

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ФАРМАКОБЕЗПЕКА ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА
МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ (ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ
РЕАКЦІЙ У М. ХАРКОВІ ТА ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ)»**

Виконав: здобувачка вищої освіти групи 226
21КФм(4,5з)ДВ-01 спеціальності: 226 Фармація,
промислова фармація

освітньо-професійної програми Клінічна фармація

Віолета ПЕТРУНІНА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, д.мед.н, професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: професор кафедри клінічної фармакології
закладу вищої освіти ІПКСФ НФаУ, д.мед.н., професор
Ірина РИЖЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу випадків побічних реакцій засобів, що впливають на мозковий кровообіг у м. Харків та Харківській області за період 2019-2024 рр. Проведено аналіз карт-повідомлень про побічні реакції при використанні даних засобів, виявлено статеві особливості проявів побічних реакцій засобів, що впливають на мозковий кровообіг та розроблено рекомендації щодо мінімізації побічних реакцій препаратів даної групи, що включає стратифікацію пацієнтів за групами ризику та рекомендації щодо індивідуалізації режиму дозування.

Робота викладена на 55 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 18 рисунком, 11 таблицями, містить 55 джерела літератури.

Ключові слова: фармаконагляд, побічні реакції, карти-повідомлення, мозковий кровообіг, ноотропи, гендерні особливості, управління ризиками.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of adverse drug reactions (ADRs) associated with drugs affecting cerebral circulation in the city of Kharkiv and the Kharkiv region during the period of 2019–2024. An analysis of ADR reporting forms was conducted, gender-specific features of ADR manifestations for drugs affecting cerebral circulation were identified, and recommendations for minimizing adverse reactions to this group of drugs were developed, including patient risk stratification and recommendations for dosage regimen individualization.

The thesis comprises 55 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, and appendices. The work is illustrated with 18 figures and 11 tables, and contains 55 references.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reactions, reporting forms, cerebral circulation, nootropics, gender differences, risk management.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія;
- АІФС – автоматизована інформаційна система фармаконагляду;
- ВМК – внутрішньомозковий крововилив;
- ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу;
- ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;
- ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;
- ЕМГПС – Етил-метил-гідроксипіридину сукцинат;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
- ПД – побічна дія;
- ПР – побічні реакції;
- СН –серцева недостатність;
- САК – субарахноїдальний крововилив;
- ССС – серцево-судинна система;
- ТІА – транзиторна ішемічна атака;
- ЦД – цукровий діабет;
- ЦНС – центральна нервова система;
- ЧСС – частота серцевих скорочень;
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
- РМТ – рецептор-опосередкований транспорт.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ: ОСНОВНІ ПІДХОДИ ТА УМОВИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ	10
1.1.Порушення мозкового кровообігу: етіологія, патогенез та клінічні прояви	10
1.2. Особливості використання засобів для корекції порушень мозкового кровообігу	17
1.3.Класифікація, номенклатура, механізми дії препаратів, які застосовуються при комплексній терапії порушень мозкового кровообігу	21
1.4.Типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій ліків, які застосовують для корекції порушень мозкового кровообігу	23
Висновки до розділу 1	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
Висновки до розділу 2	32
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО НАЯВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ	35
3.1. Аналіз ринку лікарських засобів, які впливають систему реології крові та застосовуються для лікування порушень мозкового кровообігу	34
3.2. Нейрометаболічні лікарські засоби, які використовуються при порушеннях мозкового кровообігу	36
3.3. Наявність на фармацевтичному ринку препаратів для профілактики та лікування вазоспазму	38
Висновки до розділу 3	40

	5
АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЗАСОБІВ, ЩО ВПОИВАЮТЬ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ, ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ	42
4.1. Моніторинг безпеки застосування засобів, що впливають на мозковий кровообіг: аналіз спонтанних повідомлень у м. Харків та області.	42
4.2. Компаративний аналіз профілю фармакобезпеки лікарських засобів для корекції мозкового кровообігу: Європейський та регіональний аспекти (2019–2024 рр.)	49
Висновки до розділу 4	52
Практичні рекомендації щодо мінімізації ризиків засобів, що впливають на мозковий кровообіг	54
ВИСНОВКИ	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	56
ДОДАТКИ	

ВСТУП

Актуальність теми. Цереброваскулярна патологія залишається однією з найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасності, посідаючи провідні позиції у структурі захворюваності, інвалідизації та смертності населення як у світі, так і в Україні [3, 7, 26, 47].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, судинні захворювання головного мозку є другою за частотою причиною смерті глобально. В Україні ситуація ускладнюється постарінням нації, а також впливом хронічного стресу та психоемоційного навантаження на населення в умовах останніх років (2019–2024 рр.), що є потужним тригером розвитку порушень мозкового кровообігу навіть у осіб працездатного віку [3, 7, 23, 26].

Основним методом лікування та профілактики цереброваскулярних розладів є фармакотерапія [3, 7, 17, 18]. Сучасний фармацевтичний ринок України пропонує широкий асортимент лікарських засобів даної групи: ноотропи, вазодилататори, антигіпоксанти, ангіопротектори та комбіновані препарати. Особливістю вітчизняної клінічної практики є висока частота призначення цих засобів (зокрема похідних піролідону, ксантину, препаратів гінкго білоба тощо) лікарями первинної ланки, а також значний рівень самолікування населення [3, 7, 9, 24]. Проте, широке та часто неконтрольоване застосування засобів, що впливають на мозковий кровообіг, неминуче призводить до зростання ризиків розвитку побічних реакцій (ПР). Ситуація ускладнюється явищем поліпрагмазії, коли пацієнти з коморбідними станами (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз) отримують одночасно декілька препаратів, що підвищує ймовірність лікарських взаємодій та непрогнозованих ускладнень [20, 22, 24, 26]. Важливим аспектом проблеми є суттєва відмінність у підходах до застосування даної групи препаратів в Україні та країнах Європейського Союзу. Низка лікарських засобів, які є лідерами продажів на вітчизняному ринку, у країнах із суворою регуляторною системою мають обмежені показання або взагалі відсутні в

протоколах лікування. Це створює нагальну потребу у проведенні власних, регіональних досліджень безпеки, оскільки екстраполяція європейських даних фармаконагляду на українську популяцію не завжди є коректною через відмінності у спектрі призначуваних препаратів.

Система фармаконагляду, яка базується на методі спонтанних повідомлень, є «золотим стандартом» моніторингу безпеки ліків у післяреєстраційному періоді [2, 3, 4, 20, 21]. Аналіз регіональних баз даних дозволяє не лише виявити частоту та структуру ПР, але й ідентифікувати групи ризику серед пацієнтів.

У зв'язку з вищезазначеним, проведення комплексного аналізу безпеки засобів, що впливають на мозковий кровообіг, порівняння отриманих даних із загальноєвропейськими тенденціями та розробка практичних рекомендацій щодо мінімізації ризиків ПР є своєчасним та актуальним завданням сучасної фармації.

Мета роботи: На основі аналізу даних карт спонтанних повідомлень про побічні реакції у Харківському регіоні за період 2019–2024 рр. виявити найбільш типові побічні реакції засобів, що впливають на мозковий кровообіг та порівняти отримані результати з європейськими даними фармаконагляду.

Задачі дослідження

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Проаналізувати сучасний стан фармацевтичного ринку України в сегменті лікарських засобів для лікування порушень мозкового кровообігу (ноотропні, вазоактивні засоби).
2. Дослідити структуру та динаміку карт-повідомлень про випадки побічних реакцій (ПР) досліджуваної групи препаратів у м. Харків та Харківській області за період 2019–2024 рр.
3. Встановити гендерно-вікові особливості розвитку ПР та визначити групи підвищеного ризику серед пацієнтів, які отримують фармакотерапію цереброваскулярних порушень.

4. Провести аналіз клінічних проявів, типів реакцій та діагнозів пацієнтів згідно з МКХ-10, при яких найчастіше виникали ускладнення фармакотерапії.
5. Здійснити компаративний (порівняльний) аналіз профілю безпеки засобів для лікування порушень мозкового кровообігу за даними регіонального моніторингу та європейської бази EudraVigilance/VigiBase.
6. Розробити алгоритм профілактики та корекції побічних реакцій для лікарів та фармацевтів, а також надати рекомендації щодо індивідуалізації застосування препаратів для груп ризику.

Об'єкт дослідження: побічні реакції засобів для лікування порушень мозкового кровообігу.

Предмет дослідження – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності засобів для лікування порушень мозкового кровообігу.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду, бібліосемантичний, метод аналізу, метод спонтанних повідомлень.

Наукова новизна: Вперше проведена систематизація даних і проаналізовано випадки побічних реакцій/відсутності ефективності засобів для лікування порушень мозкового кровообігу у Харківському регіоні за 2019-2024 рр.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного аналізу встановлено вікові та гендерні особливості побічних реакцій засобів, що впливають на мозковий кровообіг. На основі отриманих результатів розроблено «Алгоритм профілактики та корекції побічних реакцій засобів, що впливають на мозковий кровообіг», який дозволяє лікарям первинної ланки оптимізувати тактику ведення пацієнтів та зменшити частоту ускладнень.

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів магістерської роботи відбулась на VI Всеукраїнської науково-

практичній конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science: матеріали (10-11 грудня 2025 р., м. Харків).

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 55 сторінках, включає 11 таблиць, 18 рисунків, 55 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ: ОСНОВНІ ПІДХОДИ ТА УМОВИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ

1.1. **Порушення мозкового кровообігу: етіологія, патогенез та клінічні прояви**

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — це збірне поняття, яке включає транзиторну ішемічну атаку (ТІА), ішемічний інсульт та геморагічний інсульт [4]. ГПМК визначається як вогнищеві порушення діяльності головного мозку, що тривають понад 24 години. Ці стани є однією з провідних причин інвалідизації та смертності населення у світі [25, 34].

У світовому масштабі інсульт посідає друге місце серед причин смерті. В Україні щорічно реєструється від 100 до 120 тис. випадків, що становить 280–290 на 100 тис. населення, перевищуючи середній показник у розвинених країнах Європи (200 на 100 тис. населення) [3, 4, 9, 42]. Показники смертності від цієї патології в Україні перевищують аналогічні показники в країнах Заходу у 2–2,5 рази [2, 3, 7].

Основними причинами ГПМК є ішемія, яка складає близько 80–85% випадків та крововилив — 15–20% (рис. 1.1.) [34].

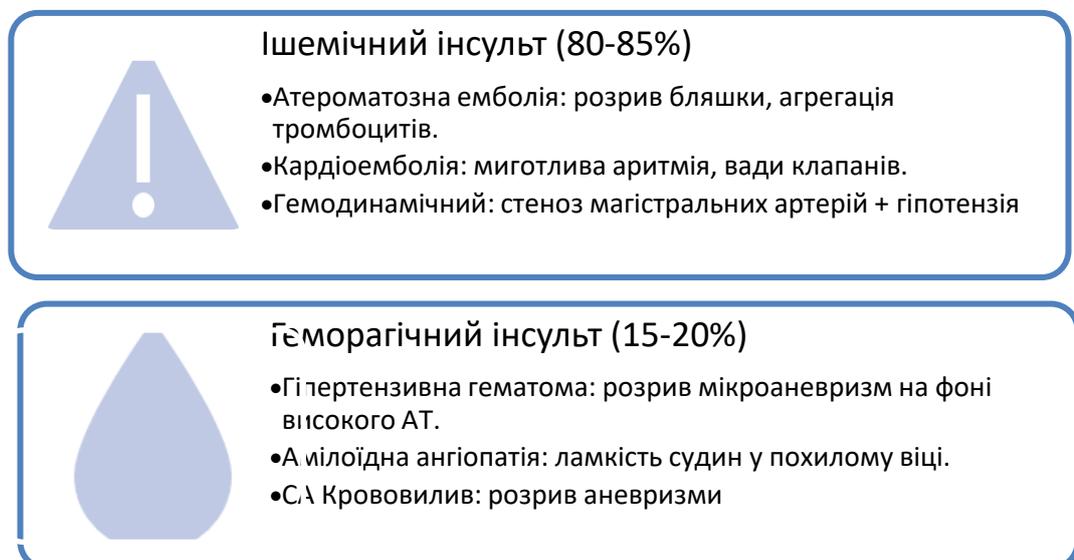


Рис. 1.1. Етіологія та типи порушень мозкового кровообігу

ГПМК — це клінічний синдром швидкого розвитку ознак вогнищевої або глобальної втрати мозкових функцій. Ключовим для вибору терапії є розрізнення ішемії та крововиливу.

Фактори ризику ГПМК поділяються на контрольовані (модифіковані) та неконтрольовані (немодифіковані) (рис. 1.2) [3, 6, 8, 12, 18, 26, 51].



Рис. 1.2. Вплив факторів ризику на ймовірність інсульту

До немодифікованих факторів ризику належать ті, на які неможливо вплинути, але які підвищують імовірність виникнення захворювання:

1. вік та стать — ризик вищий у чоловіків до 75 років, а після 75 років частіше хворіють жінки;
2. спадкова схильність та етнічна приналежність — геморагічний інсульт частіше зустрічається в афроамериканців та азіатів, ніж у представників європеїдної раси;
3. інсульт або минуле порушення мозкового кровообігу (МПМК/ТІА) в анамнезі. У перший рік після перенесеної ТІА відносний ризик інсульту у 12 разів вищий порівняно з пацієнтами того ж віку та статі без ТІА;
4. мігрень — метааналіз 2012 року показав, що в осіб з мігренню удвічі вищий ризик ішемічного інсульту, ніж у здорових людей [27].

Модифіковані (контрольовані) фактори ризику — найбільш значущі фактори, які можна контролювати для зниження ризику. До них відносяться:

5. артеріальна гіпертензія (АГ) — є найважливішим і найпоширенішим фактором ризику (50–97%). Доведена пряма залежність між рівнем артеріального тиску (АТ) і первинним інсультом. Ризик ГПМК у хворих з АТ понад 160/95 мм рт. ст. зростає приблизно у 4 рази. Близько 60% інсультів відбувається у хворих з «м'якою» АГ (АТ від 140/90 до 159/99 мм рт. ст.) [12, 26];
6. захворювання серця — фібриляція передсердь є важливим предиктором, оскільки підвищує ризик ішемічного інсульту у 5 разів. Наявність ішемічної хвороби серця збільшує ризик розвитку інсульту у 2 рази, а серцева недостатність – у 3–4 рази. Патологія серця може призводити до кардіоеMBOLІчного або гемодинамічного інсульту;
7. цукровий діабет є фактором ризику переважно ішемічного інсульту, сприяючи розвитку атеротромбогенезу та мікроангіопатії. Відносний ризик розвитку інсульту вище у осіб з ЦД II типу в 1,8–6 разів [28];
8. паління збільшує ризик розвитку інсульту у 2 рази, оскільки сприяє протромботичним змінам, підвищуючи рівень фібриногену та активність тромбоцитів;
9. порушення ліпідного обміну — гіпертригліцеридемія у поєднанні з низьким рівнем ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) є фактором ризику розвитку атеросклерозу [13, 26];
10. надмірна вага тіла та ожиріння є ще одним чинником ризику серцево-судинних захворювань та інсульту. Абдомінальне ожиріння (окружність талії у чоловіків > 102 см, у жінок > 88 см) є більш чітким предиктором ризику розвитку інсульту, ніж індекс маси тіла [13, 44, 49];
11. чинники способу життя — психоемоційний стрес, гіподинамія, надмірне споживання алкоголю, незбалансована дієта [3, 7, 13].

Статистично вплив розглянутих чинників на вірогідність інсульту представлений на рис. 1.3.

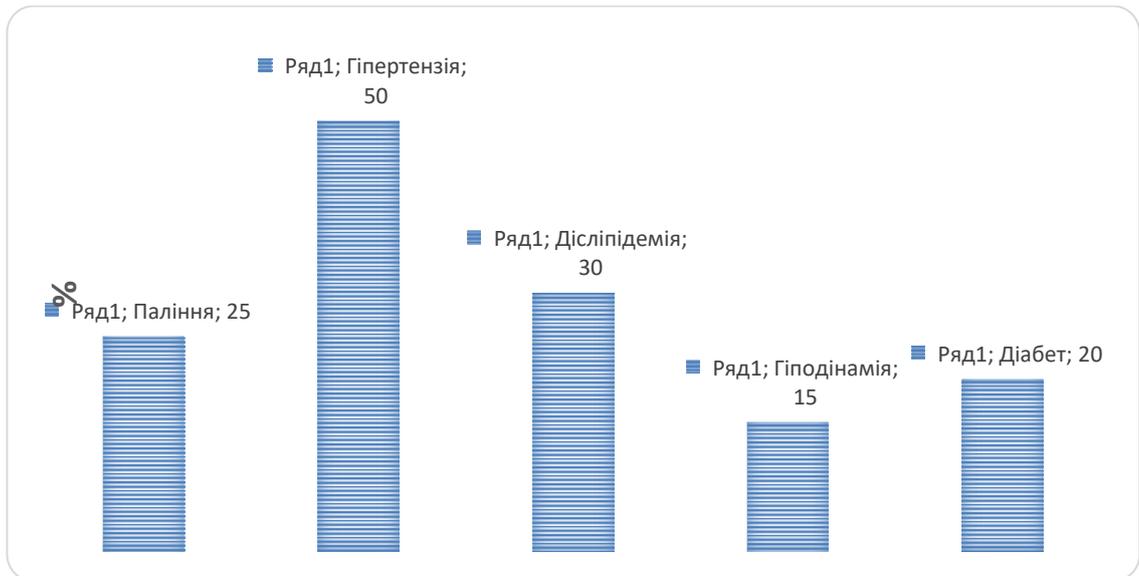


Рис. 1.3. Вплив факторів ризику на ймовірність інсульту [27]

Ішемічний інсульт (мозковий інфаркт) становить 80–85% усіх випадків ГПМК. Основні підтипи ішемічного інсульту [13] включають:

- тромбоз — локальна обструкція артерії, спричинена захворюванням артеріальної стінки, найчастіше атеросклерозом (особливо в місці біфуркації сонної артерії), а також дисекцією судини або фіброзно-м'язовою дисплазією .
- емболія — обструкція артерії емболом. Виділяють кардіоемболічний інсульт (джерело в серці, наприклад, миготлива аритмія, патологія клапанів) та артеріо-артеріальний емболізм (джерело в аорті або магістральних артеріях) [7, 34].
- системна гіперперфузія (гемодинамічний інсульт) — виникає при критичному зниженні церебральної перфузії внаслідок зупинки кровообігу, шоку, аритмії, інфаркту міокарда або кровотечі;
- патологія системи крові — рідко є первинною причиною, але її слід виключати у пацієнтів до 45 років. До асоційованих розладів належать: серпоподібно-клітинна анемія, поліцитемія, значний тромбоцитоз, гіпергомоцистеїнемія, а також дефіцит протеїну С або S;

- спазм — наприклад, менінгеальна кровотеча може спричинити спазм [3, 7, 34].

Геморагічний інсульт включає внутрішньомозковий крововилив та субарахноїдальний крововилив.

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) — крововилив безпосередньо в паренхіму мозку. Найчастішими його причинами є:

1. артеріальна гіпертензія — розрив патологічно зміненої стінки артерії, найчастіше в капсуло-таламічній зоні (гіпертензійні внутрішньомозкові гематоми) [33];
2. амілоїдна ангіопатія — у осіб похилого віку без гіпертонії;
3. геморагічні діатези та вживання наркотичних препаратів (кокаїн, амфетаміни);
4. судинні мальформації та крововилив у пухлину.

Субарахноїдальний крововилив (САК) — крововилив у субарахноїдальний простір. Найчастіші причини — розрив артеріальної аневризми або кровотеча з судинних мальформацій [47].

В основі ішемічного пошкодження мозку лежить ішемічний каскад (рис.1.4), викликаний зменшенням кровотоку (гіпоксією) [36, 47, 50]. Це ланцюгова реакція, що виникає в перші хвилини та години після порушення кровотоку. Вона є основною мішенню для нейропротекції.

Розглянемо фактори патогенезу ішемічного інсульту.

1. Порушення гомеостазу та ацидоз: гіпоксія викликає інгібіцію іонної (K/Na) помпи, що веде до дефіциту АТФ та порушення клітинного метаболізму. Відбувається перехід на анаеробний гліколіз, що призводить до накопичення протонів і лактату та значного тканинного ацидозу (рН падає до рівня нижче 6.5) [46].

2. Екситотоксичність: накопичення внутрішньоклітинного кальцію, активація простагландинів, надмірне вивільнення збуджуючого нейромедіатора глутамату, що веде до ексайтотоксичності через надмірну активацію NMDA-рецепторів [34, 37, 49].



Рис. 1.4. Ішемічний каскад

3. Оксидативний стрес: утворення вільних радикалів, які призводять до загибелі нейронів.

4. Пошкодження нейроваскулярної одиниці (нейрони, астроцити, ендотеліальні клітини, перицити) спричиняє церебральний набряк (цитотоксичний та вазогенний) та порушення гематоенцефалічного бар'єру, що може бути опосередковане активацією матриксних металопротеїназ [34, 37, 38].

Розглянемо патогенез геморагічного інсульту та його ускладнень [6].

1. При внутрішньомозковому крововиливі гематома збільшується по периферії від кількох хвилин до кількох годин, а накопичення гематоми припиняється при достатньому підвищенні тиску в навколишній тканині мозку [7, 34].

2. При субарахноїдальному крововиливі та відстроченій церебральній ішемії виникає церебральний вазоспазм, що вражає до 70% пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом, традиційно вважається основним механізмом відстроченої церебральної ішемії [7, 34]. Окрім того виникненню відстроченої церебральної ішемії сприяють наступні фактори:

1. церебральний вазоспазм — звуження магістральних артерій, що зазвичай проявляється між 7 і 10 днями після кровотечі. Об'єм та розподіл субарахноїдальних гематом є фактором ризику;

2. порушення мікроциркуляції — звуження мікросудин у паренхімі мозку, що може виникнути протягом 24 годин після початку субарахноїдального крововиливу;
3. мікротромби, значна кількість яких виявляється у пацієнтів, у яких розвинулася відстрочена церебральна ішемія;
4. кортикальна розсіювальна деполаризація, що спостерігається у 70–80% пацієнтів із тяжким субарахноїдальним крововиливом, її повторні епізоди можуть погіршити церебральну ішемію [6, 18, 37, 42].

Клінічні прояви ГПМК виникають раптово. До типових симптомів ГПМК відносять наступні:

- раптова втрата свідомості;
- раптова слабкість, оніміння в руці чи нозі;
- раптове порушення мовлення чи розуміння мови;
- раптове оніміння губ чи половини обличчя (парез обличчя);
- раптова втрата рівноваги, порушення координації, запаморочення;
- сильний головний біль без будь-якої очевидної причини або після важкого фізичного навантаження/стресу [7, 18].

Найбільшу діагностичну цінність у діагностиці ГПМК мають такі клінічні ознаки, як парез обличчя, парез чи параліч верхньої кінцівки, порушення мови [18].

Клінічні ознаки можуть відрізнятися в залежності від судинного басейну.

1. Передня мозкова артерія: нейропсихологічний синдром (апрагматизм, неуважність, індиферентність), моторні порушення (стегова моноплегія).
2. Середня мозкова артерія: контралатеральні брахіофасціальні сенсорні та моторні порушення, латеральна гомонімна геміанопсія. Для домінантної гемісфери — афазія, апраксія.
3. Задня мозкова артерія: латеральна гомонімна геміанопсія, алексія, сенсорна афазія (для домінантної гемісфери).

4. Базилярний стовбур: паралічі черепно-мозкових нервів, мозочковий синдром, вестибулярні порушення, ураження довгих провідних шляхів [33, 34, 36].

При розриві аневризми пацієнт може відчувати раптовий і дуже сильний головний біль, який часто описують як «найгірший головний біль у своєму житті», двоїння в очах, нудоту, блювоту, ригідність потилиці, можлива втрата свідомості або кома, судоми [33].

1.2. Особливості використання засобів для корекції порушень мозкового кровообігу

Фармакотерапія порушень мозкового кровообігу, особливо гострого порушення мозкового кровообігу, є багатокомпонентною і вимагає диференційованого підходу, оскільки ефективність ліків залежить від багатьох факторів, включаючи час, тип інсульту, супутні стани та здатність ліків проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [7, 15].

Раціональне використання лікарських засобів при порушеннях мозкового кровообігу вимагає індивідуалізованого та багатокомпонентного підходу, оскільки успіх лікування залежить від раннього початку терапії, адекватної діагностики типу інсульту та впливу на різні ланки патогенезу [5, 25].

Найбільша ефективність досягається при ранньому початку лікування. Для тромболітичної терапії (системний тромболізис) критично важливим є «вікно терапевтичних можливостей» — до 4,5 години з моменту появи симптомів. Нейропротекція найбільш ефективна у перші хвилини або години [46].

На цьому етапі важливим є уникнення поліпрагмазії, оскільки надмірне призначення ліків збільшує ризик непередбачуваних взаємодій та побічних ефектів, особливо у пацієнтів похилого віку. Альтернативою є використання

препаратів з політропними (мультимодальними) властивостями, які впливають на кілька патогенетичних механізмів одночасно [5, 29].

Основним викликом для багатьох препаратів (наприклад, антитіл, ноотропів) є подолання гематоенцефалічного бар'єру. Це впливає на вибір шляху введення (інтраназальний, інтратекальний) або використання наноносіїв [30, 31].

Навіть у випадку ішемічного інсульту, де єдиним доведеним фармакотерапевтичним втручанням є тромболізис, критично важливою є базисна терапія, спрямована на підтримку життєво важливих функцій: контроль артеріального тиску, корекція гіперглікемії, підтримка нормоволемії та корекція температури тіла [26, 30].

Корекція порушень мозкового кровообігу охоплює кілька груп лікарських засобів, які часто використовуються у комплексі:

1. реперфузійні засоби (тромболітики), дія яких спрямована на відновлення кровотоку при ішемічному інсульті.
2. антитромботичні препарати, що запобігають утворенню або поширенню тромбів (антиагреганти, антикоагулянти).
3. вазоактивні засоби, які впливають на судинний тонус (наприклад, німодипін при субарахноїдальному крововиливі).
4. нейропротектори/нейрометаболичні засоби, які захищають нейрони та інші елементи нейроваскулярної одиниці від ішемічного пошкодження.
5. засоби для корекції супутніх станів, що включають антигіпертензивні, гіполіпідемічні та препарати для контролю глюкози [3, 4, 26, 29, 30, 35, 38].

В таблиці 1.1 (Додаток А) узагальнені принципи фармакотерапії гострого ішемічного інсульту.

Основна мета в допомозі пацієнтам з гострим геморагічним інсультом та субарахноїдальним крововиливом — запобігання повторному крововиливу, контроль артеріального тиску та боротьба з відстроченою церебральною

ішемією [26]. Для цього мають бути негайно відмінені антикоагулянти та антиагреганти а їхня дія — усунута. Поновлення терапії можливе лише після оцінки ризиків, наприклад, через 7 днів після ВМК.

При внутрішньомозковому крововиливі рекомендовано обережне зниження систолічного АТ до 140 мм рт. ст. При субарахноїдальному крововиливі до хірургічного виключення аневризми систолічний АТ має бути не вище 140 мм рт. ст. [6]

Для профілактики вазоспазму застосовують:

6. німодипін (перорально) який, хоча і не завжди зменшує вазоспазм, але покращує неврологічні результати, ймовірно, завдяки нейропротекторній дії [35]
7. клазосентан (селективний антагоніст рецепторів ендотеліну), який продемонстрував потенціал у зниженні захворюваності та смертності, пов'язаних з вазоспазмом [42]
8. фасудил (інгібітор Rho-кінази) який показав ефективність у запобіганні вазоспазму та ДЦІ [35]
9. цилостазол (інгібітор фосфодіестерази 3) має антитромбоцитарну та вазодилатаційну дію; асоціюється зі зниженим ризиком симптоматичного вазоспазму [35]
10. пентоксифілін (інгібітор фосфодіестерази 4-го типу), проявляє помірний вазодилатаційний ефект щодо периферичних судин, покращує мікроциркуляцію та оксигенацію тканин (зокрема ЦНС), має протизапальні та антиоксидантні властивості [14].

Лікування хронічних розладів мозкового кровообігу, зокрема хронічної ішемії головного мозку, спрямоване на довгострокову профілактику та корекцію метаболічних порушень [2, 3, 4].

Довгострокове антигіпертензивне лікування не лише не знижує, а може навіть збільшувати церебральний кровотік, особливо в літніх пацієнтів та пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, що спростовує побоювання щодо гіпоперфузії [39, 43].

Для контролю артеріального тиску, де систолічний АТ не повинен перевищувати 120 мм рт. ст. використовують різні класи антигіпертензивні препарати (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II), які загалом не продемонстрували різниці у впливі на глобальний церебральний кровотік [39].

Нейрометаболична терапія є основою корекції початкових проявів хронічних розладів мозкового кровообігу. Етил-метил-гідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС) є політропним засобом із механізмами, що включають антиоксидантний, антигіпоксантний та мембраностабілізуючий ефекти. Він також має гіполіпідемічну дію, підвищує стійкість нейронів до гіпоксії, покращує біоенергетику клітин і ефективно коригує загальноневрологічні та когнітивні симптоми [2, 4].

Однією з найбільших проблем є доставка терапевтичних агентів до центральної нервової системи через ГЕБ [46].

Багато потенційно ефективних нейропротекторів не можуть проникнути через ГЕБ у достатній концентрації. Для вирішення проблеми використовують нанотехнології: наночастинки золота, ліпосом, екзосом, як носії оминають ГЕБ. Також для доставки ліків використовують механізми рецептор-опосередкованого транспорту (RMT) [32, 47].

Дослідження показують, що регуляція церебрального кровотоку може підвищити точність таргетування ліків до мозку. Наприклад, вінпоцетин-похідні іонізовані ліпідодні наночастинки (VIP) підвищували ЦК та ефективність доставки ліків у патологічних моделях [52].

Сучасні підходи зміщують фокус із «нейропротекції» (захист лише нейронів) на церебропротекцію (захист усієї нейроваскулярної одиниці, що включає нейрони, астроцити, ендотеліальні клітини та перицити), оскільки пошкодження будь-якого елемента нейроваскулярної одиниці критично впливає на результат [34].

Схематично стратегія терапії представлена на рис. 1.5.

Тромболізіс (0-4.5 год) → Нейропротекція (Гострий період) → Реабілітація та вторинна профілактика			
Реперфузія rt-PA (Альтеплаза) Єдиний затверджений препарат для тромболізісу. Розчиняє фібрин тромбу. ⚠ Ризик кровотечі. Суворий контроль АТ < 180/105.	Нейропротекція ЕМГПС (Дінар) Етил-метил- гідроксипіридину сукцинат. Антиоксидант, мембранопротекто р, антигіпоксант. ✓ Покращує енергетику нейронів та когнітивні функції.	Антитромботичні (аспірин, клопідогрель) Основа вторинної профілактики ішемічного інсульту. Пригнічують агрегацію тромбоцитів. ✗ Протипоказані при геморагічному інсульті.	Вазоактивні (німодипін) Блокатор кальцієвих каналів. Запобігає вазоспазму, особливо при субарахноїдальни х крововиливах. ⚠ Обережно з системною гіпотензією

Рис. 1.5. Стратегія терапії порушень мозкового кровообігу

1.3.Класифікація, номенклатура, механізми дії препаратів, які застосовуються при комплексній терапії порушень мозкового кровообігу

Корекція порушень мозкового кровообігу включає кілька груп препаратів: реперфузійні засоби, антитромботичні агенти, вазоактивні препарати та нейропротектори.

До засобів для реперфузії та антитромботичної терапії відносяться:.

1. тканинний активатор плазміногену (rt-PA, альтеплаза): єдиний затверджений препарат для медикаментозного тромболізісу. Механізм дії полягає у перетворенні плазміногену на плазмін, який розчиняє фібрин тромбу [26].

2. антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, трифлузал, клопідогрель): пригнічують агрегацію тромбоцитів, запобігаючи повторним подіям.
3. антикоагулянти (гепарин, варфарин, нові оральні антикоагулянти): використовуються при кардіоемболічних інсультах [37].

Ця група препаратів (Додаток А, табл. 1.2) є критично важливою у лікуванні ішемічного інсульту, оскільки вона спрямована на відновлення кровотоку та запобігання повторному тромбоутворенню.

Групи препаратів, представлені у таблиці 1.3 спрямовані на підтримку церебрального перфузійного тиску, запобігання вазоспазму та зменшення набряку мозку.

Нейропротекторні та нейрометаболічні засоби (табл. 1.4) спрямовані на підтримку життєздатності нейронів та елементів нейроваскулярної одиниці. До них серед інших відносять етил-метил-гідроксипіридину сукцинат, що належить до 3-оксипіридинів. Механізм його дії включає інгібування вільнорадикальних процесів (антиоксидант), мембранопротекцію, активацію енергосинтезуючих функцій мітохондрій та модуляцію рецепторних комплексів мозку. Він покращує синаптичну передачу та підвищує стійкість мозку до гіпоксії [5, 14].

Оскільки німодипін є золотим стандартом, новітні дослідження зосереджені на альтернативних засобах для профілактики відстроченої церебральної ішемії (ДЦІ), яка є багатофакторним ускладненням аневризматичного субарахноїдального крововиливу (Додаток А, табл. 1.5). Також в терапії широко застосовують і інгібітор АПФ периндоприлу аргінін особливість препарату є те, що на відміну від багатьох інших інгібіторів АПФ він не виникає ефекту відміни. Слід зазначити, що ні вікові та гендерні особливості, ні коморбідні стани (гіпертензія, діабет) чи характер інсульту не впливали на вираженість церебропротективної дії периндоприлу [14].

До відносно нових перспективних напрямків можна віднести ще дві групи лікарських засобів. Одна з них — інгібітори фосфодіестерази-5 (тадалафіл): Дослідження PASTIS показало, що тадалафіл, який зазвичай

використовується для еректильної дисфункції, може збільшувати мозковий кровотік (CBF) у пацієнтів із хворобою малих судин. Механізм пов'язаний із накопиченням cGMP у гладких м'язах судин, що призводить до вазодилатації. Дослідження виявило тенденцію до збільшення перфузії у зонах гіперінтенсивності білої речовини [42]. Інша — інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід та нові похідні): карбоангідраза регулює рН мозку. При ішемії виникає ацидоз. Інгібітори карбоангідрази можуть зменшувати ацидоз, набряк мозку та ексайтотоксичність, затримуючи аноксичну деполяризацію [35].

Також в комплексній терапії порушень мозкового кровообігу, при когнітивних розладах застосовують препарати, які містять екстракт Гінкго Білоба [5, 14].

1.4. Типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій ліків, які застосовують для корекції порушень мозкового кровообігу

Лікарські засоби, що застосовуються в комплексній терапії порушень мозкового кровообігу мають типові побічні ефекти, аналіз яких буде проведено нижче.

Тромболітики (наприклад, альтеплаза) є наріжним каменем лікування гострого ішемічного інсульту, але їх застосування несе високий ризик серйозних ускладнень. Серед побічних ефектів тромболітиків найсерйознішим ускладненням є внутрішньочерепний крововилив, який може бути паренхіматозним або субарахноїдальним. Також часто виникають кровотечі різної локалізації (шлунково-кишкові, урогенітальні, у місцях введення катетера). Рідше можуть спостерігатися системні реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк [14, 54].

Ризик внутрішньочерепного крововиливу виникає внаслідок фібринолітичної дії препарату, яка призводить до лізису фібринових згустків. Ця дія може порушити нормальний гемостаз та спричинити кровотечу,

особливо в зоні ішемічного інфаркту, де пошкоджені судини є більш вразливими. Ризик внутрішньочерепного крововиливу підвищується у пацієнтів із супутньою неконтрольованою артеріальною гіпертензією або при затримці лікування. Ангіоневротичний набряк, який є найбільш поширеною реакцією гіперчутливості, може посилюватися при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ [3, 4, 14].

Для попередження ускладнень рекомендують для лікування тромболітиками відбирати пацієнтів, у яких показники артеріального тиску не перевищують 185/110 мм рт. ст. та з рівнем глюкози у крові у межах від 2,8 ммоль/л до 22,2 ммоль/л. Необхідний також ретельний моніторинг АТ до, під час і протягом 24 годин після тромболізу [14, 20, 38].

Терапія повинна бути розпочата якомога раніше, оскільки ефективність знижується, а ризик кровотеч зростає зі збільшенням часу після інсульту (вікно становить 4,5 години). Протягом перших 24 годин після тромболізу слід уникати призначення антиагрегантів (наприклад, АСК) або гепарину через підвищений ризик кровотечі [14, 26].

Антиагреганти та антикоагулянти використовуються для вторинної профілактики інсульту та профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Типові побічні ефекти антиагрегантів, таких як ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопідогрель, трифлузал, пентоксифілін та ін. — пов'язані з ризиком є кровотечі (наприклад, шлунково-кишкові, внутрішньочерепні). Цилостазол може викликати тахікардію, відчуття серцебиття та стенокардію, а також крововиливи у мозок [20].

Слід зазначити, що трифлузал демонструє переваги у профілі безпеки: ризик внутрішньомозкових кровотеч при його застосуванні становить лише 0,1 %, що достовірно нижче порівняно з АСК та тромболітиками (1,1 %).

Клопідогрель, пентоксифілін та АСК інгібують агрегацію тромбоцитів, подовжуючи час кровотечі. При сумісному застосуванні з іншими антитромботичними засобами ризик геморагічних ускладнень зростає через адитивний ефект. Цилостазол є інгібітором ФДЕ-3, що підвищує рівень цАМФ

у клітинах, викликаючи вазодилатацію та прискорення ЧСС (до 5–7 ударів на хвилину), що може призвести до стенокардії у пацієнтів із ризиком [2, 3, 4, 14, 21, 22].

Для зменшення ризику ускладнень ці препарати призначають лише за умови виключення геморагічного інсульту. Через підвищений ризик кровотеч комбінація декількох антиагрегантів не рекомендована для вторинної профілактики інсульту. А при одночасному застосуванні цилостазолу з інгібіторами СУР₃А₄ (наприклад, еритроміцин, омепразол) може знадобитися зниження дози цилостазолу до 50 мг двічі на добу, оскільки ці препарати підвищують його концентрацію в плазмі [10, 14, 16].

При плановому хірургічному втручанні прийом клопідогрелю слід припинити за 7 днів до операції, а цилостазолу – за 5 днів.

Такі антикоагулянти, як гепарин та варфарин можуть викликати підшкірні, внутрішньом'язові кровотечі та призводити до внутрішньочерепного крововиливу. Гепарин може спричинити тромбоцитопенію (I або II типу), а також остеопороз [20].

Механізми пов'язаний з пригніченням процесу згортання крові, що може призвести до крововиливів у будь-якій системі органів. Тромбоцитопенія II типу є імунною реакцією, коли антитіло вражає тромбоцити та ендотелій, що може викликати тромбози. Тому застосування антикоагулянтів (як нефракціонованого, так і низькомолекулярного гепарину) протипоказане у найгострішому періоді II (перші 48 годин) через підвищений ризик геморагічної трансформації. Необхідно ретельно контролювати кількість тромбоцитів (до, під час і після лікування) для виявлення гепариніндукованої тромбоцитопенії [7, 14, 54].

До засобів, що впливають на судинний тонус та кровотік відносяться, у першу чергу, блокатори кальцієвих каналів (німодипін, нікардипін) та інгібітори АПФ (периндоприлу аргінін).

Німодипін є основним препаратом для профілактики наслідків вазоспазму після субарахноїдального крововиливу. Його типовими побічними

ефектами є виражена артеріальна гіпотензія, вазодилатація, тахікардія, брадикардія, головний біль. Німодипін може викликати вазоплегічний синдром, який важко коригується. Німодипін — селективний блокатор кальцієвих каналів L-типу, який обмежує проходження іонів кальцію та викликає розширення судин. Артеріальна гіпотензія виникає як наслідок системної вазодилатації. Німодипін метаболізується системою CYP_{3A4} у печінці, тому препарати, що інгібують цю систему (наприклад, флуоксетин, деякі макроліди, азольні антимікотики), можуть значно підвищувати його концентрацію в плазмі та посилювати гіпотензивний ефект [14, 53].

Для попередження ускладнень протипоказане одночасне застосування з потужними індукторами CYP_{3A4} (наприклад, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн) через значне зниження ефективності німодипіну. Пацієнтам із АГ (< 100 мм рт. ст.) німодипін слід застосовувати з обережністю. Якщо АТ знижується, дозування слід зменшити або припинити застосування [14, 17, 41].

Периндоприлу аргінін, як усі інгібітори АПФ, викликає сухий кашель та артеріальну гіпотензію [14, 17, 41].

Такі вазоактивні лікарські засоби, як фасудил, цилостазол, ацетазоламід, фенілефрин мають різнопланові побічні ефекти. Розглянемо їх окремо:

1. фасудил проявляє антиагрегантні властивості, і його побічні ефекти можуть бути подібні до цилостазолу (оскільки він також є інгібітором Rho-кінази).
2. ацетазоламід (інгібітор карбоангідрази): Може викликати сонливість, парестезію, анорексію, метаболічний ацидоз, рідко – апластичну анемію. У комбінації з АСК може призвести до важкого ацидозу та токсичності ЦНС. Протипоказаний при важкій печінковій/нирковій недостатності, цирозі. Слід уникати одночасного застосування з високими дозами АСК через ризик ацидозу [53].
3. фенілефрин (вазопресор): Підвищує АТ, але одночасно знижує серцевий викид (за рахунок зменшення ЧСС та ударного об'єму) і знижує насичення мозкової тканини киснем (DSctO₂). Фенілефрин —

це переважно $\alpha 1$ -адреноміметик. Зниження серцевого викиду відбувається переважно через активацію артеріального барорефлексу, що знижує ЧСС. Зниження DSctO₂ не є ознакою ішемії мозку, а відображає зниження кровотоку у зовнішніх (екстракраніальних) тканинах голови та зменшення співвідношення артеріального/венозного об'єму в тканинах мозку [20, 41].

Засоби, що впливають на об'єм та метаболізм мозку, наприклад осмотичні діуретики, такі як манітол або гіпертонічний NaCl використовуються для зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску та корекції набряку мозку. Їх типові побічні ефекти: гостре пошкодження нирок (ГПН, АКІ), гіповолемія. Манітол може викликати гострий тубулярний некроз. Гіпертонічний сольовий розчин асоціюється з ризиком гіпернатріємії та гіперхлоремії, які, у свою чергу, пов'язані з ризиком гострого пошкодження нирок [7, 14, 40, 44, 45].

Осмотичні діуретики викликають значний діурез та втрату рідини, що може призвести до електролітних порушень та зневоднення. Токсичність манітолу пов'язана з його концентрацією в сироватці крові [14, 29, 44].

Тому профілактичне планове застосування манітолу при ГП не рекомендоване через потенційний ризик погіршення неврологічних наслідків та смертності. При терапії манітолом необхідно ретельно контролювати функцію нирок. При застосуванні гіпертонічного сольового розчину слід уникати надмірної гіпернатріємії (155–160 ммоль/л) та гіперхлоремії (110–115 ммоль/л) через ризик гострого пошкодження нирок.

Нейрометаболичні засоби, такі як пірацетам, церебралізін, актовегін, ЕМГПС можуть впливати на ЦНС. Так, пірацетам викликає дратівливість, сонливість, депресію, безсоння. Церебралізін у рідкісних випадках викликає ажитацію (з проявами агресії, сплутаністю свідомості, безсонням) — ці ефекти можуть супроводжувати бажаний терапевтичний результат. При швидкому внутрішньовенному введенні може виникнути запаморочення, тремор,

головний біль. ЕМГПС (Дінар) може викликати нудоту, сухість у роті, сонливість, збудження та алергічні реакції [2, 14, 24].

Актовегін являє собою депротейнізований гемодериват із крові телят. При застосуванні препарату можливе зниження рівня глюкози

Пірацетам, якщо його призначати занадто рано (раніше 48–72 годин) у гострому періоді інсульту, може посилювати нейродеструкцію (за типом некрозу), збільшуючи вогнище ішемії, хоча його основна дія спрямована на посилення метаболічних процесів. Тому його рекомендується призначати не раніше 48–72 годин після інсульту. Також пірацетам протипоказаний при геморагічному інсульті [14, 24].

Церебролізін є протеолітичною пептидною фракцією головного мозку свиней, його швидке введення може викликати вегетативні реакції. Є дані щодо більш високих ризиків розвитку повторного ішемічного інсульту у пацієнтів, які вже мали ГПМК та застосовували актовегін [14].

ЕМГПС має політропні властивості (антиоксидантний, антигіпоксичний, мембраностабілізуювальний). При введенні великих доз (10–50 мл) препарат рекомендується вводити повільно, шляхом внутрішньовенної інфузії (15–60 хвилин).

Мінімізація поліпрагмазії за рахунок використання препаратів із політропними ефектами є природною альтернативою [1, 29]. Необхідне повільне внутрішньовенне введення для уникнення гіпотензії та запаморочення [20].

На рис. 1.6 представлені основні побічні ефекти тромболітиків та нейропротекторів.

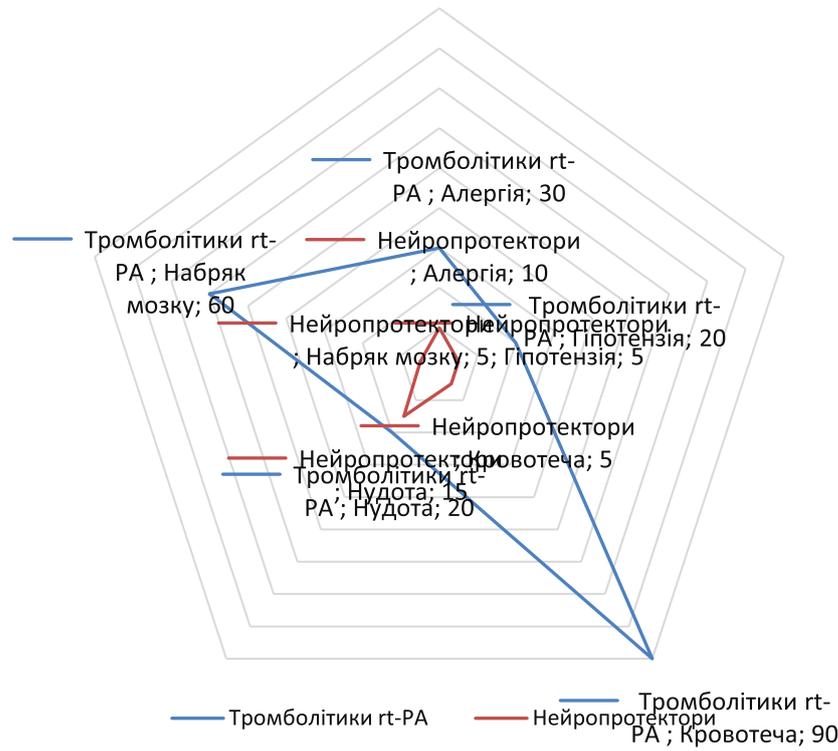


Рис. 1.6. Основні побічні ефекти тромболітиків та нейропротекторів у пацієнтів з порушеннями мозкового кровообігу

Баланс між ефективністю та ризиком ускладнень лікарських засобів, які застосовуються для корекції порушень мозкового кровообігу представлений на рис. 1.7.

<p>Геморагічна трансформація</p>	<p>Гіпотензія (синдром обкрадання)</p>	<p>Безпека ЕМГПС (Дінар)</p>
<p>Основний ризик тромболітиків та антикоагулянтів. Ризик зростає при неконтрольованому АТ (>180/105).</p>	<p>Вазодилататори (в т.ч. тадалафіл) можуть знизити системний тиск, погіршуючи перфузію в зоні ішемії.</p>	<p>Високий профіль безпеки. Побічні ефекти (сухість у роті, сонливість) рідкісні (< 1%).</p>

Рис. 1.7. Баланс між ефективністю та ризиком ускладнень лікарських засобів, які застосовуються для корекції порушень мозкового кровообігу

В таблиці 1.6 (додаток А) систематизована інформація про типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій лікарських засобів, які застосовуються для корекції порушень мозкового кровообігу

Висновки до розділу 1

1. Проведено огляд порушень мозкового кровообігу з аналізом їх етіології, патогенезу та клінічних проявів. Порушення мозкового кровообігу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, оскільки вони є провідним чинником інвалідизації та смертності населення у всьому світі. Згідно із сучасною класифікацією ВОЗ, порушення мозкового кровообігу включають початкові прояви недостатності кровопостачання мозку, гострі порушення мозкового кровообігу повільно прогресуючі порушення (дисциркуляторна енцефалопатія, або хронічна ішемія головного мозку — ХІГМ) та наслідки перенесеного інсульту.

2. Проаналізовані особливості корекції порушень мозкового кровообігу. З'ясовано, що раціональне використання лікарських засобів при ПМК вимагає індивідуалізованого та багатокомпонентного підходу, оскільки успіх лікування залежить від раннього початку терапії, адекватної діагностики типу інсульту та впливу на різні ланки патогенезу.

3. Розглянуто класифікацію, номенклатуру, механізми дії препаратів, які застосовуються при комплексній терапії порушень мозкового кровообігу. Фармакологічна корекція охоплює широкий спектр препаратів, які можуть бути класифіковані за їхнім основним механізмом дії: реперфузійні (тромболітики), вазоактивні (вазодилататори), антиагрегантні/антикоагулянтні та нейропротекторні/нейрометаболичні засоби.

4. Проаналізовані та систематизовані типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій ліків.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі роботи було проаналізовано асортимент засобів, які впливають на мозковий кровообіг і представлені на фармацевтичному ринку України. Джерелами інформації слугували онлайн-довідник «Компендіум» [14], Державний реєстр лікарських засобів України [11] та Перелік лікарських засобів та Перелік медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28 серпня 2025 р. [19] Було проаналізовано 317 препаратів із різних фармакологічних груп, які застосовують при порушеннях мозкового кровообігу.

На наступному етапі проведено ретроспективний аналіз карт-повідомлень про випадки побічних реакцій (ПР) або відсутності ефективності (ВЕ) засобів, що застосовуються при порушеннях мозкового кровообігу, у Харківському регіоні за період 2019–2024 рр. Інформаційним джерелом стала Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ). У роботі керувалися чинною нормативно-правовою базою системи здійснення фармаконагляду в Україні [21].

Загальний масив дослідження склав 5317 карт-повідомлень про ПР/ВЕ, з яких 132 випадки стосувалися препаратів, що впливають на мозковий кровообіг. Вибір часового проміжку для аналізу обумовлений тим, що 2019 рік передував пандемії COVID-19. У подальшому система охорони здоров'я була перепрофільована на боротьбу з інфекційним захворюванням, а надання амбулаторної допомоги здійснювалося переважно у дистанційному (телефонному та онлайн) режимі.

Ситуацію додатково ускладнила повномасштабна збройна агресія РФ проти України, що розпочалася у 2022 році та триває дотепер. Таким чином, вибір 2019 року віддзеркалює стан системи фармаконагляду в регіоні у доковідний та довоєнний період.

Для аналізу було відібрано карти-повідомлення від лікувально-профілактичних закладів м. Харків та області, де було зафіксовано побічні реакції у пацієнтів з порушеннями мозкового кровообігу. Кодування захворювань у картах-повідомленнях здійснювалося за МКХ-10 (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Перелік діагнозів та відповідних кодів МКХ-10, що використовувалися в аналізі

Діагноз	Код МКХ-10
Ішемічний інсульт	I63
Внутрішньомозковий крововилив	I61
Субарахноїдальний крововилив	I60
Інсульт неуточнений	I64
Транзиторна ішемічна атака (ТІА)	G45
Гіпертензивна енцефалопатія	I67.4
Хронічна ішемія мозку	I67.8
Судинна деменція	F01

Систематизацію та класифікацію ПР (за критеріями серйозності, а також за типами А, В, С, D) здійснено згідно з вимогами чинних наказів МОЗ України [21]. Для порівняння випадків ПР/ВЕ у регіоні з даними у Європі та світі застосовували глобальну базу даних ВООЗ повідомлень про випадки ПР – VigiBase [55]. Для порівняння якісних ознак у малих вибірках використовували точний критерій Фішера.

Висновки до розділу 2

1. Для вивчення асортименту засобів, що впливають на мозковий кровообіг, обрано дані Державного реєстру ЛЗ та довідника «Компендіум».

2. Основним джерелом даних визначено карти-повідомлення АІСФ щодо побічних реакцій у Харківському регіоні за 2019–2024 рр. Вибір часового інтервалу дозволяє порівняти показники фармаконагляду в умовах мирного часу (2019 р.), пандемії COVID-19 та воєнного стану.

3. Для аналізу відібрано масив із 132 карт-повідомлень, що стосуються засобів для лікування порушень мозкового кровообігу. Кодування патологій (ішемічний/геморагічний інсульт, ТІА, енцефалопатія тощо) уніфіковано згідно з МКХ-10, а класифікацію побічних реакцій здійснено відповідно до чинних наказів МОЗ України. Порівняння випадків ПР/ВЕ у м. Харків та Харківській області проводили на основі даних Vigibase.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО НАЯВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ

3.1. Аналіз ринку лікарських засобів, які впливають систему реології крові та застосовуються для лікування порушень мозкового кровообігу

Розглянемо наявність лікарських засобів для лікування порушень мозкового кровообігу, що присутні на фармацевтичному ринку України за окремими сегментами. За основу аналізу приймемо інформацію, що міститься в Державному реєстрі лікарських засобів України, що розміщений за сайті Державного експертного центру МОЗ України. Аналіз проведено станом на 1 грудня 2025 р. На момент дослідження в Україні в групі B01A – Антитромботичні засоби зареєстровані 130 ЛЗ (рис.3.1). Серед них є антикоагулянти, антиагреганти й тромболітики.

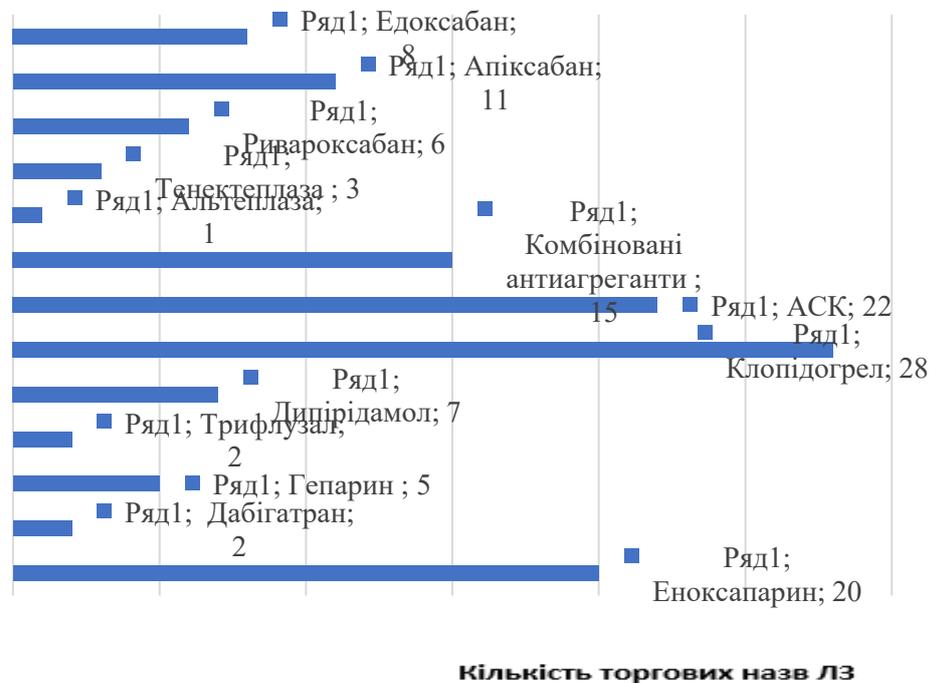


Рис. 3.1 Сегментація антитромботичних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні засобів за групами класифікації АТС та за діючими речовинами

Сумарно дана група становить 41% від усіх засобів, які застосовують в Україні при порушеннях мозкового кровообігу. Серед тромболітиків, що відносяться до групи B01AD за класифікацією АТС в Україні зареєстровані два торгових найменування (табл. 3.1). Ці препарати застосовуються виключно в умовах стаціонару у гострому періоді інсульту або інфаркту.

Таблиця 3.1

Антитромботичні лікарські засоби, зареєстровані в Україні, що відносяться до групи B01AD (Ферменти) та застосовуються при порушеннях мозкового кровообігу

Торгова назва	Діюча речовина	Форма випуску	Виробник
АКТИЛІЗЕ®	альтеплази	ліофілізат для розч. д/ ін'єкц. 50 мг	Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
МЕТАЛІЗЕ®	тенектеплаза	ліофілізат для розч. д/ ін'єкц. 50 мг	Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

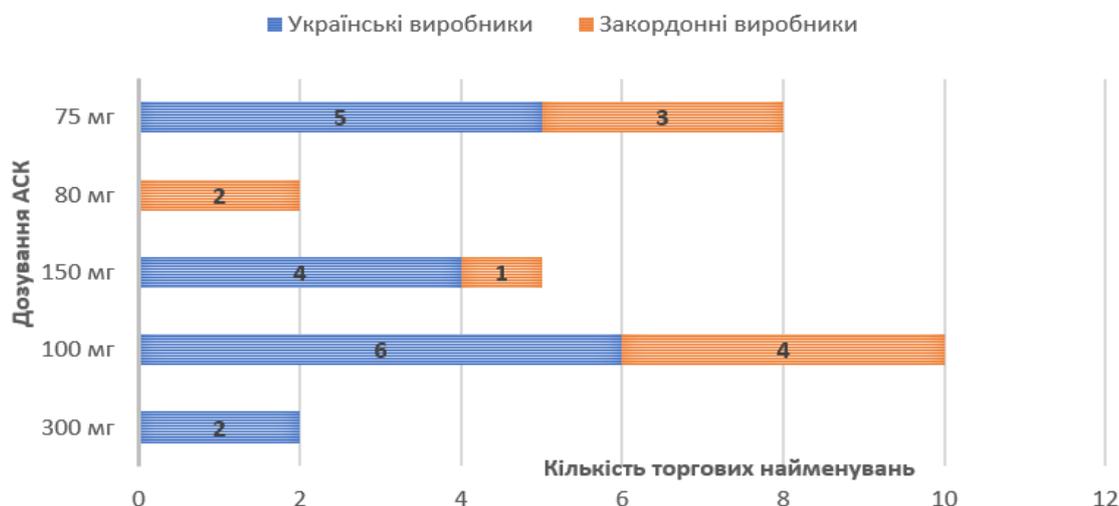


Рис.3.2. Сегментація лікарських засобів ацетилсаліцилової кислоти, що застосовується як антиагрегант за дозуванням діючої речовини

Препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) представлені у різних дозуваннях. Більше за все зареєстрованих ЛЗ у дозі 100 мг, але досить розповсюдженим є дозування 75 мг (рис 3.2).

У структурі антитромботичних засобів найбільшу питому вагу становлять антиагреганти (56,9 %), серед яких домінують клопідогрел (21,5 %) та ацетилсаліцилова кислота (16,9 %). Значну частку (11,5 %) також займають фіксовані комбінації антиагрегантів, що відображає сучасні підходи до вторинної профілактики серцево-судинних подій. Серед антиагрегантів зареєстровані 3 торгових найменування ЛЗ, які містять поєднання клопідогрелю у дозі 75 мг та ацетилсаліцилової кислоти 75 мг». Це препарати: кловаск («Мікрохім», Україна), коплавікс («САНОФІ», Франція) і аспрігель («Медро Фармасьютикалс», Індія). Інші – це комбінації АСК зі статинами.

Серед антикоагулянтів лідером є низькомолекулярний гепарин — еноксапарин, на який припадає 15,4 % від загальної кількості.

Група прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) сумарно становить 20,8 % вибірки антитромботичних лікарських засобів, де найбільш поширеним є апіксабан (8,5 %). Це свідчить про активне впровадження нових оральних антикоагулянтів у клінічну практику замість традиційних антагоністів вітаміну (рис. 3.2).

3.2. Нейрометаболічні лікарські засоби, які використовуються при порушеннях мозкового кровообігу

Нейрометаболічні лікарські засоби, які використовуються при порушеннях мозкового кровообігу відносяться до різних груп класифікації АТС. Сегментація нейрометаболічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні засобів за групами класифікації АТС та за діючими речовинами представлена на рис. 3.3.

Аналіз фармацевтичного ринку нейрометаболічних лікарських засобів показав, що найбільшою кількістю торгових назв (пропозицій) представлений

цитиколін — 70 позицій, що становить 47,3 % від загальної вибірки. Це свідчить про високу насиченість ринку препаратами цієї групи та значну конкуренцію між виробниками.

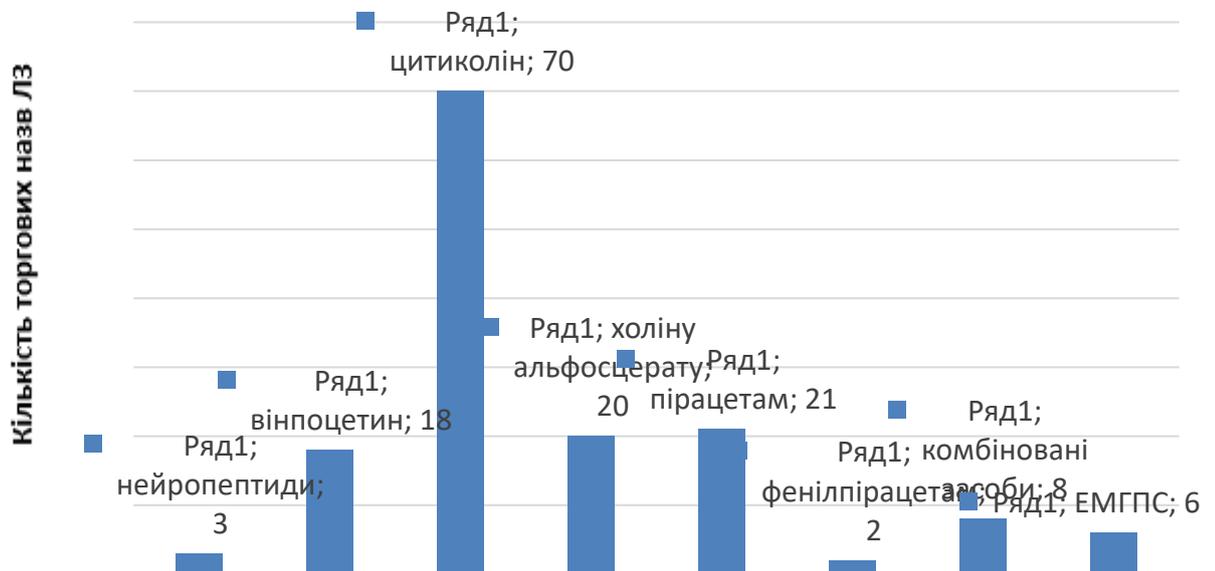


Рис.3.3. Сегментація нейрометаболических лікарських засобів, зареєстрованих в Україні за діючими речовинами

Примітка: ЕМГПС — етилметилгідроксипіридину сукцинат.

До групи лідерів за широтою асортименту також увійшли пірацетам (14,1 %), холіну альфосцерат (13,5 %) та вінпоцетин (12,2 %).

Сегмент антиоксидантів (ЕМГПС) та комбінованих нейротропних засобів представлений у меншому обсязі — 4,05 % та 5,4 % відповідно.

3.3. Наявність на фармацевтичному ринку препаратів для профілактики та лікування вазоспазму

Серед препаратів для профілактики та лікування вазоспазму після субарахноїдального крововиливу теж зустрічаються представники різних фармакотерапевтичних груп. Зареєстровані в Україні ЛЗ, у кількості 39 препаратів, представлені на рис. 3.4. На долю вазоактивних засобів припадає 12,3% фармринку препаратів для фармакотерапії порушень мозкового кровообігу.

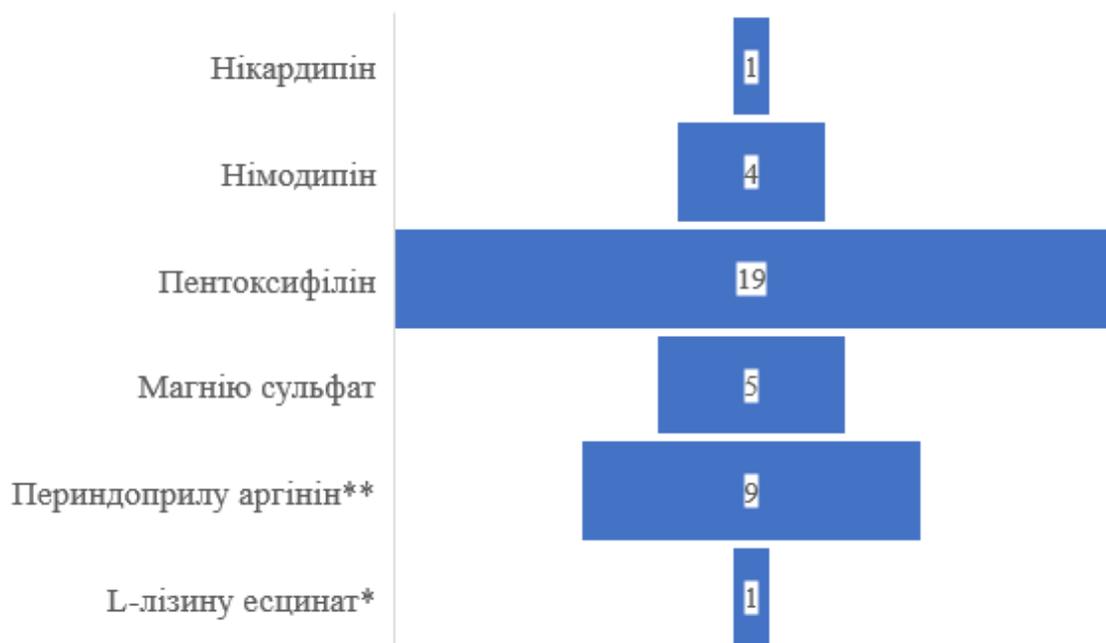


Рис. 3.4. Зареєстровані в Україні ЛЗ, що застосовуються для профілактики та лікування вазоспазму після субарахноїдального крововиливу та набряках головного мозку, в тому числі з внутрішньочерепними крововиливами* та запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями**

У цій підгрупі абсолютним лідером є пентоксифілін, препарати на його основі займають 48,71 % від даного сегмента. Це свідчить про збереження актуальності «класичних» вазодилаторів для покращення мікроциркуляції.

На долю периндоприлу аргініну (монопрепарат) приходиться 23% усього даного сегменту ринку (рис. 3.4).

Блокатори кальцієвих каналів з переважним впливом на судини мозку — німодипін (4 препарати, 10,25 %) та нікардипін (1 препарат; 2,56 %) займають значно менший сегмент ринку, хоча німодипін є стандартом профілактики вазоспазму при субарахноїдальних крововиливах.

На долю L-лізину есцинату (який використовується як протинабряковий та венотонізуючий засіб) приходиться 2,56 % сегменту даної підгрупи.

Слід зазначити, що під час дослідження аналіз інших антигіпертензивних ЛЗ та еритропоетинів не проводився [45].

Отже, аналіз ринку лікарських засобів для лікування порушень мозкового кровообігу показав присутність на ринку великого арсеналу препаратів з різних фармакотерапевтичних груп, які можуть успішно використовуватись на різних етапах лікування.

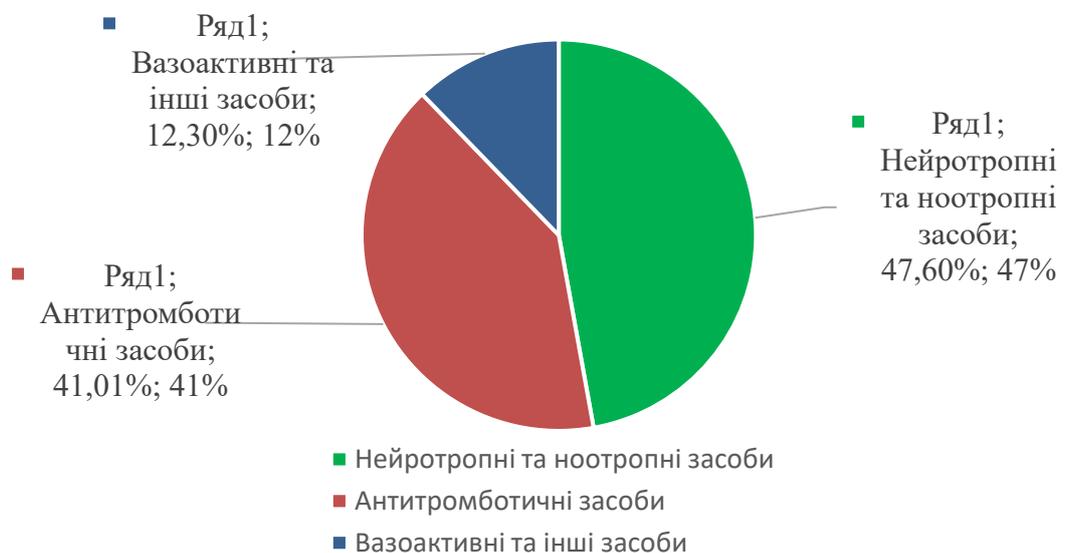


Рис. 3.5. Розподіл фармакологічних груп препаратів у загальній структурі (n=317) засобів, що застосовують при порушеннях мозкового кровообігу

Разом з тим, слід відзначити, що в Україні немає препаратів, що містили б такі діючі речовини, як фасудил, клазосентан, тирилізад, десмотеплаза та

деякі інші. Це звужує можливості лікарів у допомозі пацієнтами з порушеннями мозкового кровообігу.

Таким чином, результати аналізу фармринку свідчать, що в Україні 59% зареєстрованих препаратів впливають на метаболізм нервової системи (нейротропні), тоді як антитромботична терапія займає 41,01 % (рис. 3.5)

Майже чверть усієї вибірки (22,08%) припадає на один препарат — цитиколін.

Висновки до розділу 3.

1. Аналіз фармацевтичного ринку України станом на 1 грудня 2025 року засвідчив, що асортимент лікарських засобів для лікування порушень мозкового кровообігу є насиченим та різноманітним. Загальна структура пропозиції (n=317) характеризується домінуванням двох основних фармакотерапевтичних груп: нейротропних засобів (47,6 %) та антитромботичних препаратів (41,01%), що відображає основні стратегії фармакотерапії цереброваскулярної патології — нейропротекцію та корекцію гемостазу. Група антитромботичних засобів (130 торгових назв) представлена переважно антиагрегантами (56,9 %), серед яких лідирують препарати клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти, а також їх фіксовані комбінації (11,5 %), що відповідає сучасним протоколам вторинної профілактики. Позитивною тенденцією є значна частка прямих оральних антикоагулянтів (20,8 %), зокрема апіксабану, що свідчить про імплементацію сучасних стандартів лікування. Відночас сегмент тромболітиків є вузьким (2 МНН) і обмеженим виключно госпітальним сектором.

2. Аналіз номенклатури нейротропних засобів виявив значну диспропорцію у бік препаратів цитиколіну, на які припадає 47,29 % від групи та майже чверть (22,08 %) від загальної вибірки всіх досліджуваних препаратів. Це свідчить про надвисоку конкуренцію в даному сегменті. Традиційні засоби, такі як пірацетам та вінпоцетин, зберігають свої позиції

(6,62 % та 5,68 % відповідно), тоді як комбіновані препарати та антиоксиданти займають нішеві частки ринку.

3. У групі препаратів, що впливають на церебральну гемодинаміку та вазоспазм, домінує пентоксифілін (48,7% підгрупи), що вказує на консервативність підходів до покращення мікроциркуляції. Специфічні блокатори кальцієвих каналів (німодипін), які є "золотим стандартом" при субарахноїдальних крововиливах, представлені значно менше (10,25 %), що може вказувати на недостатню забезпеченість ринку спеціалізованими засобами для гострих станів порівняно з засобами загальної ангіопротекції. 23,07% вазоактивних засобів - препарати периндоприлу аргінін, що відзеркалює результати мультицентрового дослідження PROGRESS щодо його ефективності у вторинній профілактиці інсульту та зменшенні ризику цереброваскулярних подій незалежно від наявності артеріальної гіпертензії.

4. Незважаючи на широкий асортимент генеричних препаратів, виявлено відсутність на фармацевтичному ринку України ряду інноваційних молекул, що застосовуються у світовій практиці (фасудил, клазосентан, десмотеплаза). Це обмежує можливості вітчизняних клініцистів у застосуванні новітніх стратегій боротьби з церебральним вазоспазмом та ішемією.

РОЗДІЛ 4.
АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЗАСОБІВ, ЩО
ВПОИВАЮТЬ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ, ЗА ДАНИМИ
МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХАРКІВСЬКОМУ
РЕГІОНІ

4.1. Моніторинг безпеки застосування засобів, що впливають на мозковий кровообіг: аналіз спонтанних повідомлень у м. Харків та області.

Нами проаналізовано 132 випадки ПР/ВО препаратів, що впливають на мозковий кровообіг за період 2019-2024 рр. у м. Харків та Харківській області.

Таблиця 4.1

Загальна кількість зареєстрованих випадків ПР/ВЕ препаратів, що впливають на мозковий кровообіг у м. Харків та Харківській області за період 2019- 2024 рр.

Рік	Загальна кількість карт-повідомлень про ПР/ВЕ	Кількість карт - повідомлень на засоби, що впливають на мозковий кровообіг	Динаміка до 2019
2019	2337	102	—
2020	966	13	▼ -87%
2021	931	9	▼ -91%
2022	241	2	▼ -98%
2023	386	4	▼ -96%
2024	456	2	▼ -98%
Усього	16 424	132	Сумарно ▼ 76,6 порівняно з 2019 р

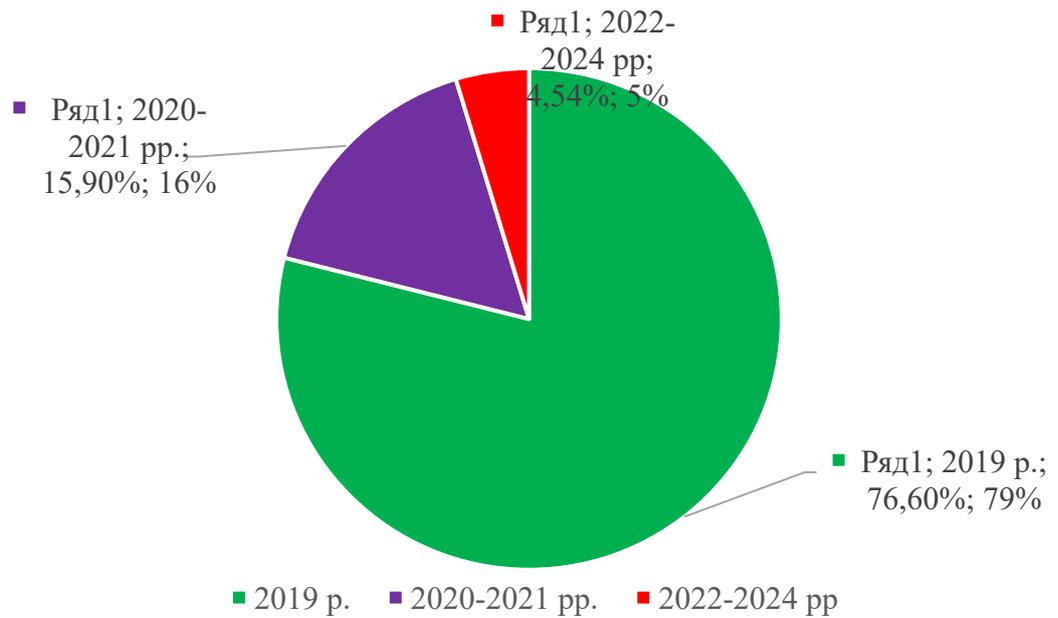


Рис. 4.1. Співвідношення надісланих карт-повідомлень про ПР/ВЕ засобів, що впливають на мозковий кровообіг у мирний час, під час пандемії ковід-19 та під час військової агресії рф проти України (%)

Як видно із результатів таблиці 4.1 та рис. 4.1 порівняно з 2019 роком, спостерігається значне достовірне зменшення надходжень даних про випадки ПР в 1,5 раз під час пандемії ковід -19 та 16,7 раз (під час військової агресії рф проти України ($p \leq 0,05$)).

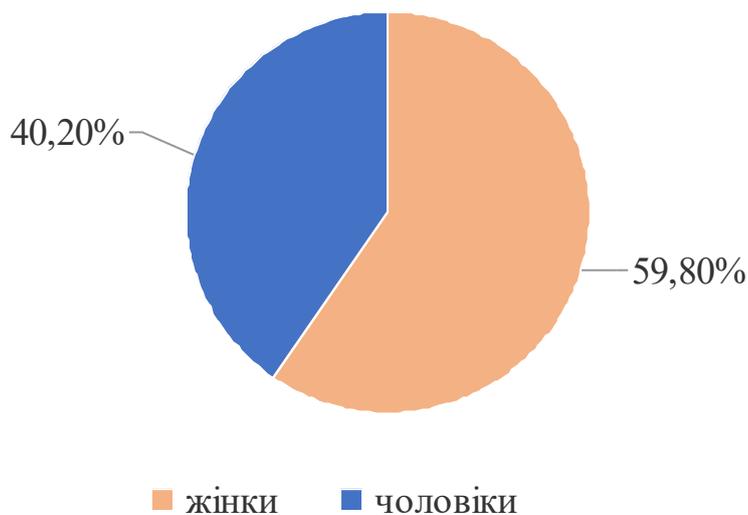


Рис. 4.2. Аналіз гендерно-вікової структури карт-повідомлень про випадки ПР засобів, що впливають на мозковий кровообіг

Аналіз гендерно-вікової структури виявив чіткі тенденції (рис. 4.2) - жінки: 59,8% (79 випадків), чоловіки: 40,2% (53 випадки).

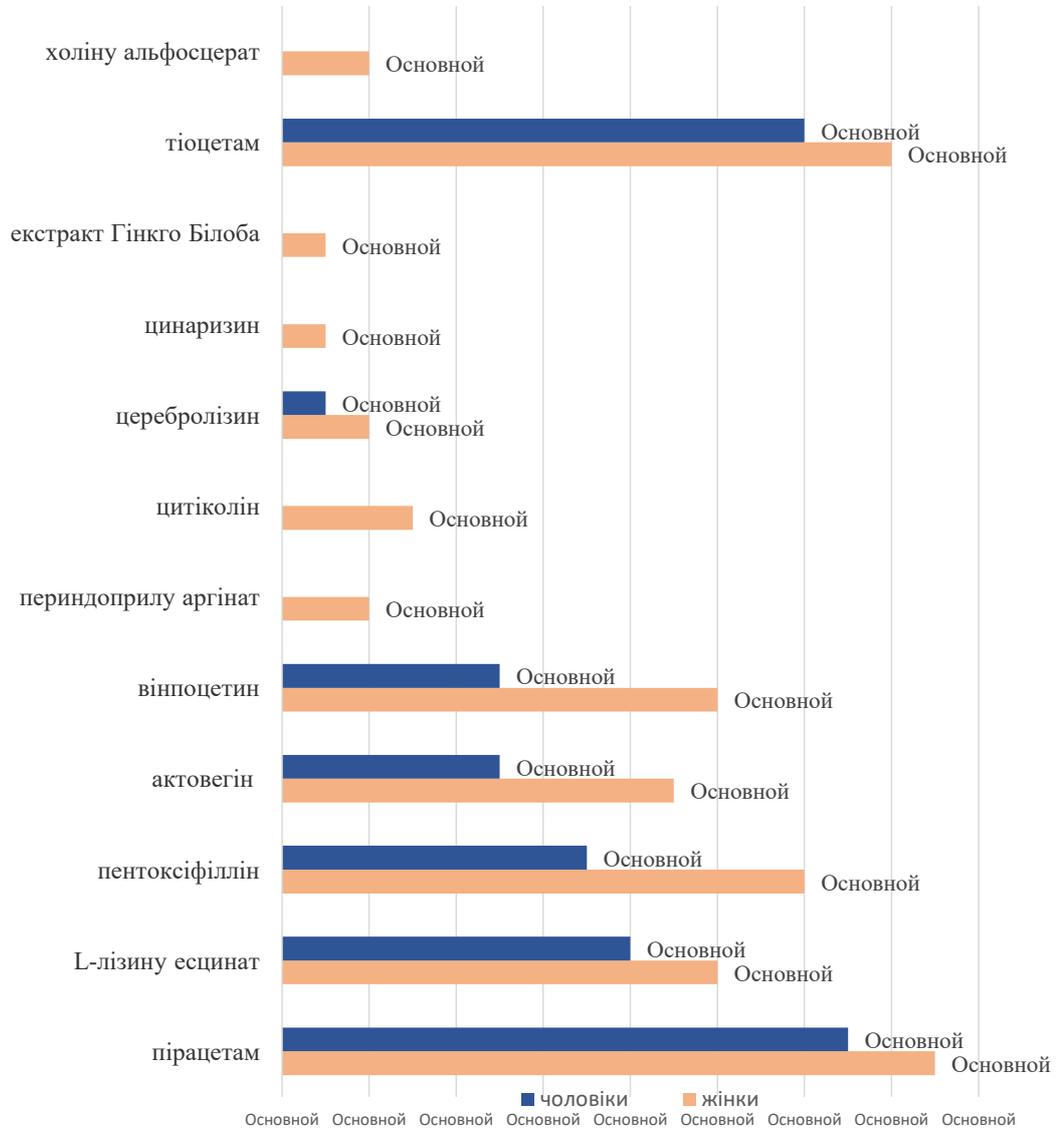


Рис. 4.3. Кількість карт-повідомлень ПР засобів, що впливають на мозковий кровообіг залежно від препарату та статі пацієнта.

Аналіз структури карт-повідомлень про побічні реакції (ПР) досліджуваної групи препаратів, представлений на рис. 4.3, демонструє чітку гендерну диференціацію. Загальною тенденцією є домінування жінок серед пацієнтів, у яких були зареєстровані ускладнення фармакотерапії.

Лідером за абсолютною кількістю повідомлень є пірацетам (загалом 28 випадків). У гендерній структурі ПР на цей препарат частка жінок склала 53,6% (15 випадків), чоловіків — 46,4% (13 випадків). Схожий розподіл спостерігається і для комбінованого препарату тіоцетам, де із загальної кількості 26 повідомлень 53,8% (14 випадків) припадає на жінок, а 46,2% (12 випадків) — на чоловіків. Це вказує на відносно збалансований, хоча й з незначною перевагою жінок, профіль реактогенності для групи похідних піролідону. Значно виразніша гендерна диспропорція виявлена при аналізі ПР на препарати інших фармакологічних груп. Зокрема, для вінпоцетину (загалом 15 випадків) частка жінок склала 66,7%, що вдвічі перевищує аналогічний показник у чоловіків (33,3%). Висока питома вага жінок також характерна для актовегіну (64,3% від загальної кількості 14 випадків), пентоксифіліну (63,2% від 19 випадків) і церебролізіну (66,7%). Аналіз гендерного розподілу побічних реакцій при застосуванні вінпоцетину виявив статистично значуще переважання жінок ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера). Водночас, для пірацетаму різниця між групами чоловіків та жінок не досягла рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

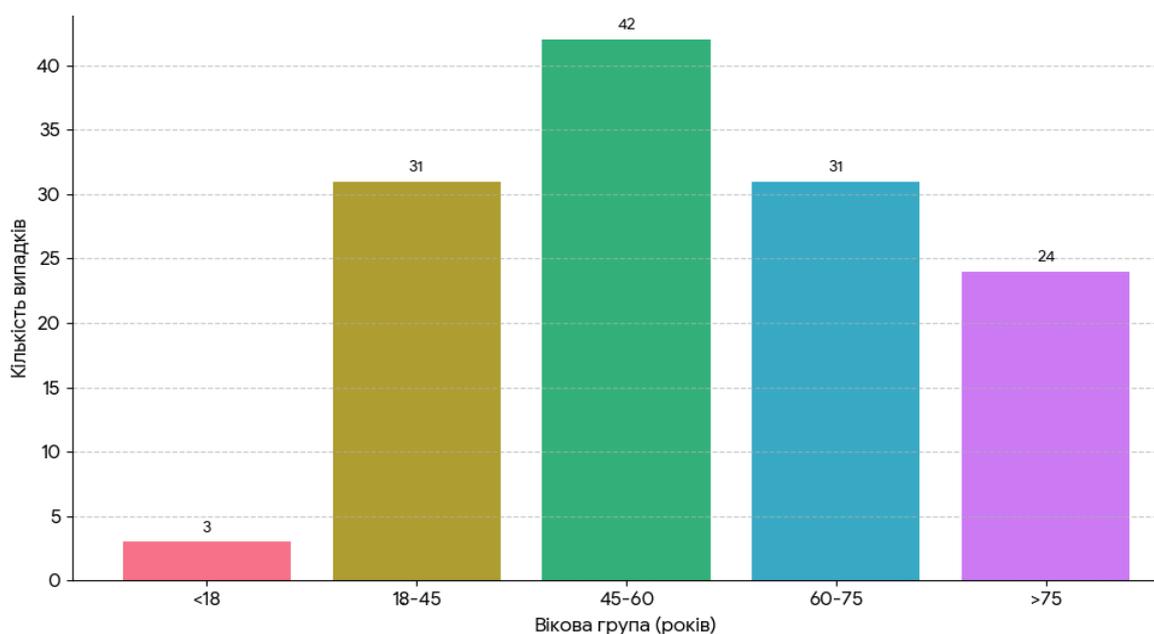


Рис. 4.4. Розподіл пацієнтів з ПР за віком

Таким чином, результати кількісного аналізу свідчать, що жінки є більш вразливою категорією при застосуванні ноотропних та вазоактивних засобів. У середньому по вибірці співвідношення повідомлень від жінок до чоловіків для препаратів з найбільшою частотою ПР коливається від 1,2:1 (для похідних піролідону) до 2:1 (для вінпоцетину). Отримані дані обґрунтовують доцільність урахування гендерного фактора при призначенні терапії порушень мозкового кровообігу.

Середній вік пацієнтів склав 54,6 років. 32,1% випадків ПР було у хворих віком 45–60 років (рис. 4.4).

Найбільшу кількість побічних реакцій викликали препарати метаболічної дії та засоби для покращення мікроциркуляції (рис. 4.5). Найбільшу кількість повідомлень про випадки ПР стосувалось пірацетаму (21,21%).

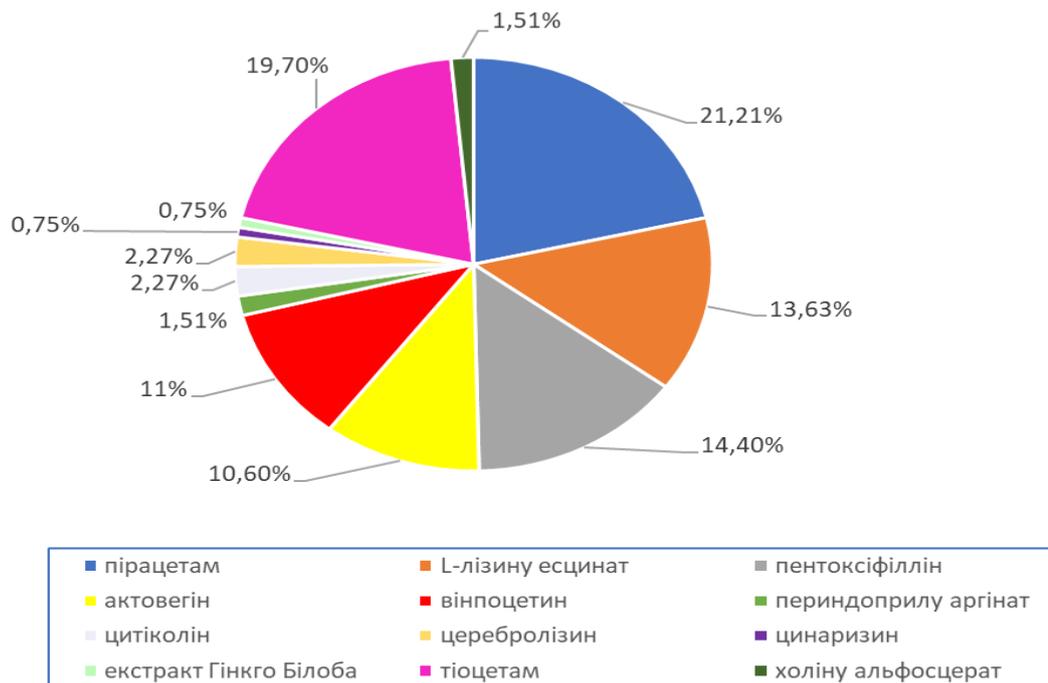


Рис. 4.5. Розподіл препаратів, які впливають на мозковий кровообіг та викликали ПР

На другому місті за кількістю випадків був пентоксифілін —14,4%, на третьому L-лізину есцинат — 13,63%, на четвертому — вінпоцетину (11%) і

п'ятому актовегін (депротеїнізований гемодериват) — 10,6%. На комбінований препарат тіоцетам було зареєстровано 19,7% випадків. ПР на інші препарати носили поодинокий характер (рис. 4.5).

Таблиця 4.2.

Кількість карт-повідомлень про ПР препаратів, що впливають на мозковий кровообіг, відповідно до діагнозу пацієнтів

Код МКХ-10	Розшифровка діагнозу	Кількість карт повідомлень
G93.4	Енцефалопатія, неуточнена (дисциркуляторна енцефалопатія)	27
G90.9	Розлад вегетативної нервової системи, неуточнений (вегето-судинна дистонія)	6
G90.0	Ідіопатична периферична вегетативна невропатія	2
G46.0	Судинні синдроми головного мозку при цереброваскулярних хворобах (наприклад, синдром середньої мозкової артерії)	2
G45	Транзиторні ішемічні атаки	2
G24.0	Дистонія, викликана лікарськими засобами	2
G92	Токсична енцефалопатія	8
I67.4	Гіпертензивна енцефалопатія	35
I67.2	Церебральний атеросклероз	27
I67.8	Інші уточнені ураження судин головного мозку (хронічна ішемія мозку)	11
I63	Інфаркт головного мозку (ішемічний інсульт)	6
I69	Наслідки цереброваскулярних хвороб	2
T90.5	Наслідки внутрішньочерепної травми	2

Як видно із наведених у таблиці 4.2 даних, у нашій вибірці найчастіше фігурують коди G93.4 (Енцефалопатія неуточнена), I67.4 (Гіпертензивна

енцефалопатія), I67.2 (Церебральний атеросклероз) та I67.8 (Інші уточнені ‘цереброваскулярні хвороби). Це свідчить про те, що досліджувані препарати переважно призначалися пацієнтам із хронічними порушеннями мозкового кровообігу.

Характеристика клінічних проявів побічних реакцій, які наведені картах-повідомленнях можна виділити 4 основних проявів ПР :

1. Алергічні та шкірні реакції (найчастіші для L-лізину есцинату, тіоцетаму, периндоприлу аргініну, пірацетаму, холіну альфосцерату та актовегіну): гіперемія (почервоніння) по ходу вени, свербіж шкіри, кропив'янка, задишка, набряк губ/обличчя (ангіоневротичний набряк).
2. Неврологічні розлади (характерні для пентоксифіліну, цинаризину, цитіколіну, тіоцетаму та пірацетаму): запаморочення, головний біль, сонливість, тремтіння (тремор) кінцівок, загальна слабкість.
3. Кардіоваскулярні розлади (характерні для пентоксифіліну, периндоприлу аргініну): тахікардія (серцебиття), коливання артеріального тиску (гіпотонія або гіпертензія), відчуття жару («припливи»).
4. Ураження ШКТ (нудота, блювання, гіркота у роті).

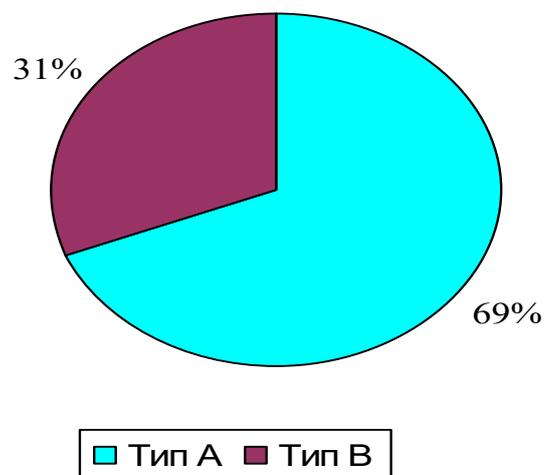


Рис. 4.6. Розподіл ПР препаратів, що впливають на мозковий кровообіг, відповідно типу побічної реакції

Слід зазначити, що 31% карт-повідомлень стосувалось реакцій типу В (алергічні реакції), що свідчить як про високий алергенний потенціал певних препаратів, так і про алергонастороженість лікарів щодо даних проявів (рис.4.6). Серед методів корекції даного типу було відміна препарату (в усіх випадках, призначення антигістаміних засобів (лоратадин, супрастин). У випадку виникнення ангіоневротичного набряку було застосовано введення дексаметазону.

При ПР типу В у якості корекції було застосовано зменшення дози препарату, відміна препарату, використання препаратів корекції (метоклопрамід, гіпотензивні тощо).

4.2. Компаративний аналіз профілю фармакобезпеки лікарських засобів для корекції мозкового кровообігу: європейський та регіональний аспекти (2019–2024 рр.)

Нами проведено співставлення локальних даних моніторингу безпеки ліків (Харківська область) із відомостями системи EudraVigilance, що є частиною глобальної мережі VigiBase. Дослідження охоплює часовий інтервал у 5 років. Встановлено, що профіль фармакобезпеки досліджуваних препаратів у країнах Європейського Союзу має специфічні особливості та структурно відрізняється від вітчизняних показників ПР/ВЕ.

Аналіз даних міжнародної бази фармаконагляду VigiBase за період 2019–2024 рр. дозволив виявити відмінності у профілі безпеки досліджуваних засобів порівняно з регіональними даними.

По-перше, структура наповнення бази VigiBase щодо таких препаратів, як пірацетам та вінпоцетин, відображає більш консервативний підхід до їх призначення у країнах ЄС, зумовлений переглядом рекомендацій ЕМА (зокрема, обмеження щодо застосування вінпоцетину у 2019 році).

По-друге, спостерігається географічна гетерогенність даних: препарати тваринного походження (актовегін, церебралізін) генерують сигнали

переважно з країн Східної Європи та Азії, тоді як у звітах із Західної Європи та Північної Америки переважають дані щодо стандартизованих рослинних екстрактів (Гінкго Білоба) або синтетичних ноотропів.

Таблиця 4.3.

Порівняльна характеристика профілю фармакобезпеки засобів, що впливають на мозковий кровообіг: регіональні дані (Харків) vs Європейський Союз (2019–2024)

Критерій порівняння	Дані регіонального моніторингу (Харківська обл.)	Дані європейських баз фармаконагляду (EudraVigilance/VigiBase)
Домінуючі препарати (топ-3 за частотою ПР)	Пірацетам, тіоцетам (комбінація), пентоксифілін	Пірацетам (історично велика кількість даних), Гінкго Білоба (як лікарський засіб або добавка), Цитіколін
Специфічні препарати	Висока частота ПР на Актовегін та Вінпоцетин	Актовегін: відсутній у більшості країн Західної Європи. Вінпоцетин: застосування обмежене ЕМА (з 2019 р.) через ризики; кількість призначень знижується.
Основні показання до призначення (МКХ-10)	G93.4 (Енцефалопатія неуточнена), I67.4 (Гіпертензивна енцефалопатія), G90.9 (Вегетосудинна дистонія). <i>Широке призначення</i>	F00-F03 (Деменція), I63 (Наслідки інсульту), G25.3 (Міоклонія — для пірацетаму). <i>Призначення суворо за показаннями доказової медицини.</i>

Продовження таблиці 4.3

Гендерна структура пацієнтів	Жінки (59,8%) > Чоловіки (40,2%).	Жінки (~60%) > Чоловіки (~40%). <i>Тенденція збігається.</i>
Віковий профіль	Середній вік 54,6 років. Значна частка працездатного населення (45–60 років).	Переважають особи похилого та старечого віку (65+ років). Основна когорта — геріатричні пацієнти.
Характер побічних реакцій	Висока частка алергічних реакцій (Тип В): гіперемія, висип, ангіоневротичний набряк. Часто пов'язано з парентеральним введенням.	Домінують розлади нервової системи (збудження, тремор, безсоння) та шлунково-кишкові розлади. Алергічні реакції фіксуються рідше.

Водночас, глобальні дані Vigibase підтверджують виявлену нами закономірність щодо гендерного розподілу: жінки становлять більшість (близько 58–62%) серед пацієнтів, у яких зареєстровані ПР на засоби, що впливають на мозковий кровообіг, що свідчить про універсальність біологічних або поведінкових чинників, які зумовлюють цю диспропорцію.

Як видно з таблиці 4.3, існують суттєві відмінності у профілі безпеки досліджуваних препаратів між даними регіонального моніторингу та загальноєвропейською статистикою.

Ключова відмінність полягає у показаннях та віковій структурі. У Харківському регіоні препарати, що впливають на мозковий кровообіг, широко застосовуються у пацієнтів працездатного віку (середній вік 54,6

років) для лікування хронічних станів, таких як гіпертензивна енцефалопатія та вегетативні дисфункції. Натомість у країнах ЄС основною цільовою групою є геріатричні пацієнти з когнітивними розладами та деменцією.

Висока частота повідомлень про ПР на комбіновані препарати (тіоцетам) та засоби тваринного походження (актовегін) є специфічною рисою вітчизняного фармацевтичного ринку. У базах даних ЄС ці препарати або відсутні (актовегін у більшості країн), або мають інший регуляторний статус.

Також варто відзначити розбіжність щодо вінпоцетину: в Україні він залишається одним з лідерів за кількістю ПР, тоді як в Європі його профіль безпеки був переглянутий ЕМА у бік обмеження показань.

Проте, незважаючи на відмінності у медичній практиці, гендерний розподіл залишається універсальним: в обох популяціях жінки демонструють вищу частоту повідомлень про побічні реакції, що підтверджує біологічну детермінованість підвищеної чутливості жіночого організму до даної групи лікарських засобів.

Висновки до розділу 4.

1. За результатами аналізу карт-повідомлень про випадки побічних реакцій (ПР) засобів, що впливають на мозковий кровообіг (2019–2024 рр.), встановлено, що найбільшу кількість ускладнень фармакотерапії викликають похідні піролідону (пірацетам, тіоцетам) — 40,9% від усіх випадків, а також похідні ксантину (пентоксифілін) — 14,4%. Специфічною регіональною особливістю є значна частка ПР на комбіновані препарати та засоби тваринного походження (актовегін, церебролізин).
2. Визначено групи підвищеного ризику розвитку ПР. За гендерною ознакою домінують жінки (59,8%), особливо при застосуванні вінпоцетину та актовегіну. Середній вік пацієнтів склав 54,6 року, при цьому третина всіх випадків (32,1%) припадає на працездатне населення віком 45–60 років, що відрізняє вітчизняну популяцію від європейської, де основною групою ризику є пацієнти геріатричного профілю (65+).

3. У спектрі небажаних явищ переважають реакції гіперчутливості (тип В) — алергічні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк (31% випадків), а також прогнозовані реакції (тип А) у вигляді неврологічних та кардіоваскулярних розладів. Встановлено, що 100% випадків алергічних реакцій потребували відміни препарату та призначення додаткової фармакотерапії (антигістамінні засоби, ГКС).
4. Компаративний аналіз із базою EudraVigilance/VigiBase виявив суттєві розбіжності у практиці призначення досліджуваних препаратів. В Україні спостерігається широке використання засобів, які в країнах ЄС мають обмежені показання (вінпоцетин) або відсутні на ринку (депротеїнізовані гемодеривати), що зумовлює унікальний профіль фармакобезпеки в регіоні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ

1. При призначенні препаратів із вираженою вазоактивною дією (вінпоцетин, пентоксифілін) жінкам віком 45–60 років слід розглядати можливість старту терапії з мінімальних ефективних доз із поступовою титрацією, оскільки ця група демонструє підвищену чутливість до побічних ефектів.

2. З огляду на високу частоту алергічних реакцій (тип В) та побічних ефектів у місці введення (гіперемія по ходу вени) при застосуванні L-лізину есцинату та тіоцетаму, рекомендовано суворо дотримуватися правил введення (повільна інфузія), а також проводити ретельний збір алергологічного анамнезу перед призначенням першої дози.

3. Враховуючи, що більшість пацієнтів мають коморбідні стани (гіпертензія, атеросклероз), слід з обережністю комбінувати ноотропи з антигіпертензивними засобами. Особливу увагу звертати на взаємодію пентоксифіліну з інгібіторами АПФ (ризик гіпотонії) та антиагрегантами.

4. Посилити моніторинг безпеки при застосуванні пірацетаму у високих дозах у пацієнтів із супутніми порушеннями функції нирок (оскільки препарат виводиться нирками) та у пацієнтів похилого віку, схильних до психомоторного збудження.

5. Фармацевтам при відпуску безрецептурних форм ноотропів (наприклад, Гінкго Білоба, низькодозовий пірацетам) акцентувати увагу пацієнтів на можливих проявах з боку ЦНС (безсоння, дратівливість) та рекомендувати прийом препаратів у першій половині дня.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між структурою госпітального споживання та профілем спонтанних повідомлень про побічні реакції (ПР). Домінування на вітчизняному ринку доступних генеричних препаратів ноотропної та вазоактивної дії зумовлює високу частоту їх призначень лікарями первинної ланки та, як наслідок, зростання абсолютної кількості випадків ПР у популяції.

2. За результатами ретроспективного аналізу бази даних ПР (2019–2024 рр.) визначено, що найвищий рівень реактогенності притаманний похідним піролідону (40,9% випадків) та ксантину (14,4%). Специфічною ознакою національного профілю безпеки є висока питома вага ускладнень при застосуванні комбінованих засобів та препаратів тваринного походження (актовегін), що суттєво відрізняє його від загальноєвропейських показників (дані EudraVigilance).

3. Виявлено гендерно-вікову детермінованість побічних реакцій досліджуваної групи засобів. Встановлено, що групою найвищого ризику в Україні є жінки працездатного віку (45–60 років), на яких припадає 32,1% всіх випадків ($p \leq 0.05$), тоді як у країнах ЄС основний тягар ПР зміщений у бік геріатричної популяції (65+).

69% побічних реакцій відноситься до прогнозованих дозозалежних реакцій (тип А — цефалгія, гіпотонія), та на 31% — за рахунок непередбачуваних реакцій гіперчутливості (тип В — алергічні дерматози, ангіоневротичний набряк), які у 100% випадків потребують відміни фармакотерапії.

4. На підставі виявлених закономірностей розроблено та запропоновано Алгоритм профілактики та корекції ПР препаратів, які застосовують при порушеннях мозкового кровообігу. Він базується на скринінгу груп ризику, модифікації режиму дозування для жінок віком 45–60 років та диференційованому підході до моніторингу парентерального введення препаратів.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Богуцька О. Є., Марченко М. В. Забезпечення якості фармацевтичної допомоги при порушеннях мозкового кровообігу. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 159–164.
2. Бурчинський С. Г. Стратегія і критерії вибору фармакотерапії початкових порушень мозкового кровообігу у практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2021. № 5(251). С. 12–15.
3. Бурчинський С. Г. Хронічні порушення мозкового кровообігу: виклик для сімейного лікаря. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023. № 3. С. 21–28.
4. Бурчинський С. Г., Калініченко М. А. Можливості комплексного фармакологічного захисту нейронів і судин головного мозку в умовах поліморбідності. *Ліки України*. 2023. № 8(274). С. 27–30.
5. Висоцький І. Ю., Храмова Р. А. Фармакологія : навч. посіб. 2-ге вид., перероб. та допов. Суми : Сумський держ. ун-т, 2012. 745 с.
6. Внутрішньомозковий крововилив : Настанова 00761 / Duodecim Medical Publications. 2017. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3548> (дата звернення: 11.10.2025).
7. Гарг А. Й., Дубров С. О., Гавриленко О. О. Лікування гострого порушення мозкового кровообігу у відділенні інтенсивної терапії (Огляд клінічних рекомендацій та настанов). *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 1. С. 37–53.
8. Геморагічний інсульт. Аневризмальний субарахноїдальний крововилив. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Додаток до Наказу МОЗ України від 17.04.2014 р. № 275. 66 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_akn_anevryzmkrov_gi.pdf (дата звернення: 14.11.2025).

9. Григор'єва І. А., Куфтеріна Н. С., Григоров С. М. Клініко-неврологічні особливості порушень мозкового кровообігу в осіб молодого віку. *Міжнародний медичний журнал*. 2015. № 1. С. 67–71.
10. Дельва І. І. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. *EUMJ*. 2019. № 7(1). С. 72–80.
11. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 14.11.2025).
12. Диференційна діагностика епізодичних порушень : Настанова 00749 / Duodecim Medical Publications. 2017. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3536> (дата звернення: 11.10.2025).
13. Інфаркт мозку (ішемічний інсульт) : Настанова 00759 / Duodecim Medical Publications. 2017. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3546> (дата звернення: 11.10.2025).
14. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 14.11.2025).
15. Лебединець Д. В. Сучасний підхід до лікування інсульту. Національні рекомендації. *Український медичний часопис*. 2021. № 5(145). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.145.218788.
16. Насонова Т. І. Оптимізація лікування гострого порушення мозкового кровообігу. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2016. Т. 4, № 1. С. 42–49.
17. Негрич Т. І. Застосування препаратів едаравону, цитиколіну й електролітів та L-аргініну в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу. *НейроNEWS*. 2020. № 9(120). С. 12–19.
18. Патогенез хронічних розладів мозкового кровообігу / П. Р. Камчатнов та ін. *Журнал неврології та психіатрії*. 2017. № 12. С. 70–77.
19. Перелік лікарських засобів та Перелік медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 28 серпня 2025 р. : Наказ МОЗ

- України від 10.09.2025 р. № 1409. URL: https://moz.gov.ua/storage/uploads/e516ccb7-cd40-491d-b5ee-3556d0d009fe/dn_1409_10092025_dod.pdf (дата звернення: 14.11.2025).
20. Побічні реакції серцево-судинних засобів : посіб. для студентів вищ. мед. навч. закл. України IV рівня акредитації / І. С. Чекман та ін. Київ ; Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 121 с.
21. Про внесення змін до стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» : Наказ МОЗ України від 05.04.2018 р. № 620. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html (дата звернення: 14.11.2025).
22. Раціональна взаємодія лікарських засобів з урахуванням принципів фармакокінетики / І. М. Білай та ін. *Науковий огляд*. 2020. Т. 1, № 64. С. 40–47.
23. Реабілітація, профілактика і лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_602dod5akn.pdf (дата звернення: 14.11.2025).
24. Свиридова Н. К., Жгільова Н. О. Нові можливості комбінованої ноотропної терапії у хворих з хронічними порушеннями мозкового кровообігу на тлі кардіоваскулярної патології. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2017. № 1. С. 9–16.
25. Тещук В. Й., Тещук Н. В., Руських О. О. Гострі порушення мозкового кровообігу в поєднанні з черепно-мозковою травмою: основи надання невідкладної допомоги, діагностики та лікування. *Вісник морської медицини*. 2020. № 1. С. 138–142.
26. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: Ішемічний інсульт (екстренна, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602. 120 с.

27. Чуприна Г. М. Гострі порушення мозкового кровообігу: фактори ризику та можливості їх контролю / НМАПО ім. П. Л. Шупика. URL: https://www.nuozu.edu.ua/images/Novosti/19_03_20-19.pdf (дата звернення: 11.10.2025).
28. Шатілова О. А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.03.05 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2010. 20 с.
29. Шведський В. В., Штриголь С. Ю., Ходаківський О. А. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 2. С. 7–12.
30. Achar A., Myers R., Ghosh C. Drug Delivery Challenges in Brain Disorders across the Blood–Brain Barrier: Novel Methods and Future Considerations for Improved Therapy. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, № 12. DOI: 10.3390/biomedicines9121834.
31. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical article / M. Y. Tseng et al. *J. Neurosurg.* 2009. Vol. 111, № 1. P. 171–180. DOI: 10.3171/2009.3.Jns081332.
32. Advances in Antibody-Based Therapeutics for Cerebral Ischemia / J.-M. Sun et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, № 1. P. 145–167. DOI: [10.3390/pharmaceutics15010145](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010145).
33. Association of Intensive and Standard Blood Pressure Control with Cerebral Blood Flow: A Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial / S. Dolui et al. *JAMA Neurol.* 2022. Vol. 79, № 4. P. 380–389.
34. Autret A. Accident vasculaire cerebral constitue. *La Revue du Praticien*. 1996. Vol. 46, № 15. P. 1899–1906.
35. Beyond nimodipine: advanced neuroprotection strategies for aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm and delayed cerebral ischemia / S. Luzzi

- et al. *Neurosurgical Review*. 2024. Vol. 47, № 1. P. 305. DOI: 10.1007/s10143-024-02543-5.
36. Cerebral blood flow in sleep: A systematic review and meta-analysis / R. F. M. Al-Shama et al. *Sleep. Medicine Reviews*. 2024. Vol. 77. DOI: [10.1016/j.smrv.2024.101977](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2024.101977).
37. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury / V. Cottenceau et al. *J. Neurotrauma*. 2011. Vol. 28, № 10. P. 2003–2015.
38. Development and Testing of Thrombolytics in Stroke / D. Nikitin et al. *Journal of Stroke*. 2021. Vol. 23, № 1. P. 12–36.
39. Effect of Antihypertensive Treatment on Cerebral Blood Flow in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. E. van Rijssel et al. *Hypertension*. 2022. Vol. 79, № 5. P. 1067–1078.
40. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study / M. L. Ware et al. *Neurosurgery*. 2005. Vol. 57, № 4. P. 727–736.
41. Effects of phenylephrine on systemic and cerebral circulations in humans: a systematic review with mechanistic explanations / L. Meng et al. *Anaesthesia*. 2023. Vol. 79, № 1. P. 71–85. DOI: 10.1111/anae.16172.
42. Emerging Advances in the Management of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review / S. Muraoka et al. *J. Clin. Med*. 2025. Vol. 14, № 10. P. 3403. DOI: 10.3390/jcm14103403.
43. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure / G. Francony et al. *Crit. Care Med*. 2008. Vol. 36, № 3. P. 795–800.
44. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients / A. M. Cook et al. *Neurocrit Care*. 2020. Vol. 32, № 3. P. 647–666. DOI: 10.1007/s12028-020-00959-7.

45. High dose erythropoietin increases brain tissue oxygen tension in severe vasospasm after subarachnoid hemorrhage / R. Helbok et al. *BMC Neurol.* 2012. Vol. 12, № 32. DOI: 10.1186/1471-2377-12-32.
46. Lyden P. D. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke.* 2021. Vol. 52, № 9. P. 3063–3071.
47. Novel approaches for the delivery of therapeutics in ischemic stroke / S. Nozohouri et al. *Drug Discov. Today.* 2020. Vol. 25, № 3. P. 535–551. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.01.007.
48. Novel approaches for the delivery of therapeutics in ischemic stroke / S. Nozohouri et al. *Drug Discovery Today.* 2020. Vol. 25, № 3. P. 535–551. DOI: [10.1016/j.drudis.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.007).
49. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study / H. B. Hubert et al. *Circulation.* 1983. Vol. 67, № 5. P. 968–977. DOI: 10.1161/01.cir.67.5.968.
50. Oxidative Stress and Cerebral Vascular Tone: The Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species / M. Salvagno et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024. Vol. 25, № 5. P. 3007. DOI: [10.3390/ijms25053007](https://doi.org/10.3390/ijms25053007).
51. Prophylactic Therapies for Morbidity and Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials / M. Dayyani et al. *Stroke.* 2022. Vol. 53, № 6. P. 1993–2005.
52. Regulation of cerebral blood flow boosts precise brain targeting of vinpocetine-derived ionizable-lipidoid nanoparticles / X. Bian et al. *Nature Communications.* 2024. Vol. 15, № 1. P. 3987. DOI: 10.1038/s41467-024-48461-4.
53. Role of Carbonic Anhydrase in Cerebral Ischemia and Carbonic Anhydrase Inhibitors as Putative Protective Agents / I. Bulli et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 9. P. 5029.

54. The PASTIS trial: Testing tadalafil for possible use in vascular cognitive impairment / M. H. Pauls et al. *Alzheimer's Dementia*. 2022. Vol. 18, № 12. P. 2393–2402.
55. VigiAccess / WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. URL: <http://www.vigiaccess.org> (Date of access: 14.11.2025).

ДОДАТКИ

Принципи фармакотерапії гострого ішемічного інсульту

Терапія	Особливості застосування	Застереження
Тромболізис (Альтеплаза, Тенектеплаза)	Єдиний доведено ефективний фармакотерапевтичний захід у гострій фазі ішемічного інсульту. Повинен бути проведений протягом 4,5 годин після появи симптомів.	Ключове протипоказання — геморагічний інсульт або внутрішньочерепний крововилив. Не призначається до нейровізуалізації.
Антитромбоцитарна терапія (Ацетилсаліцилова кислота)	Призначається всім пацієнтам з ішемічним інсультом не пізніше 48 годин від початку.	Протипоказана до проведення нейровізуалізації для виключення ГП.
Контроль артеріального тиску (АТ)	Рутинне зниження АТ не рекомендується, якщо САТ не перевищує 220 мм рт. ст. та ДАТ — 120 мм рт. ст. Якщо планується тромболізис, АТ має бути <185/110 мм рт. ст.. Для зниження використовують лабеталол або урапідил.	Різке зниження АТ (більше ніж на 10–15%) може поглибити ішемію в зоні пенумбри. Протипоказані ніфедипін короткої дії, а також сублінгвальне та внутрішньом'язове введення АГП.

Продовження таблиці 1.1

Нейропротектори/ Ноотропи	У гострому періоді II відсутні докази ефективності рутинного застосування ноотропних, нейропротекторних (наприклад, пірацетам, вінпоцетин, пентоксифілін) та глюкокортикоїдів.	Пірацетам може посилювати нейродеструкцію через ексайтотоксичність; його рекомендують призначати не раніше 48–72 годин.
Корекція набряку мозку	Для гострого лікування внутрішньочерепної гіпертензії застосовують гіперосмолярні розчини: манітол або гіпертонічний розчин натрію хлориду.	ГРСН може бути більш ефективним, ніж манітол, у пацієнтів, які не реагують на манітол, і забезпечує більш швидку та стійку редукцію ВЧГ. Глюкокортикоїди протипоказані при ВМК.

Джерело: створено автором на основі інформації джерел [3, 26, 29, 35, 47].

Лікарські засоби для реперфузії та антитромботичної терапії

Препарат (Номенклатура)	Основний механізм дії	Особливості застосування та клінічні мішені
Тромболітики (B01AD)		
Альтеплаза (рТАП)	Серінова протеаза, що каталізує перетворення плазміногену на плазмін, який розщеплює фібринові згустки.	Єдиний затверджений засіб для системного тромболізісу при ІІ. Використовується суворо в межах 4,5 годин від початку симптомів.
Тенектеплаза (ТНК)	Варіант рТАП із довшим періодом напіввиведення та вищою фібриновою специфічністю.	Альтернатива альтеплазі; демонструє вищі показники реканалізації порівняно з альтеплазою. дозволяє одноразове болюсне введення.
Десмотеплаза	Серінова протеаза, що має найвищу фібринову селективність серед тромболітиків і довший період напіввиведення	Перспективний препарат, досліджений для використання в пізніші терапевтичні вікна (3–9 годин).
Антиагреганти (B01AC)		
Ацетилсаліцилова кислота (АСК)	Необоротний інгібітор тромбоксансинтетази	Вторинна профілактика ІІ/ТІА. У гострому періоді ІІ призначається не пізніше 48 годин від початку. Протипоказана до проведення нейровізуалізації.

Продовження таблиці 1.2

Клопідогрель	Антиагрегант, використовується для запобігання повторним судинним подіям	Вторинна профілактика ІІ/ТІА; може застосовуватися у подвійній терапії з АСК для пацієнтів з неосяжним ІІ.
Цилостазол	Інгібітор фосфоді- естерази- 3 (PDE3). Антитромбоцитарна, ендотеліально-захисна та вазодилатаційну дія	Зниження ризику симптоматичного вазо-спазму та ДЦІ після аСАК
Трифлузал	Необоротний інгібітор тромбоксансинтетази	Вторинна профілактика ІІ/ТІА, негеморагічні порушення кровообігу
Прямі антикоагулянти (B01AB)		
Гепарин/ Еноксапарин	Запобігають тромбоутворенню на усіх стадіях згортання крові.	Для профілактики ТГВ. Не рекомендовані рутинно в гострому періоді ІІ (<48 годин) через ризик геморагічних ускладнень.
Прямі інгібітори тромбіну (B01A E)		
Дабігатран	Блокує активність як вільного, так і фібринозв'язаного тромбіну, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану тромбіном	Профілактика інсульту у дорослих, вік ≥ 75 років, в анамнезі яких перенесений ІІ/ТІА

Прямі інгібітори фактора Ха (V01A F)		
Ривароксабан, Апіксабан, Едоксабан	Селективне інгібування фактора Ха (як у вільному стані, так і зв'язаного з тромбом), пригнічення активності протромбіназного комплексу, що перериває коагуляційний каскад, та опосередковане зниження тромбін-індукованої агрегації.	Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих, вік ≥ 75 років, в анамнезі яких перенесений ІІ/ТІА.

Складено автором на основі аналізу джерел: [36, 38].

Засоби для гемодинамічної, вазоактивної та осмотичної корекції

Препарат (Номенклатура)	Механізм дії	Особливості застосування та клінічні мішені
Антигіпертензивні (C02, C03, C07, C09)		
Лабеталол, Урапідил, Еналаприл	Комбіновані α - та β - адреноблокатори, селективні α - блокатори, інгібітори АПФ.	Використовуються для контрольованого зниження значно підвищеного АТ (САТ > 220 або ДАТ > 120 мм рт. ст.). Різке зниження АТ (понад 10–15%) <u>протипоказане.</u>
Блокатори кальцієвих каналів (C08D) та споріднені препарати (N06B)*		
Німодипін	Блокатор L-типу. Спрямований на усунення церебрального вазоспазму та має нейропротекторну дію.	Основний препарат для профілактики ДЦІ/вазоспазму після аСАК. Рекомендований пероральний шлях введення.
Нікардипін, Верапаміл	Блокатор L-типу кальцієвих каналів (дигідропіридини та недигідропіридини).	Альтернатива німодипіну при аСАК. Нікардипін має підтверджену ефективність у зниженні вазоспазму та ДЦІ.
Фасудил [#]	Інгібітор Rho-кінази. Вазодилатаційна, антиоксидантна та протизапальна дія.	Застосовується для профілактики вазоспазму та ДЦІ.

Цинаризин, Флунаризин	Блокатори L-типу кальцієвих каналів. Зменшує вазоспазм обумовлений впливом норепінеф-рину і серотоніну. Флунаризин також зв'язує кальмодулін.	Застосовують при ДЕП, тинітусі, головному білю судинного походження
Вінпоцетин* (Кавінтон)	Інгібує потенціал-залежні Ca^{2+} та Na^{+} -канали Вибірковий інгібітор PDE1, що підвищує ЦК, оксигенацію та утилізацію глюкози мозком.	Застосовується при ХІГМ. У гострій фазі II ефективність не доведена; можливий ризик "внутрішньомозкового обкрадання".
Осмотичні агенти (B05BC)		
Манітол	Гіперосмолярний розчин, що знижує внутрішньочерепний тиск (ВЧТ).	Використовується для зменшення церебрального набряку/ ВЧГ (наприклад, при II, ТБІ, ВМК). Слід контролювати осмолярність.
Гіпертонічний розчин NaCl (ГРСН)	Гіперосмолярний розчин (3%, 7.5%). Може бути більш ефективним, ніж манітол, для швидкого зниження ВЧТ.	Рекомендований для корекції ВЧГ (особливо при неефективності манітолу або гіповолемії). Необхідний контроль натрію/хлориду.

Вазопротектори (C05CX)		
L-лізину есцинат	Знижує активність лізосомальних гідролаз, нормалізує судинно- тканинну проникність, підвищує тонус судин	Рекомендований при лікворно-венозних порушеннях на тлі хронічних порушень мозкового кровообігу (ХПМК), набряках головного мозку, в тому числі, з ВЧК
Вазодилататори (C04A D03)		
Пентоксифілін	Блокатор ФДС- 4. Гальмує агрегацію еритроцитів і тромбоцитів	Рекомендований при хронічній ішемії головного мозку різного генезу.

Примітка: # - в Україні не зареєстрований

Складено автором на основі аналізу джерел: [14, 29, 33, 37, 40, 43, 44].

Нейропротекторні. нейрометаболічні засоби

Препарат (Номенклатура)	Механізм дії	Особливості застосування та клінічні мішені
Нейрометаболічні засоби (N07X)		
ЕМГПС (Дінар, етил-метил- гідроксипіридину сукцинат)	Політропний ефект: Антиоксидант (нейтралізує вільні радикали), антигіпоксанти (активує цикл Кребса через сукцинат), мембраностабілізатор.	Основа терапії ХІГМ; підвищує стійкість нейронів до гіпоксії. Високий профіль безпеки, мінімізація поліпрагмації.
Церебролізін	Гідролізат мозку, що містить нейропептиди. Має нейротрофічну активність (подібно до NGF), нормалізує біоенергетику.	Рекомендований для ранньої моторної реабілітації після інсульту (доказовість 1A/1B).
Пірацетам	Стимулює метаболічні процеси, синтез АТФ/РНК, покрощує когнітивні функції.	Використовується для корекції когнітивних розладів. Обмежений у гострій фазі II (ризик посилення нейродеструкції/ексайтотоксич- ності).

Додаток А

Продовження таблиці 1.4.

Депротейнізовані гемодеривати із крові телят (Актовегін)	Знижує активність ПАРП. активує ген експресії NF- κ B Чинить метаболічну, нейропротекторну та мікроциркуляторну дію	Використовують при захворюваннях головного мозку судинного генезу,
Антиоксиданти/Антигіпоксанти		
Тірілізад*	Вільний радикальний скавенджер, антиоксидант.	Хоча має нейропротекторну дію, великі клінічні випробування не підтвердили його значущої клінічної ефективності.

Примітка: * - лікарські засоби не зареєстровані в Україні
Складено автором на основі аналізу джерел: [9, 15, 26, 29, 35].

Додаток А

Таблиця 1.5

**Препарати для профілактики та лікування вазоспазму після
субарахноїдального крововиливу**

Препарат (АТС)	Механізм дії	Фармакокінетичн і переваги над німодипіном	Ефективність / Клінічний статус
Німодипін (C08CA)	Блокатор L-типу кальцієвих каналів. Нейропротектор та мікросудинний вазодилататор.	T _{1/2} : 1.7–9 годин (короткий).	Основний засіб; покращує неврологічні результати та знижує смертність (доказовість 1А). Обмеження: ризик гіпотензії та вазоплегії.
Нікардипін (C08CA)	Блокатор L-типу Ca.	T _{1/2} : 8.6 годин (довший за німодипін).	Підтверджена ефективність у зниженні вазоспазму та ДЦІ; має тип 1а доказовості.
Цилостазол B01AC23	Інгібітор PDE3, вазодилататор, антиагрегант.	T _{1/2} : 11–13 годин (надійний профіль).	Підтверджений потенціал у профілактиці ДЦІ та покращенні функціональних результатів; має тип 1а доказовості.

Фасудил	Інгібітор Rho-кінази.	T _{1/2} : 1.7 годин (короткий).	Показав ефективність у запобіганні вазоспазму та ДЦ; покращує клінічні результати.
Клазосентан	Селективний антагоніст рецепторів ендотеліну А (Ет-1 — потужний вазоконстриктор).	Високе зв'язування з білками (>99%).	Значне зниження ангиографічного вазоспазму та ДЦ, але без значного покращення функціонального результату (ризик ПР при високих дозах).
Еритропоетин В03ХА01	Нейропротекторні властивості, стимулює цереброваскулярні й ендотелій.	T _{1/2} : 16–67 годин (при п/ш введенні).	Знижує частоту тяжкого вазоспазму та ДЦ; потребує подальшого вивчення.
Магнію сульфат (А12СС02)	Блокатор Са каналів, нейропротектор (блокує NMDA).	Низьке проникнення в СМР.	Клінічна ефективність внутрішньовенного введення не підтверджена для рутинного використання.

Складено автором на основі аналізу джерел: [14, 26, 31, 35, 42, 45].

Додаток А

Таблиця 1.6

Основні побічні реакції препаратів для корекції ПМК

Клас препарату (АТХ-код)	Типові побічні ефекти	Механізми виникнення побічних ефектів	Шляхи попередження та заходи безпеки
Тромболітики (B01AD)	Внутрішньочерепний крововилив (ВЧК), церебральна геморагія, кровотечі (найпоширеніше ускладнення), ангіоневротичний набряк.	Виникають внаслідок лізису фібрину, який є метою терапії. Ризик ВЧК зростає в зоні інфаркту. Ризик підвищується у пацієнтів похилого віку та при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ.	Застосовувати виключно лікарям, які мають досвід тромболітичної терапії. Протипоказано до проведення нейровізуалізації. Уникати застосування антиагрегантів (наприклад, АСК) та гепарину протягом перших 24 годин після тромболізису. При тяжкій реакції гіперчутливості інфузію слід негайно припинити.
Антиагреганти (B01AC)	Кровотеча (шлунково-кишкові, внутрішньоочні,	Пряме пригнічення агрегації тромбоцитів.	АСК призначається не пізніше 48 годин від початку інсульту (після виключення ГІ).

	ВЧК). Тромботична тромбоцитопенія на пурпура (ТТП) (рідко, для клопідогрелю).		Клопідогрель та АСК (подвійна терапія) не рекомендовані для вторинної профілактики інсульту через підвищений ризик кровотечі
Інгібітори ФДЭ (Cilostazol/ Milrinone) (B01AC23) Пентоксифілін (C04A D03)	Тахікардія (ЧСС зростає на 5–7 уд./хв), відчуття серцебиття, стенокардія, інфаркт міокарда. Крововиливи у мозок, діарея, головний біль.	Цилостазол є інгібітором ФДЭ-3, який спричиняє вазодилатаці ю та підвищує ЧСС. Тахікардія може призводити до стенокардії.	Цилостазол протипоказаний при тяжкій печінковій /нирковій/серцевій недостатності та нещодавньому геморагічному інсульті (<6 місяців). Зниження дози до 50 мг 2 р./добу при супутньому прийомі сильних інгібіторів СУРЗА4 (наприклад, еритро-міцин, кетоконазол, омепразол). Пентоксифілін, який має й антиагрегантні властивості, протипоказаний при кровотечах,

			при гострому періоді інфаркту міокарда, виразковій хворобі.
Блокатори кальцієвих каналів (БКК) (C08)	Гіпотензія (виражене зниження АТ), тахікардія, брадикардія, головний біль, набряки нижніх кінцівок.	Вазодилатаційна дія (зниження АТ). Німодипін метаболізується СYP3A4; інгібітори цієї	Німодипін (при САК) протипоказаний з індукторами СYP3A4 (фенобарбітал, фенітоїн). При одночасному застосуванні інгібіторів СYP3A4 необхідно контролювати АТ і, за потреби, знижувати дозу. При гіпотензії, спричиненій німодипіном, рекомендовано припинити його застосування.
	Вазоплегія (для німодипіну).	системи можуть значно підвищувати його концентрацію.	
Інгібітори АПФ/ α - β -	Артеріальна гіпотензія (часто),	Зниження активності	Еналаприл протипоказаний з

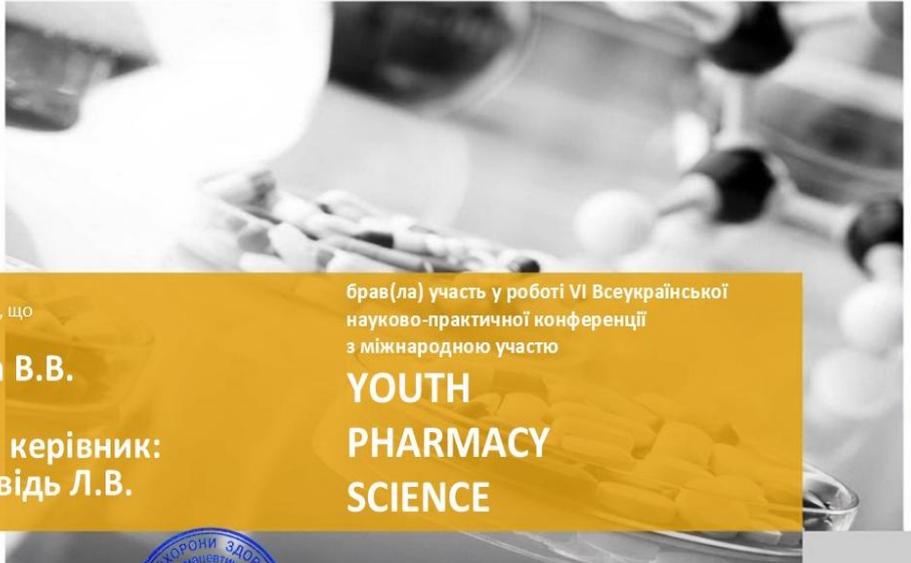
<p>блокатори (C09/C07)</p>	<p>кашель (для еналаприлу), ангіоневротичний набряк (рідко, для еналаприлу).</p>	<p>ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Кашель – поширений побічний ефект ІАПФ.</p>	<p>сакубитрилом/валсартаном через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Обережність при гіповолемії та ІХС (через ризик надмірного зниження АТ).</p>
<p>Осмотичні діуретики (Mannitol/ Hypertonic NaCl) (B05BC)</p>	<p>Гостре ураження нирок (ГУН). Гіпернатріємія, гіперхлоремія (для НТС). Ризик поглиблення ішемії (через різке зниження АТ).</p>	<p>Осмотичний механізм дії, що спричиняє значний діурез та втрату рідини.</p>	<p>Не рекомендовано профілактичне планове застосування манітолу при гострому ІІ. НТС (гіпертонічний NaCl) рекомендований над манітолом для корекції ВЧГ (через переваги для церебральної перфузії), але потребує моніторингу функції нирок та електролітів.</p>
<p>Нейропротектори/ Ноотропи</p>	<p>Збудження, безсоння, сонливість, депресія (для пірацетаму). Геморагічні</p>	<p>Пірацетам може посилювати нейродеструкцію (за типом некрозу),</p>	<p>Пірацетам рекомендують призначати не раніше 48–72 годин та з обережністю при порушеннях</p>

	розлади (пірацетам). Ажитація, агресія, тахікардія (для церебролізину)	якщо призначений занадто рано.	гемостазу. Церебролізин слід вводити повільно. Дінар завдяки політропному ефекту допомагає уникнути поліпрагмазії.
Глюкокортикоїди	Збільшення смертності та інфекційні ускладнення.	Нез'ясовані механізми (погіршення прогнозу).	Протипоказані при ВЧК (внутрішньомозковом у крововиливі).
Інші вазоактивні засоби	Підвищення ВЧТ (для нітратів). Системна артеріальна гіпотензія (для нітратів, що обмежує їх застосування).	Блокують α 1-адренорецептори або діють як донатори NO.	Нітропрурид натрію (нітрат) не рекомендується вводити пролонговано через підвищення ВЧД. Локальне введення нітратів (інтратекально) також може викликати системну гіпотензію.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Петруніна В.В.

**Науковий керівник:
Деримедвідь Л.В.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна