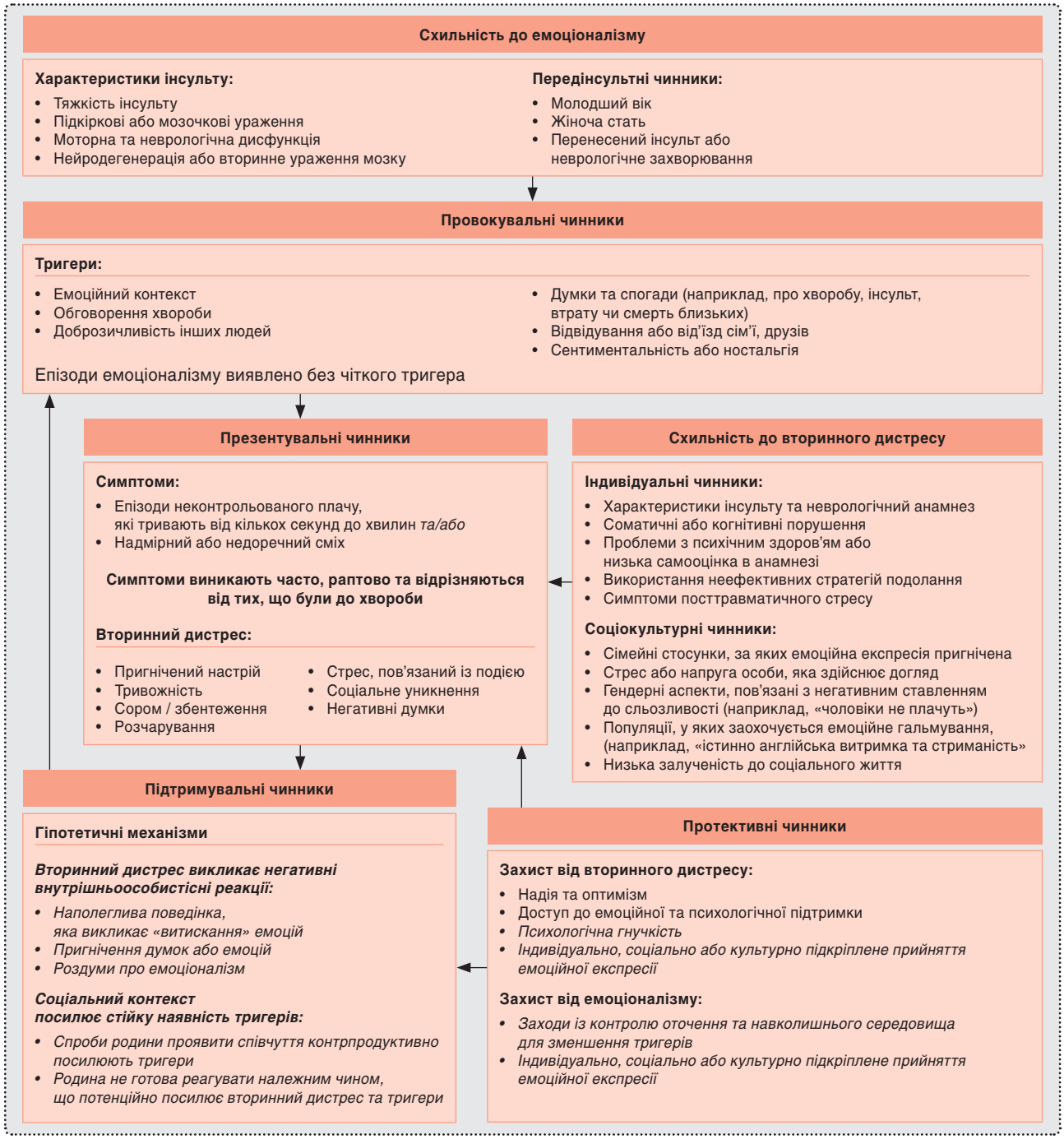
Епізоди ЕПІ інколи можуть виникати без будь-якого чіткого тригера, що пов'язано з концептуальною різницею між емоційною лабільністю та патологічним сміхом або плачем / псевдобульбарним афектом (McAleese et al., 2021). Усвідомлення контекстуальних тригерів може бути корисним для пацієнтів і клініцистів при лікуванні ЕПІ.

Підтримувальні (perpetuating)

Підтримувальні чинники ЕПІ визначаються як механізми, за допомогою яких симптоми емоціоналізму або вторинного психологічного дистресу можуть підтримуватися або посилюватися. Бракує доказів того, що симптоми емоціоналізму чи їх вторинні наслідки безпосередньо призводять до погіршення самого стану. Проте є гіпотетичні механізми, що описані далі. Одним із цих механізмів є чинники, які підтримують або посилюють наявність тригерів / провокувальних подій. Внутрішньоособистісні процеси та реакції людини можуть призвести до ненавмисного самозапуску епізодів ЕПІ. Дані якісних досліджень продемонстрували, що спроби пригнічення думок про теми, які викликають підвищену тривогу, можуть посилити їх та, відповідно, епізоди емоціоналізму (Wenzlaff and Wegner, 2000; Fitzgerald et al., 2022). Надмірні роздуми про свій емоціоналізм також можуть спричинити початок епізодів ЕПІ (Perotti et al., 2016).

Неправильне сприйняття емоціоналізму як ознак депресії інколи спонукає близьких реагувати співчутливо, що може лише посилити емоціоналізм. Хоча співчуття та симпатія вважаються тригерами емоціоналізму, їх не варто уникати, зважаючи на важливу функцію таких почуттів у полегшенні психологічного дистресу після інсульту (Kruithof et al., 2013). Поведінкові реакції на вторинний дистрес, на думку дослідників, також здатні зумовити погіршення чинників, які призводять до емоціоналізму. Зокрема, негативний вплив пригніченого настрою на функціональні наслідки інсульту підтверджено наявними даними, а поведінкові чинники, як-от відмова від медичного втручання чи реабілітації, можуть підвищити ризик неврологічного погіршення (Ezema et al., 2019; Billinger et al., 2014).

Механізми, за допомогою яких вторинні психічні порушення зберігаються після того, як були спричинені ЕПІ, було описано при вивченні когнітивно-поведінкових моделей постінсультної депресії та тривожності, серед яких посилення негативних або тривожних думок через поведінкове уникнення (Gracey et al., 2009).



Примітка. Курсивом виділено гіпотетичні чинники, які не є прямими доказами, але теоретично можливі. Усі інші чинники підкріплені первинними доказами принаймні з одного джерела.

Рисунок. Причини та розвиток емоціоналізму після інсульту

Адаптовано за N.M. Broomfield et al. Post-stroke emotionalism: Diagnosis, pathophysiology, and treatment. *International Journal of Stroke*. 2024 Vol. 19, № 8. P. 857–866.

Протективні (protective)

Протективні чинники ЕПІ визначаються як психологічні складові й ті, що пов'язані з оточенням і навколишнім середовищем, які можуть бути вродженими або набутими. Дані якісних звітів вказують на важливість таких чинників, як надія, оптимізм і підтримка з боку інших людей в усуненні ЕПІ. Ці чинники допомагають краще справлятися з ЕПІ, хоча даних щодо їх користі для зменшення симптомів поки бракує. Зважаючи на гіпотезу про роль пригнічення емоцій і роздумів у посиленні емоціоналізму, особи, які мають більшу психологічну та емоційну гнучкість, можуть бути захищені від розвитку серйозніших і триваліших епізодів ЕПІ (Ooi and Steverson, 2023).

На рисунку наведено чинники та причини розвитку емоціоналізму після інсульту.

Терапевтичні втручання

Медикаментозне лікування

В останньому Кокранівському огляді було проаналізовано результати п'яти паралельних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), присвячених вивченню застосування антидепресантів. На підставі отриманих даних вчені дійшли висновку про низьку або помірну

ефективність ліків для зменшення симптомів ЕПІ (Allida et al., 2022). Гетерогенність у дослідженнях означала, що в науковців було мало можливостей для глибокого синтезу даних, який потребував індивідуального аналізу включених РКД. Крім того, багато досліджень були недостатньо потужними та мали високу варіабельність вибірок (Choi-Kwon et al., 2006; Ezema et al., 2019). Хоча високий ризик систематичної похибки ставить під загрозу вибір препарату як основу для фармакотерапії ЕПІ, попередні дані щодо ефективності застосування антидепресантів у деяких хворих є переконливими й потребують подальшого дослідження (Allida et al., 2022). У цьому контексті розпочато дослідження III фази EASE, у якому оцінюють ефективність використання сертраліну (50 мг/добу) для лікування пацієнтів з ЕПІ (NIHR152423).

Немедикаментозне лікування

Натепер не проведено РКД або квазіекспериментальних досліджень, присвячених немедикаментозним втручанням при ЕПІ, тому їх ефективність лишається невідомою (Gillespie et al., 2020). Аналіз неконтрольованої серії випадків за участю осіб із синдромом замкненої людини виявив очевидне, але статистично не підтверджене зменшення тривалості епізоду плачу внаслідок 6-тижневого інтенсивного тренування, що передбачало рухи ураженими м'язами після його початку (Sacco et al., 2008).

Отримані дані свідчать, що в пацієнта після геморагічного інсульту дихальні техніки зменшували тривалість епізоду сльозливості (Perotti et al., 2016). Найпоширеніші немедикаментозні методи за емоціоналізму було виявлено в межах двох нещодавніх дослідженнях. У першому автори вивчали методологію Delphi для досягнення експертного консенсусу щодо емоціоналізму, а в другому — онлайн-опитування клініцистів стосовно того, як вони бачать догляд хворих на інсульт, Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS). За узагальненими результатами, навчання, упорядкування, підтвердження та продовження завдання, обговорення цілей, заспокоєння, відволікання та дихальні техніки виявилися найфективнішими та доступними (Ottaway et al., 2023; Gillespie et al., 2020). Для тих, хто реагує на ЕПІ самокритикою, важливі співчуття та підтримка з боку інших. Але висловлювалася протилежна думка, що прояви доброти чи співчуття є тригерами для ЕПІ і, відповідно, марними. Так, дехто повідомляв про успіх у спробах контролювати ЕПІ або уникати тригерів, тоді як інші наголошували на важливості прийняття свого стану. Це вказує на те, що індивідуальне психологічне формулювання відповідно до описаних вище процесів є необхідним для визначення ефективних втручань при ЕПІ. Якщо вторинні психічні наслідки та/або неадаптивні стратегії подолання ЕПІ призводять до додаткового тягаря симптомів, то перелічені методи, призначені для полегшення вторинного дистресу, також можуть бути дієвими для зменшення рівня виразності ознак ЕПІ, але це ще належить підтвердити.

Рекомендації

Пацієнти з ЕПІ мають бути поінформовані про обмежену доказову базу щодо терапії цього розладу, а рішення про застосування медикаметів слід приймати разом із лікарем, зважаючи на можливі варіанти, які максимізують безпеку й мінімізують протипоказання та побічні ефекти. Такому пацієнту необхідно повідомити підозрюваний діагноз ЕПІ, разом з інформуванням і впорядкуванням наданих відомостей (McAleese et al., 2021; Fitzgerald et al., 2022).

Різниця в поглядах на те, які немедикаментозні стратегії є корисними, свідчить про те, що вибір будь-якого втручання має базуватися на думці клініциста і побажаннях пацієнта, а не на загальній ефективності. Попри те, що користь психо- або когнітивно-поведінкової терапії при ЕПІ ще належить перевірити, ці підходи демонструють потенціал для допомоги особам із розладами настрою, вторинними щодо інсульту (Ottaway et al., 2023). Їх можна рекомендувати тим, у кого ЕПІ є основою порушення настрою. Результати немедикаментозного лікування пацієнтів з ЕПІ, імовірно, можуть бути різними. Але постає питання: чи варто прагнути саме до усунення основних неврологічних симптомів?

Нефармакологічні втручання, спрямовані на полегшення вторинного дистресу та негативних психосоціальних наслідків, а не на усунення основних симптомів емоціоналізму, видаються більш оптимальним підходом. Беручи за теоретичну основу терапії прийняття та відповідальність (наприклад, у межах когнітивно-поведінкової терапії) для поліпшення рівня прийняття і контролю основних симптомів ЕПІ (а не їхнє усунення) може виявитися ефективним, як було продемонстровано за постінсультної депресії (Niu et al., 2022; Gould et al., 2022). Якщо прояви емоціоналізму викликають фізичний дискомфорт, як-от сильні скорочення діафрагми під час епізодів сміху, втручання можуть бути спрямовані на усунення цих симптомів. Однак спроби передчасно припинити епізоди сльозливості бувають нав'язливими або навіть марними, особливо якщо тригер є емоційно виразним і відображає основний настрій пацієнта. Вторинний дистрес при ЕПІ також може бути зумовлений небезпечним психологічним середовищем навколо пацієнта. У такому разі акцент лікування має бути на зміні поведінки, аби вона відповідала потребам і очікуванням інших, що може призводити до значних етичних проблем. Підхід до терапії емоціоналізму має бути індивідуальним, і лікареві варто утримуватися від будь-яких припущень щодо визначення успішного результату. Якщо метою лікування є зменшення симптомів, зокрема плаксивості (як прояву прихованих емоцій), можливо, слід застосовувати нетактику глибокого дихання, а м'якої емоційної підтримки. Часто непросто визначити причину плаксивості, тож варто узгодити з пацієнтом, якому підходу він віддає перевагу.

Висновки

N.M. Broomfield et al. (2024) узагальнили сучасні дані щодо поширеності, нейробіології, формулювання, оцінювання та терапії ЕПІ. Існує нагальна потреба в досягненні міжнародного консенсусу стосовно термінології, концептуалізації та лікування пацієнтів з ЕПІ, а також у визначенні пріоритетів для подальших клінічних досліджень. Нині бракує даних щодо ефективності фармакологічних втручань при лікуванні пацієнтів з ЕПІ. А це має важливе значення, адже потенційно корисний підхід для одного такого пацієнта може погіршити клінічну картину в іншого.

Підготувала ***Олена Коробка***

Шукайте повний електронний архів нашого журналу на сайті

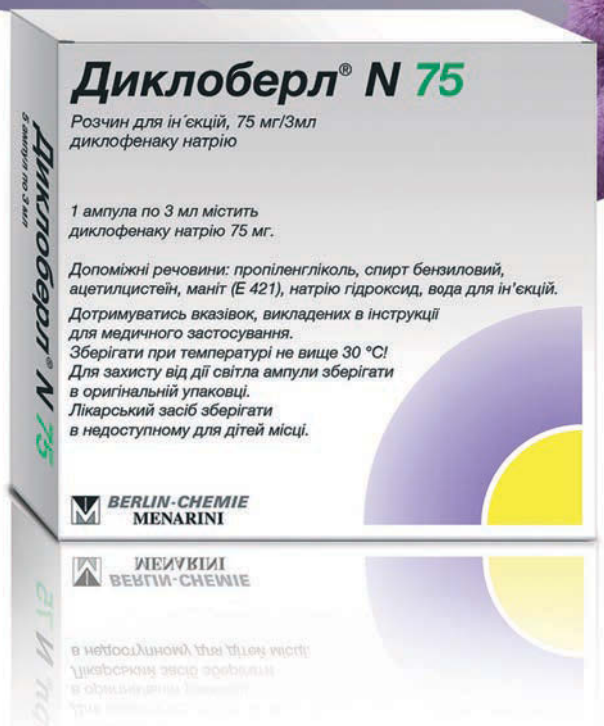
neuronews.com.ua

diclofenac sodium

Диклоберл®

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ

ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ[1]



АМПУЛИ СИСТЕМИ OPC (ONE-POINT CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ![2]

В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ[2]**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньомязовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної коліки; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA **II–IV**). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. *Дорослі.* Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. *Діти.* Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям..

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечнику з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл®№75 №657 від 07.04.2023. Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (**ФІ**), **Італія**. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. **Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).**

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції

UA-DK-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024

BERLIN-CHEMIE
MENARINI