Настанови щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту

Ранню фармакологічну підтримку нейрореабілітації пацієнтів після інсульту як паралельний метод допомоги розпочинають одразу після екстреного лікування для зменшення шкоди, завданої головному мозку, пришвидшення адаптації пацієнта, а також відновлення його соціального функціонування. До вашої уваги представлено огляд настанов Європейської академії неврології та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNS, 2021) щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації, опублікованих у статті E. Beghi et al. «European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke» видання *Eur J Neurol* (2021; 00: 1–15).

Інсульт сьогодні залишається однією з найважливіших причин смерті та втрати працездатності в усьому світі, що призводить до тяжкого неврологічного дефіциту, як-от порушення функції ходьби, спричиняючи потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та інші функціональні та сенсорні порушення, які заважають повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту (Bernhardt et al., 2017; Dobkin, 2005; Gorelick, 2019). Попри той факт, що рання нейрореабілітація досягла нині значного прогресу у відновленні моторних функцій і навичок у пацієнтів, що перенесли інсульт, особливо за використання концепцій рухового навчання та компенсації, все ще існує дуже мало стратегій для поліпшення стану пацієнтів із моторними порушеннями у підгострій фазі інсульту. Так, питання про те, наскільки фармакологічне втручання може мати вплив на нейровідновлення пацієнтів після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто не вистачає належних даних доказової медицини. Отже, є нагальна потреба в рекомендаціях, основаних на науково обґрунтованих даних, для застосування в клінічній практиці. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати якомога раніше (протягом 24–48 год після інсульту), ці настанови базуються на ініціюванні фармакологічної підтримки у гострій фазі (перші 7 днів після інсульту), основаної на нових стандартах у дослідженні відновлення після інсульту (Bernhardt et al., 2017).

Метою представлених настанов щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації пацієнтів після гострого ішемічного інсульту є виявлення, узагальнення та вивчення наявної інформації зі згаданої теми з використанням системи градації оцінок, розробки та аналізу рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) (Guyatt et al., 2008).

Матеріали та методи дослідження

Систематичний огляд проведено з використанням рекомендацій із пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) та Кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань. Рекомендації розроблено з використанням системи GRADE. До аналізу включено лише втручання, що відповідають відібраним питанням дослідження.

Таблиця. Резюме рекомендацій

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5 мг, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебролізин	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендацій

Адаптовано згідно з E. Beghi et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 00. P. 1–15.

Припущеннями, що визначали вибір критеріїв включення та виключення для розглянутих досліджень, були:

1) фармакологічне втручання в комплексі ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту має відбуватися лише як доповнення (а не конкурентний захід) до програми нейрореабілітації;

2) для посилення ендогенної пластичності розпочинати лікування слід упродовж перших 7 днів після розвитку інсульту, згідно з останніми визначеннями та спільним баченням нових стандартів у дослідженнях відновлення пацієнтів після інсульту (Bernhardt et al., 2017).

До аналізу увійшли лише рандомізовані клінічні дослідження (РКД) та порівняльні спостережні дослідження.

Систематичний пошук літератури

У базах даних PubMed, Cochrane Library та Embase здійснювали пошук публікацій із результатами проспективних досліджень, зокрема рандомізованих клінічних, контрольованих і спостережних досліджень.

Результати дослідження

Завдяки систематичного пошуку отримано 57 001 результат у всіх базах даних, із яких 17 969 унікальних записів перевірено щодо критеріїв включення в ручному режимі. Для метааналізу відібрано дослідження, де використовували: амфетамін (5 і 10 мг/добу перорально), церебролізин (30 мл/добу внутрішньовенно, щонайменше 10 днів), циталопрам (10 і 20 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (18 г двічі на добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (300 мг двічі на добу перорально), MLC601 (400 мг тричі на добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально), селегілін (5 мг/добу перорально). Результати наведено в таблиці.

Амфетамін

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному дослідженні (n = 33) порівнювали застосування амфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням за допомогою шкали Фугл–Меєра для оцінювання функції верхніх кінцівок через місяць після інсульту (Sprigg et al., 2007). Дані низького ступеня доказовості, отримані у РКД, свідчать про незначну різницю між групами. Показник функції верхніх кінцівок за шкалою Фугл–Меєра у групі приймання амфетаміну був на 2,4 вищим (95 % довірчий інтервал [ДІ] від -16,27 до 21,07), із SMD 0,09 (95 % ДІ від -0,60 до 0,77).

У двох РКД (n = 69) через 3 місяці після інсульту порівнювали показники рухової активності, використовуючи різні шкали Фугл–Меєра у пацієнтів, що приймали амфетамін, та в осіб, для яких застосовували тільки стандартний/звичайний комплекс лікування; не встановлено будь-якої різниці між групами (доказові дані низької якості з метааналізу; SMD -0,01, 95 % ДІ від -0,49 до 0,46) (Sprigg et al., 2007; Sonde et al., 2001).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 33) порівнювали застосування амфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням за допомогою скандинавської шкали інсульту (СШІ) через місяць після інсульту (Sprigg et al., 2007). Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами, показники за СШІ в групі амфетаміну були на 1,1 нижче (95 % ДІ від -10,25 до 8,05), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,76 до 0,60).

Через 3 місяці після інсульту показник за СШІ у тому самому дослідженні був на 1,8 вищий (95 % ДІ від -6,99 до 10,59; докази низької якості), SMD0,14 (95 % ДІ від -0,55 до 0,82).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 33) порівнювали застосування амфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням за допомогою індексу Бартел через місяць після інсульту (Sprigg et al., 2007). Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами; індекс Бартел у групі амфетаміну був на 1,0 вищим (95 % ДІ від -3,52 до 5,52), SMD0,15 (95 % ДІ від -0,54 до 0,83).

У двох дослідженнях через 3 місяці після інсульту (n = 69) порівнювали групу амфетаміну з групою, де використовували стандартне / звичайне лікування, за допомогою індексу Бартел. Дані низького ступеня доказовості у метааналізі свідчать про незначну різницю в групах; індекс Бартел був вищим на 0,58 (95 % ДІ від -4,22 до 5,37), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,55 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти

Дані низького ступеня доказовості у двох РКД (n = 69) не вказують на різницю між групами щодо кількості пацієнтів із серйозними побічними ефектами (СПЕ) (контрольна група 4/35; група прийому амфетаміну — 3/34; відношення шансів [ВШ] 0,65; 95 % ДІ 0,13–3,38) (Sprigg et al., 2007; Sonde et al., 2001).

Клінічна настанова

Мінімальні ефекти. Наявні докази свідчать про відсутність проблем із безпекою. Додаткова інформація, отримана на підставі доказових даних, які не були предметом цієї настанови, свідчить про необхідність обережного використання амфетаміну через непідтверджені або неоднозначні профілі безпеки та переносимості (Heal et al., 2013).

Рекомендація

На підставі доказових даних низької якості та спостережуваної неповноцінності щодо вторинного критичного результату надано слабку рекомендацію не застосовувати амфетамін у пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. Зважаючи на низький загальний обсяг вибірки (n = 69), дані майбутніх досліджень можуть змінити зазначену рекомендацію.

Церебролізин

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 203) порівнювали застосування церебролізину зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту, використовуючи тест оцінювання функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) (Muresanu et al., 2016).

Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично достовірні) ефекти церебролізину щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,5 стандартного відхилення (SD) більше (SMD 0,5; 95 % ДІ 0,20–0,80); ВШ 2,35 (95 % ДІ 1,43–4,04).

Дані низького ступеня доказовості у метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту (n = 442) демонстрували сприятливі (статистично недостовірні) ефекти поліпшення показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD0,44; 95 % ДІ від -0,22 до 1,11); ВШ 2,12 (95 % ДІ 0,68–6,59) (Guekht et al., 2017).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

У чотирьох РКД (n = 542) порівнювали застосування церебролізину зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) (Muresanu et al., 2016; Guekht et al., 2017; Amiri-Nikpour et al., 2014; Stan et al., 2017).

Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень із високим рівнем доказовості продемонстрував сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі застосування церебролізину поліпшення було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD -0,40, 95 % ДІ від -0,62 до -0,18) та ВШ 1,94 (95 % ДІ 1,35–2,77).

Отримані дані високого рівня доказовості у метааналізі двох РКД, як зазначають дослідники, через 3 місяці після інсульту (n = 248, середній показник за NIHSS 10,0; SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням NIHSS (на 0,77 SD) більше у групі застосування церебролізину порівняно з контрольною групою (SMD -0,77; 95 % ДІ від -1,15 до -0,38) та ВШ 3,67 (95 % ДІ 1,89–7,13) (Muresanu et al., 2016; Guekht et al., 2017; Amiri-Nikpour et al., 2014).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 59) порівнювали застосування церебролізину зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу Ренкіна (mRS) (Stan et al., 2017).

Зокрема, дані середнього ступеня доказовості свідчили про сприятливий (статистично достовірний) вплив на загальний функціональний результат. Поліпшення (зменшення) показника за mRS у групі пацієнтів, які отримували церебролізин, було в середньому на 0,88 SD більшим (SMD -0,88, 95 % ДІ від -1,46 до -0,31), ніж у контрольній групі; ВШ становило 4,52 (95 % ДІ 1,88–14,93).

Докази високої якості, отримані в дослідженні через 3 місяці після інсульту (n = 205), підтвердили сприятливі (статистично достовірні) ефекти поліпшення показника за mRS (на 0,88 SD більше) у групі застосування церебролізину порівняно з контрольною групою (SMD -0,88; 95 % ДІ від -1,20 до 0,57) та ВШ 4,52 (95 % ДІ 2,72–8,23) (Muresanu et al., 2016).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в чотирьох РКД (n = 578), не продемонстрували різниці між групами щодо кількості пацієнтів зі СПЕ (контрольна група — 13/289; група застосування церебролізину — 12/289; ВШ 0,92; 95 % ДІ 0,41–2,05) (Muresanu et al., 2016; Guekht et al., 2017; Stan et al., 2017; Chang et al., 2016).

Пізній аналіз чутливості

Ретроспективний аналіз чутливості змінив рівень доказовості 1а щодо пацієнтів / популяції, втручань, порівнянь та результатів (Population, Intervention, Comparison and Outcome – PICO) (рання моторна активність через 3 місяці після інсульту) від низького до високого. Через 3 місяці якісні докази, отримані в одному дослідженні (n = 205), підтвердили сприятливі (статистично достовірні) ефекти щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,79 SD більше (SMD 0,79; 95 % ДІ 0,45–1,13); ВШ 3,85 (95 % ДІ 2,23–7,28). Виключення цього дослідження не змінило рівень доказовості для інших PICO.

Клінічна настанова

Докази, визначені в цій настанові, свідчать про відсутність проблем щодо безпеки використання препарату. Додаткова інформація, отримана на підставі доказових даних, які не були предметом цієї настанови, свідчить про посилення ефекту церебролізину у випадках інсульту середньої тяжкості (Bornstein et al., 2018). З огляду на спосіб введення препарату, додавання церебролізину до комплексу терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього та тяжкого ступенів (бал за NIHSS > 8).

Рекомендація

На підставі доказів низької та високої якості щодо первинних і вторинних критичних результатів надано рекомендацію слабкої сили щодо призначення церебролізину (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього та тяжкого ступенів.

Циталопрам 10 мг

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному невеликому РКД (n = 20) порівнювали використання циталопраму (10 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали Ліндмарка (Acler et al., 2009). Середній вихідний показник за шкалою Ліндмарка у контрольній групі становив 54 бали. Докази низької якості, отримані в одному дослідженні, вказують на сприятливий (але статистично недостовірний) ефект. Показник за шкалою Ліндмарка у групі застосування циталопраму (10 мг) був на 4,0 бали вищим (95 % ДІ від -4,77 до 12,77); SMD 0,38 (95 % ДІ від -0,50 до 1,27). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не зазначено.

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному невеликому РКД (n = 20) порівнювали використання циталопраму (10 мг) зі стандартним /звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою NIHSS (Acler et al., 2009). Середнє базове значення за NIHSS у контрольній групі становило 5,3 бали (Acler et al., 2009). Докази низької якості, отримані в дослідженні, свідчать про сприятливий (але не статистично достовірний) ефект (показник за NIHSS у групі використання циталопраму (10 мг) був на 1,2 нижчий [95 % ДІ від -2,68 до 0,28], SMD -0,68 [95 % ДІ від -1,59 до 0,23]). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не зазначено.

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному невеликому РКД (n = 20) порівнювали ефекти циталопраму (10 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою індексу Бартел (Acler et al., 2009).

Середнє значення базового рівня індексу Бартел у контрольній групі становило 60. Доказові дані низької якості, отримані в дослідженні, вказують на несприятливий (статистично недостовірний) ефект (індекс Бартел у групі застосування циталопраму (10 мг) був на 7,0 вищим [95 % ДІ від -16,27 до 30,27], SMD 0,25 [95 % ДІ від -0,63 до 1,13]). Оцінок результатів через місяць після інсульту не зазначено.

Серйозні побічні ефекти

Не проводили жодного оцінювання щодо пацієнтів зі СПЕ. У жодній із груп не повідомляли про будь-які серйозні, виразні побічні події (одне невелике дослідження, n = 20).

Клінічна настанова

Ефект — від мінімального до більш ніж слабкого. Доказові дані свідчать про відсутність проблем із безпекою застосування препарату.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості та відсутності оцінок щодо пацієнтів зі СПЕ надано слабку рекомендацію не застосовувати циталопрам (10 мг) для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Зважаючи на низький загальний обсяг вибірки та наявність лише одного дослідження (n = 20), дані майбутніх досліджень можуть змінити цю рекомендацію.

Циталопрам 20 мг

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 123) порівнювали застосування циталопраму (20 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням, використовуючи субшкалу NIHSS для оцінювання моторної функції верхньої кінцівки через місяць після інсульту (Savadi Oskouie et al., 2017).

Середній базовий показник за субшкалою NIHSS у контрольній групі становив 2,21. Доказові дані середньої якості, отримані в дослідженні, продемонстрували, що в групі застосування циталопраму (20 мг) показник за субшкалою оцінювання моторної функції верхньої кінцівки був на 0,37 нижчим порівняно з контрольною групою (95 % ДІ від -0,71 до -0,03), із SMD -0,38 (95 % ДІ від -0,74 до -0,03).

Через 3 місяці різниця між групами в тому самому дослідженні становила -0,57 (95 % ДІ від -0,86 до -0,28), при SMD -0,69 (95 % ДІ від 1,06 до -0,33). Автори зазначають, що результати (статистично достовірні), отримані через 1 та 3 місяці після інсульту, слід інтерпретувати з належною обережністю через неточність субшкали NIHSS для оцінювання рухової функції верхньої кінцівки, поточні базові відмінності, що сприяють втручанню, та нечітку обробку результатів вибулих пацієнтів (15 %).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 123) порівнювали застосування циталопраму (20 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, у котрих спостерігалося принаймні 50 % поліпшення бала за NIHSS (Savadi Oskouie et al., 2017).

Докази середньої якості, отримані в цьому дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 79 % сприятливих результатів у групі застосування циталопраму (20 мг) порівняно з 54 % сприятливих результатів у контрольній групі (різниця ризиків 0,25, 95 % CI 0,10–0,40; відносний ризик 1,46; 95 % ДІ 1,15–1,86).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 123) порівнювали застосування циталопрам (20 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту, використовуючи показники, отримані у пацієнтів із покращеним балом за шкалою mRS (0–2) (Savadi Oskouie et al., 2017).

Докази середньої якості, отримані в дослідженні, свідчили про позитивний ефект у вигляді 58 % сприятливих результатів у групі застосування циталопраму (20 мг) порівняно з 32 % у контрольній групі (різниця ризиків 0,26; 95 % ДІ 0,08–0,43; відносний ризик 1,80; 95 % ДІ 1,15–2,81).

Через 3 місяці різниця між групами становила 22,93 (95 % ДІ 11,13–34,73), із SMD0,97 (95 % ДІ 0,43–1,51). Не проводили жодного оцінювання щодо СПЕ (немає інформації про СПЕ у двох дослідженнях із загальним n = 786).

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному РКД (n = 60) порівнювали застосування циталопраму (20 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою рухової шкали Фугл–Меєра (Kraglund et al., 2018). Отримані дані свідчили про сприятливі ефекти (статистично достовірні), коли показник за руховою шкалою Фугл–Меєра був на 22,93 вищим (95 % ДІ 11,13–34,73), із SMD0,97 (95 % ДІ 0,43–1,51).

Доказові дані середньої якості, за результатами ретроспективного метааналізу двох доступних досліджень щодо моторних показників за 3 місяці, зокрема пізнє включення досліджень, продемонстрували відповідні (статистично достовірні) розбіжності між групами із SMD0,78 (95 % ДІ 0,48–1,08) (Savadi Oskouie et al., 2017; Kraglund et al., 2018).

Рівень доказовості був знижений на 1 бал через неточність моторної підшкали, поточні базові відмінності та нечітку обробку результатів вибулих осіб (15 %) в одному з двох досліджень.

Загальний функціональний результат (1-й місяць)

В одному з пізніх РКД у пацієнтів із легким інсультом (n = 642) порівнювали ефекти циталопраму (20 мг) зі стандартним/звичайним лікуванням через місяць після інсульту, використовуючи показник пацієнтів із сприятливим балом mRS (0–2) (Kraglund et al., 2018).

Отримані дані не свідчили про перевагу препарату — в групі застосування циталопраму (20 мг) зареєстровано 67 % сприятливих результатів, у контрольній групі — 78 % (різниця ризиків -0,11; 95 % ДІ від -0,18 до -0,04; відносний ризик 0,86, 95 % ДІ 0,78–0,95).

Дані низької якості, отримані в метааналізі результатів двох досліджень щодо сприятливого показника mRS (0–2), зокрема останнє, свідчили про незначні групові відмінності з різницею ризиків -0,06, 95 % ДІ від -0,12 до 0,01; відносний ризик 0,92; 95 % ДІ 0,84–1,02 (Savadi Oskouie et al., 2017; Kraglund et al., 2018).

Спостерігалася виражена гетерогенність даних двох досліджень (коефіцієнт гетерогенності I^2 = 93 %). Рівень доказовості знижений на 2 бали через неточність та виразну гетерогенність (I^2 = 93 %).

Клінічна настанова

Достовірної інформації про СПЕ немає. Загальний профіль безпеки свідчить про хорошу переносимість.

Рекомендація

На підставі доказових даних середньої якості про сприятливий вплив на критичні результати надано слабку рекомендацію щодо застосування циталопраму (20 мг) для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Декстроамфетамін

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 67) порівнювали застосування декстроамфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали Фугл–Меєра (Gladstone et al., 2006).

Середній базовий бал за шкалою Фугл–Меєра у контрольній групі становив 30,0. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на граничну різницю між групами при тому, що в групі застосування декстроамфетаміну показник за шкалою Фугл–Меєра на 1,0 бал вищий (95 % ДІ від -6,43 до 8,43), із SMD0,06 (95 % ДІ від -0,42 до 0,44).

Через 3 місяці в цьому дослідженні не виявлено різниці між групами, показник за шкалою Фугл–Меєра був на 0,4 нижчим у групі застосування декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,35 до 7,55), із SMD -0,02 (95 % ДІ від -0,50 до 0,46).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 67) порівнювали застосування декстроамфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали активності верхніх кінцівок і кистей Chedoke (CAHAI) (Gladstone et al., 2006). Доказові дані низької якості в цьому дослідженні не свідчать про сприятливий ефект, при цьому показник за CAHAI у групі приймання декстроамфетаміну на 6,2 нижчий (95 % ДІ від -18,84 до 6,44), SMD -0,23 (95 % ДІ від -0,71 до 0,25).

Через 3 місяці показник балансу за шкалою Фугл–Меєра у тому самому дослідженні свідчив про незначну різницю між групами з показником, на 0,2 бала вищим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -1,05 до 1,45), із SMD 0,08 (95 % ДІ від -0,40 до 40,56).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 67) порівнювали застосування декстроамфетаміну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали функціональної незалежності (ШФН) (Gladstone et al., 2006). Середнє базове значення за ШФН становило 67,3. Докази низької якості в одному дослідженні вказують на незначну різницю між групами з показником за ШФН на 3,7 нижчим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -11,78 до 4,38) та із SMD -0,22 (95 % ДІ від -0,70 до 0,26).

Через 3 місяці оцінка за ШФН у тому самому дослідженні продемонструвала незначну різницю між групами з показником балансу за ШФН на 1,3 нижчим у групі приймання декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,87 до 6,27), з SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,56 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти

Не проводили жодного оцінювання щодо СПЕ. Є повідомлення, що досліджуваний препарат добре переноситься.

Клінічна настанова

Ефекти мінімальні, зокрема шкода. Додаткова інформація, отримана на підставі доказових даних, які не є предметом цієї настанови, свідчить про необхідність використання декстроамфетаміну з обережністю через непідтверджені або неоднозначні профілі безпеки та переносимості (Louise and Gunnar, 2003).

Рекомендація

На підставі низької якості доказів та відсутності впливу на критичні результати надано слабку рекомендацію не використовувати декстроамфетамін для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Di-Huang-Yi-Zhi

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 87) порівнювали застосування рослинного препарату Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ) зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали Фугл–Меєра (Yu et al., 2015). Середній базовий бал за шкалою Фугл–Меєра у контрольній групі становив 51,0. Докази низької якості в згаданому дослідженні вказували на незначну різницю між групами, показники за шкалою Фугл–Меєра у групі DHYZ були на 1,2 нижчі (95 % ДІ від -6,42 до 4,02), SMD -0,10 (95 % ДІ від -0,52 до 0,32). Через 3 місяці докази середньої якості в цьому дослідженні вказували на сприятливі ефекти з показниками за шкалою Фугл–Меєра на 6,50 бала вищими у групі DHYZ (95 % ДІ 0,73–12,27), SMD0,47 (95 % ДІ 0,04–0,90).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

Бракує даних про оцінювання впливу DHYZ на неврологічну функцію у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 87) порівнювали застосування DHYZ із стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту з використанням індексу Бартел (Yu et al., 2015). Середнє значення індексу Бартел на базовому рівні у контрольній групі становило 51,0 бал. Докази низької якості свідчать про зниження індексу Бартел у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (індекс Бартел у групі DHYZ був на 3,7 нижчим [95 % ДІ від -8,38 до 0,98], із SMD -0,33 [95 % ДІ від -0,75 до 0,10]).

Докази середньої якості (статистично достовірні) через 3 місяці підтвердили сприятливі ефекти — індекс Бартел був на 4,5 вищим у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (95 % ДІ 0,24–8,76), SMD 0,44 (95 % ДІ 0,01–0,87).

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в одному РКД (n = 100), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/50 подій в контрольній групі та 0/50 подій у групі застосування DHYZ (коефіцієнт шансів неможливо оцінити) (Yu et al., 2015).

Клінічна настанова

Мінімальні та помірні ефекти, зокрема шкода. Доказові дані свідчать про відсутність проблем щодо безпеки.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості щодо негативного впливу на первинний критичний результат і докази помірної якості щодо сприятливого впливу на вторинний критичний результат надано слабку рекомендацію — не використовувати DHYZ для ранньої рухової нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Зважаючи на низький загальний обсяг вибірки (n = 87), подальші дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Флуоксетин

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 113) порівнювали застосування флуоксетину зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою шкали Фугл–Меєра (Chollet et al., 2014). Середній базовий бал за цією шкалою у контрольній групі становив 13,4. Докази високої якості, отримані у дослідженні, вказували на сприятливий (статистично достовірний) вплив на моторні показники, у групі флуоксетину бал за шкалою Фугл–Меєра був на 9,7 бала вищим від показника вихідного рівня (95 % ДІ 3,68–15,72) при SMD 0,59 (95 % ДІ 0,21–0,97).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 113) порівнювали застосування флуоксетину зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту з використанням NIHSS (середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 13,1) (Chollet et al., 2014).

Докази низької якості вказували на сприятливий (але статистично недостовірний) вплив на неврологічну функцію, причому показник за NIHSS у групі приймання флуоксетину був на 1,1 нижчим (95 % ДІ від -2,61 до 0,41), ніж у контрольній групі, SMD -0,27 (95 % ДІ від -0,64 до 0,10).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 113) порівнювали застосування флуоксетину зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS (Chollet et al., 2014). Докази низької якості свідчили про сприятливий (але статистично недостовірний) вплив на загальний функціональний результат. Показник mRS у групі використання флуоксетину в середньому був на 0,21 SD нижчим (від -0,56 до 0,14), ніж у контрольній групі; ВШ 1,43 (95 % ДІ 0,79–2,66).

Серйозні побічні ефекти

Попри повідомлення про два СПЕ при застосуванні флуоксетину, кількість пацієнтів зі СПЕ не зазначено.

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному РКД (n = 60) порівнювали ефекти застосування флуоксетину (20 мг) зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторного оцінювання за шкалою Фугл–Меєра (Asadollahi et al., 2018).

Були свідчення про сприятливі ефекти (статистично достовірні), при цьому показник за шкалою Фугл–Меєра був вищим на 24,46 бала (95 % ДІ 12,93–35,99), SMD 1,06 (95 % ДІ 0,521–60). Докази високої якості ретроспективного метааналізу двох доступних РКД щодо моторних показників за 3 місяці, зокрема пізнє дослідження, продемонстрували відповідні (статистично достовірні) розходження у групах, причому показник за шкалою Фугл–Меєра був на 20,89 вищим (95 % ДІ 13,68–28,10), SMD0,84 (95 % ДІ 0,53–1,16) (Dennis et al., 2019; Lundström et al., 2020).

Клінічна настанова

Автори зазначають, що результати систематичного пошуку продемонстрували докази високої якості щодо сприятливого впливу флуоксетину на моторну активність та докази низької якості щодо неврологічної функції та загальних функціональних результатів. Немає достовірних даних про СПЕ. Інформація, отримана на підставі доказових даних, які не були предметом цієї настанови, свідчить про необхідність використання флуоксетину з обережністю через непідтверджені або неоднозначні профілі безпеки та переносимості, зокрема потенційно підвищений ризик переломів кісток, гіпонатріємії та епілептичних нападів (Dennis et al., 2019; Lundström et al., 2020; AFFINITY Trial Collaboration, 2020).

Рекомендація

На основі сукупних доказів, отриманих у результаті систематичного пошуку, надано слабку рекомендацію проти використання флуоксетину для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Літій

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 66) порівнювали застосування літію зі стандартним / звичайним доглядом через місяць після інсульту, використовуючи моторну підшкалу для оцінювання функції верхньої кінцівки шкали Фугл–Меєра (Mohammadianinejad et al., 2014).

Середнє значення показника на вихідному рівні у контрольній групі становило 0,76. Докази низької якості свідчили про більш ніж незначний корисний (але статистично недостовірний) ефект. Показник за вказаною підшкалою у групі приймання літію був на 0,84 вищим (95 % ДІ від -0,17 до 1,85), SMD0,40 (95 % ДІ від -0,09 до 0,89). Результати щодо ефектів через 3 місяці після інсульту не зазначено.

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 66) порівнювали застосування літію зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу NIHSS (mNIHSS) (Mohammadianinejad et al., 2014).

Середнє значення за mNIHSS на базовому рівні у контрольній групі становило 6,82. Докази низької якості свідчили про більш ніж невеликий корисний (але статистично недостовірний) ефект за зниження показника mNIHSS у групі використання літію на 0,7 бала більше (95 % ДІ від -1,55 до 0,15), SMD -0,40 (95 % ДІ 0,89–0,09).

Результати через 3 місяці після інсульту не зазначено.

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

Бракує доступних оцінок загальних функціональних результатів.

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані у РКД (n = 66), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/34 подій у контрольній групі та 0/32 подій у групі застосування літію (коефіцієнт шансів не можна оцінити) (Mohammadianinejad et al., 2014).

Клінічна настанова

Через місяць після інсульту наявні більш ніж незначні ефекти використання літію щодо ранньої моторної активності та неврологічної функції. Немає оцінок ефекту через 3 місяці після інсульту. Додаткова інформація, отримана на підставі доказових даних, які не були предметом цієї настанови, свідчить про необхідність застосування літію з обережністю через слабкий або неоднозначний профіль безпеки та переносимості (Albert et al., 2014).

Рекомендація

На підставі отриманих доказових даних низької якості щодо сприятливих ефектів надано слабку рекомендацію проти використання літію для ранньої моторної нейрореабілітації.

MLC601

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 1061) порівнювали застосування MLC601 (комбінований препарат із рослинними та тваринними компонентами) зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної шкали NIHSS (Chen et al., 2013).

Отримані докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середня зміна показників за моторною шкалою NIHSS у групі MLC601 була на 0,17 бала більша (95 % ДІ від -0,55 до 0,21).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 1061) порівнювали застосування MLC601 зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою NIHSS (Chen et al., 2013).

Середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 8,6 бала. Отримані доказові дані низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середнє зниження показника за NIHSS, як зазначають дослідники, у групі MLC601 було в середньому на 0,46 бала більшим (95 % ДІ від -1,26 до 0,34).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 1061) порівнювали застосування MLC601 зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS (Chen et al., 2013).

Докази низької якості вказують на брак сприятливого впливу на загальний функціональний результат. Показник за mRS у групі MLC601 був у середньому на 0,04 SD нижчим (95 % ДІ від -1,74 до 1,02), ніж у контрольній групі; ВШ 1,06 (0,87–1,38).

Серйозні побічні ефекти

Доказові дані середньої якості, отримані в РКД (n = 1087), не підтверджують різницю між групами — 74/545 подій у контрольній групі та 60/542 подій у групі застосування MLC601 (ВШ 0,79; 95 % ДІ 0,55–1,14) (Chen et al., 2013).

Клінічна настанова

Отримано було мінімальні ефекти. Докази свідчать про відсутність проблем із безпекою.

Рекомендація

На підставі доказових даних низької якості, незначного ефекту препарату та відсутності доказів щодо первинного критичного результату надано слабку рекомендацію проти використання MLC601 для ранньої моторної нейрореабілітації у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

Оцінювання ранньої моторної активності пацієнтів не проводили.

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 137) порівнювали застосування PF-03049432 зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, що мали 0 або 1 бал за NIHSS (Di Cesare et al., 2016).

Докази низької якості не свідчили про різницю між групами (різниця ризиків -0,01; 95 % ДІ від -0,16 до 0,14; відносний ризик 0,96; 95 % ДІ 0,54–1,71).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В одному РКД (n = 1061) порівнювали застосування PF-03049432 зі стандартним / звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS (Di Cesare et al., 2016).

Докази низької якості свідчили про незначний корисний (не статистично достовірний) вплив на загальний функціональний результат.

Показник mRS у групі PF-03049432 був у середньому на 0,11 SD нижчим (-0,45, 0,23), ніж у контрольній групі, із ВШ 1,20 (95 % ДІ 0,67–2,17).

Серйозні побічні ефекти

Доказові дані середньої якості, отримані в одному РКД (n = 137), свідчать про відсутність різниці між групами — 18/67 подій у контрольній групі та 15/70 подій у групі PF-03049432 (ВШ 0,74; 95 % ДІ 0,34–1,62) (Di Cesare et al., 2016).

Клінічна настанова

Не було виявлено ефекту або був лише незначний корисний вплив. Отримані докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

Рекомендація

На підставі отриманих доказових даних низької якості було надано слабку рекомендацію проти використання PF-03049432 для ранньої моторної нейрореабілітації. Зокрема, зважаючи на низький загальний обсяг вибірки (n = 137), дані подальших досліджень можуть змінити цю рекомендацію.

Селегілін

Рання моторна активність (1 та 3-й місяці)

В одному невеликому РКД (n = 19) порівнювали застосування селегіліну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою шкали Фугл–Меєра [33].

Середнє базове значення у контрольній групі становило 55,3. Отримані докази низької якості свідчать про брак сприятливого ефекту. Показник моторної активності за шкалою Фугл–Меєра у групі застосування селегіліну був на 12,8 бала нижчим (95 % ДІ від -37,26 до 11,66), із SMD -0,46 (95 % ДІ від -1,38 до 0,45).

Через 3 місяці спостерігали лише незначну різницю між групами (дані низької якості свідчили про підвищення показника за шкалою Фугл–Меєра на 2,0 [95 % ДІ від -17,21 до 21,21], SMD0,10 [95 % ДІ від -0,92 до 1,11]).

Неврологічні функції (1 та 3-й місяці)

В одному невеликому РКД (n = 19) порівнювали застосування селегіліну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою СШІ (Sivenius et al., 2001). Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 38,9 бала. Докази низької якості вказують на брак сприятливого ефекту. Показник за СШІ у групі використання селегіліну був на 3,3 бала нижчим (95 % ДІ від -10,94 до 4,34), SMD -0,38 (95 % ДІ від -1,29 до 0,53).

Через 3 місяці спостерігали більш ніж невеликий корисний (але статистично незначущий) ефект (докази низької якості) — показник за СШІ був на 2,6 бала вищим (95 % ДІ від -1,8 до 7,0), SMD 0,55 (95 % ДІ від -0,49 до 1,59).

Загальний функціональний результат (1 та 3-й місяці)

В невеликому РКД (n = 19) порівнювали застосування селегіліну зі стандартним / звичайним лікуванням через місяць після інсульту за допомогою індексу Бартел (Sivenius et al., 2001). Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 43,5 бала. Докази низької якості вказують на брак сприятливого ефекту. Індекс Бартел у групі застосування селегіліну був на 3,3 бала нижчим (95 % ДІ від -33,0 до 26,4), при SMD -0,10 (95 % ДІ від -1,00 до 0,81).

Через 3 місяці спостерігали невеликий сприятливий (але статистично недостовірний) ефект (докази низької якості) — індекс Бартел був вищим на 5,4 бала (95 % ДІ від -16,82 до 27,62), SMD0,23 (95 % ДІ від -0,79 до 1,25).

Серйозні побічні ефекти

Повідомлялося про 5 випадків СПЕ при використанні селегіліну та про 10 СПЕ — плацебо, кількість пацієнтів із СПЕ у двох групах лікування не зазначено.

Клінічна настанова

Нечіткі ефекти (від незначної переваги до незначно меншої ефективності) зумовлені доказами низької якості. Бракує достовірних даних щодо СПЕ.

Рекомендація

На підставі низької впевненості щодо оцінок ефекту та інших непереконливих результатів не надано рекомендації за або проти використання селегіліну для нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, оскільки з огляду на поточні дані це було б спекулятивним рішенням.

Обговорення

Нейровідновлення — це динамічний і багатофакторний процес, який є найбільш помітним упродовж перших 30 днів після початку інсульту (Dobkin, 2005; Wieloch and Nikolich, 2006). Нейропластичність — це біологічна підтримка відновлення головного мозку, що поєднує всі механізми реорганізації нейронів, зокрема синаптогенез, ріст дендритів, проростання аксонів, залучення нових анатомічних шляхів із функціями, подібними до пошкоджених, активацію функціональних, але «мовчазних» синапсів і генезу клітин (Muresanu et al., 2012).

Ці метаболічні, запальні та генетичні процеси відбуваються в певній послідовності, залежно від часу, що минув від моменту початку інсульту. Поглиблене знання такої послідовності та взаємозв'язків між цими процесами є життєво важливим, оскільки різні фармакологічні та нефармакологічні методи лікування можуть зменшити інвалідність лише за умови їх застосування в потрібний час. Фармакологічне втручання може подолати механізми пригнічення та стимулювати нейропластичність різними шляхами, від поведінки до експресії генів (Chollet et al., 2014; Sahota and Savitz, 2011).

Нейропластичність є центральним ядром функціонального відновлення після інсульту, і важливо розробити сильні стратегії, здатні полегшити ці процеси, щоб запропонувати найкраще лікування хворих на інсульт. Недавні клінічні дослідження продемонстрували, що фармакологічне втручання

здатне стимулювати ендогенну нейропластичність і в поєднанні з ранньою руховою реабілітацією може значно зменшити інвалідність після інсульту. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), нейротрофічні фактори, моноклональні антитіла, леводопа, метилфенідат та амфетамін — це лише деякі з препаратів, які вивчали на ранніх етапах реабілітації пацієнтів після інсульту. Також порушено багато питань щодо імплементації результатів цих досліджень у клінічну практику (тобто пов'язаних із вибором лікарських засобів, дозуванням, тривалістю, термінами початку лікування).

Попри виявлення та обробку понад 57 тис. записів у базі даних, суворий підхід GRADE, який застосовують під час роботи над настановами, гарантує виключення публікацій, які не відповідають усім критеріям включення, навіть якщо вони загалом стосуються теми дослідження. Роботу над аналізом доцільності використання деяких препаратів (наприклад, леводопи) не завершено через брак інформації у звітах, про які повідомлялося.

У представлених настановах знайдено достатньо доказів, щоб рекомендувати застосовування церебролізину в разі інсульту середньої тяжкості як допоміжної терапії до стандартної реабілітації впродовж перших 7 днів після розвитку гострого ішемічного інсульту. Слабку рекомендацію щодо використання циталопраму (20 мг) надано завдяки одному з включених негативних досліджень, що перерване на пізньому етапі, де аналізували лише дуже легкі випадки; застосування препарату може бути розглянуте для пацієнтів з інсультом середнього та тяжкого ступенів (Kraglund et al., 2018).

Церебролізин — це фармакологічний засіб, який містить активні фрагменти різних нейротрофічних факторів, отриманих із використанням стандартизованого біологічного методу контрольованого розщеплення високоочищених безліпідних білків мозку (Muresanu et al., 2020). Активні фрагменти нейротрофічного фактора (пептиди) та амінокислоти швидко проходять гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуються зі специфічними рецепторами на різних мембранах нервової системи. Кожен фрагмент спеціально ініціює внутрішньоклітинний сигнальний шлях за допомогою фосфорилювання залучених протеїнкіназ, результатом чого є активація факторів транскрипції та продукції білків, що беруть участь у процесах підтримки клітинної нейротрофічності, нейропротекції, нейропластичності та нейрогенезу.

Церебролізин має фармакологічно мультимодальний механізм дії, чинить вплив на ендогенну захисну активність мозку в пошкодженій ділянці за допомогою плейотропних терапевтичних ефектів, одночасно модулюючи кілька компонентів патологічного каскаду при інсульті, черепно-мозковій травмі та нейродегенеративних захворюваннях (Muresanu et al., 2012; Riley et al., 2006; Wronski et al., 2000).

У кількох дослідженнях вивчали, чи можуть антидепресанти, як-от флуоксетин та циталопрам, відігравати певну роль у нейрореабілітації. Встановлено, що СІЗЗС викликають нейропротекторний ефект завдяки своїй протизапальній дії. Підвищуючи кількість серотоніну, цінного церебрального моноаміну, ці препарати можуть спричиняти як короткочасні, так і тривалі процеси поліпшення моторної та когнітивної реабілітації (Siepmann et al., 2015).

Систематичний огляд та метааналіз, який здійснили S.K. McCann et al. (2014), дає змогу припустити, що СІЗЗС зменшують об'єм інфаркту та поліпшують нейроповедінкові результати на моделях ішемічного інсульту в тварин. У дослідженнях на тваринах виявлено різні корисні механізми, за допомогою яких СІЗЗС можуть підвищувати структурно-функціональне відновлення після ішемічного ураження мозку, зокрема посилювати нейропластичність та опосередковану протизапальним процесом нейропротекцію (гальмування пізніх стадій постішемічного запалення), поліпшувати авторегуляцію мозкового кровотоку і модуляцію адренергічної нейрогормональної системи (Mead et al., 2012).

Автори наголошують, що будь-яке клінічне рішення, основане на даних, отриманих із досліджень, які є близькими, але не відповідають критеріям включення та обсягу цієї настанови, слід оцінювати з обережністю у поєднанні з основними питаннями та результатами дослідження, щоб визначити найкращі варіанти лікування.

Дослідження FOCUS, у якому науковці вивчали ефекти флуоксетину (20 мг) у період між 2 і 15-м днем від моменту розвитку ішемічного інсульту та визначали показник за mRS через 6 місяців, було виключено із цих настанов через відсутність програми нейрореабілітації та недоступність результатів через 1 та 3 місяці після інсульту, так само як і Кокранівський огляд щодо ефектів застосування церебролізину виключено через різні критерії включення в дослідження (наприклад, початок терапії впродовж перших 48 годин після інсульту, порівняння з плацебо або відсутність лікування чи згадування про нейрореабілітацію) (Dennis et al., 2019; Ziganshina et al., 2016).

Після першого подання статті були опубліковані дані двох досліджень застосування флуоксетину (EFFECTS та AFFINITY) із негативними результатами щодо первинного результату (за mRS) після 6-місячного спостереження. Використання флуоксетину знижувало частоту депресії, але водночас збільшувало ризик переломів кісток і гіпонатріємії (Lundström et al., 2020; AFFINITY Trial Collaboration, 2020).

Висновки

На підставі узагальнених у цих настановах даних можна зробити висновок про те, що необхідна подальша робота для надання точніших рекомендацій та розуміння практичних аспектів, які слід брати до уваги при призначенні допоміжних методів терапії для ранньої моторної реабілітації пацієнтів після ішемічного інсульту. Слід вирішити певні теоретико-пізнавальні невизначеності, як-от консенсус щодо узгоджених типів протоколів реабілітації. На рівні дослідницьких питань автори рекомендують поєднувати фармакологічне втручання з моторною реабілітацією.

Через неоднорідність підходів та обмежену інформацію про протоколи реабілітації на більш конкретні запитання щодо частоти, типу чи налаштувань фармакологічного втручання відповісти неможливо. Облік цих терапевтичних нюансів є важливим для формулювання висновків про додатковий ефект фармакологічного втручання після інсульту.

На думку авторів, у майбутньому слід враховувати ширший спектр термінів і результатів втручання; на користь цього свідчить систематичне відображення даних, що виявило тенденцію до розширення терапевтичного вікна та більш тривале спостереження за пацієнтами. Схильність до перехідних результатів, орієнтованих на пацієнта, також має бути методологічно врахована при порівнянні широкого діапазону результатів дослідження.

Ще одна складова, яку треба брати до уваги у майбутніх дослідженнях, — це економічна оцінка. У контексті тиску на систему охорони здоров'я через тривалу пандемію та зростання захворюваності аналіз економічної ефективності надає розробникам стратегій у сфері охорони здоров'я інформацію про шляхи забезпечення найвищого рівня доступу до цільових груп населення.

Зважаючи на це, надано багатовимірний огляд наявних терапевтичних стратегій, найчастіше необхідних для прийняття клінічних рішень, коли йдеться про таке захворювання з великим навантаженням на систему охорони здоров'я, як інсульт. Перспективні досягнення науки також відкривають нові можливості для вивчення фармакологічного вдосконалення нейрореабілітації пацієнтів після інсульту (Hiroki et al., 2019).

Метою представлених настанов є інформування лікарів про існуючу фармакологічну підтримку нейровідновлення пацієнтів після гострого ішемічного інсульту. Автори сподіваються, що їх оновлення дасть відповіді на наявні питання, поліпшить поточні рекомендації та розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Переклад підготувала ***Наталія Купрієнко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.ean.org; www. efnr.orgф